



MOUNT SINAI
SCHOOL OF
MEDICINE

Прикладные исследования и МЛУ-ТБ

Джозеф Р.Маси, д.м.н.

Профессор медицины

*Профессор профилактической
медицины*

Школа медицины Маунт Синай

Цели обучения

- Усвоить принципы прикладных исследований в области ТБ
- Понять особенности глобальной эпидемиологической ситуации по ТБ
- Выявить препятствия к эффективной диагностике и терапии
- Получить представление о возможной проблематике и направлениях прикладных исследований

Прикладные исследования: Определение*

- Исследование стратегий, вмешательств, инструментов или знаний *с целью:*
- улучшения качества, охвата или эффективности исследуемой системы здравоохранения
- применения данных из других источников (напр., РКИ) в «реальных условиях»

Прикладные исследования: Основные элементы

- Любая программа здравоохранения должна иметь четко определенные цели (напр., процент излечиваемости ТБ)
- Необходимо выявить препятствия к достижению целей (напр., пациенты оказываются потерянными для наблюдения и не завершают курс терапии)
- Данные препятствия служат основой для исследовательских вопросов (напр.: Почему пациенты оказываются потерянными для наблюдения ?)

Туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)

«Глобальное распространение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью значительно осложняет лечение пациентов в рамках национальных программ по туберкулезу в условиях ограниченных ресурсов, снижая эффективность и увеличивая стоимость лечения до такой степени, что становится непосильным финансовым бременем для систем здравоохранения в эндемичных по туберкулезу регионах. Необходимо срочное улучшение программной и лабораторной инфраструктуры, подключение источников финансирования, доноров и правительственных органов и привлечение серьезного внимания к данным вопросам, особенно в условиях глобального экономического кризиса»

-- Zumla A et al. Drug-resistant tuberculosis—Current dilemmas, unanswered questions, challenges and priority needs. Journal of Infectious Diseases, May 2012.

Глобальное бремя туберкулеза: Статистика (2010г.)*

- 8.8 млн. новых случаев ТБ
- 13% - среди ВИЧ-инфицированных
- 1,1 млн. умерших от ТБ
- 350 000 умерших от ВИЧ-ассоциированного ТБ
- 10 млн. детей остались сиротами в результате смерти родителей от ТБ

*WHO. Global tuberculosis control, Geneva, 2011

Компоненты диагностики и лечения ТБ

- Клиническая диагностика активной формы заболевания
- Лабораторная диагностика
- Тестирование на резистентность
- Медикаментозная терапия
- Диагностика и терапия латентной формы заболевания

В чем состоит уникальность ТБ?

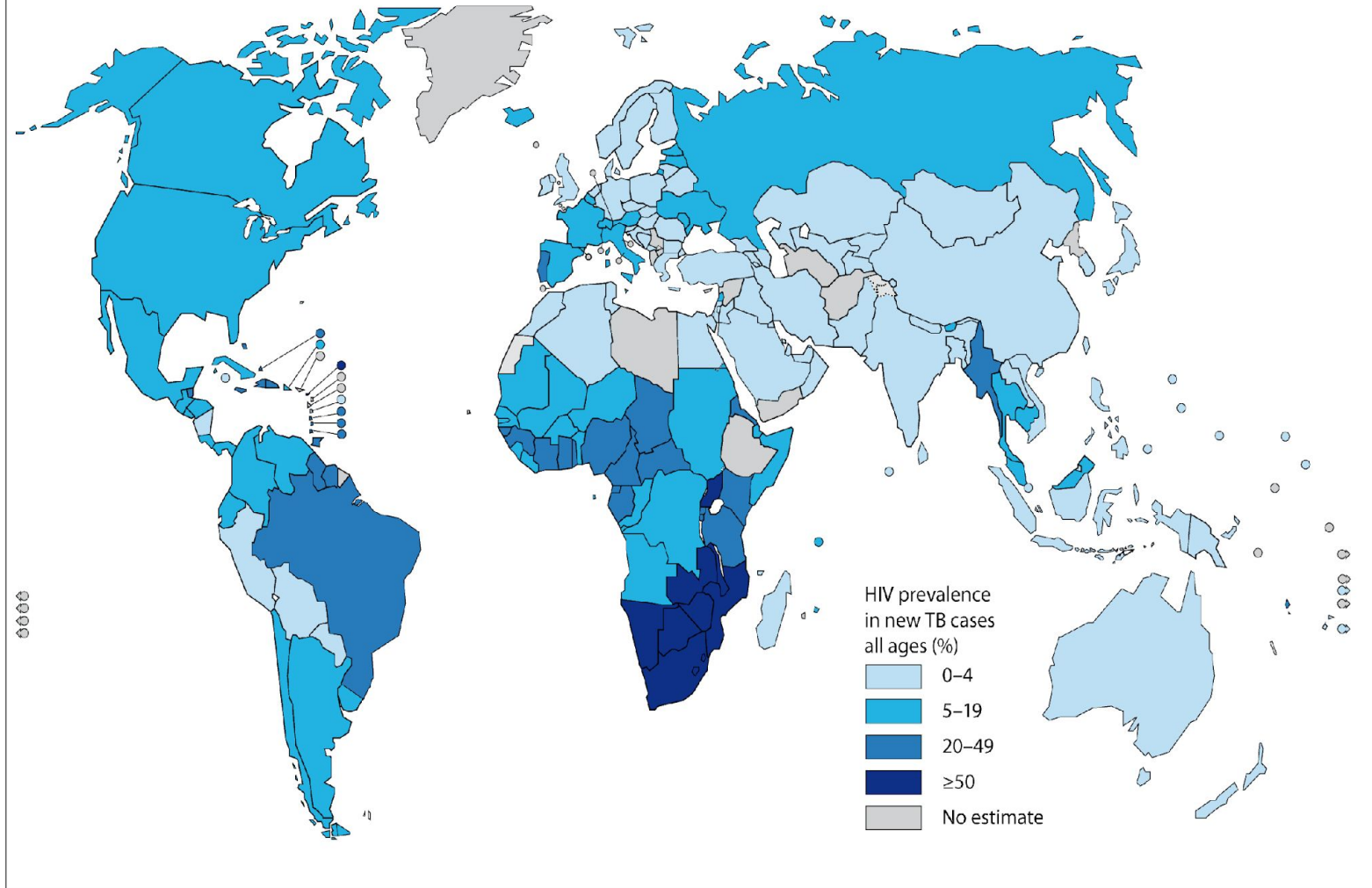
- В местах наблюдения за пациентом отсутствуют адекватные средства для подтверждения диагноза и определения лекарственной устойчивости
- Поиск новых биомаркеров происходит медленно
- Несовершенные технические средства раннего выявления активных случаев
- Вакцина и адекватные стратегии профилактики отсутствуют

В чем состоит уникальность ТБ?

- Необходимость длительной терапии
- Неоднозначная роль непосредственно наблюдаемой терапии (DOT)
- Разный объем политической поддержки и финансирования мероприятий по борьбе с ТБ в разных регионах мира

Все эти факторы создают препятствия для лечения и содействуют распространению эпидемии МЛУ-ТБ

Estimated HIV prevalence in new TB cases, 2010



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

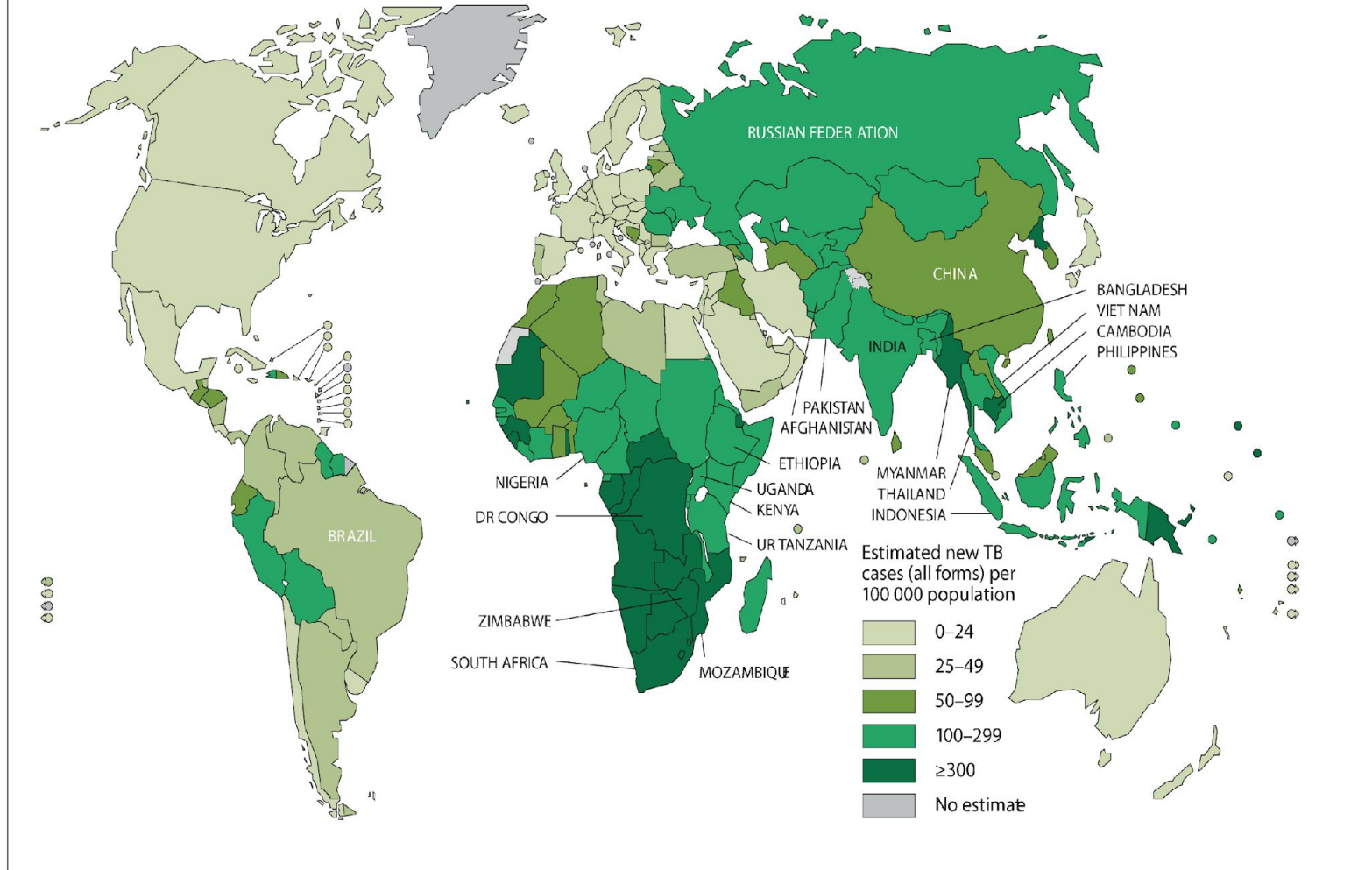
Source: *Global Tuberculosis Control 2011*. WHO, 2011.



World Health Organization

© WHO 2011. All rights reserved.

Estimated TB incidence rates, 2010



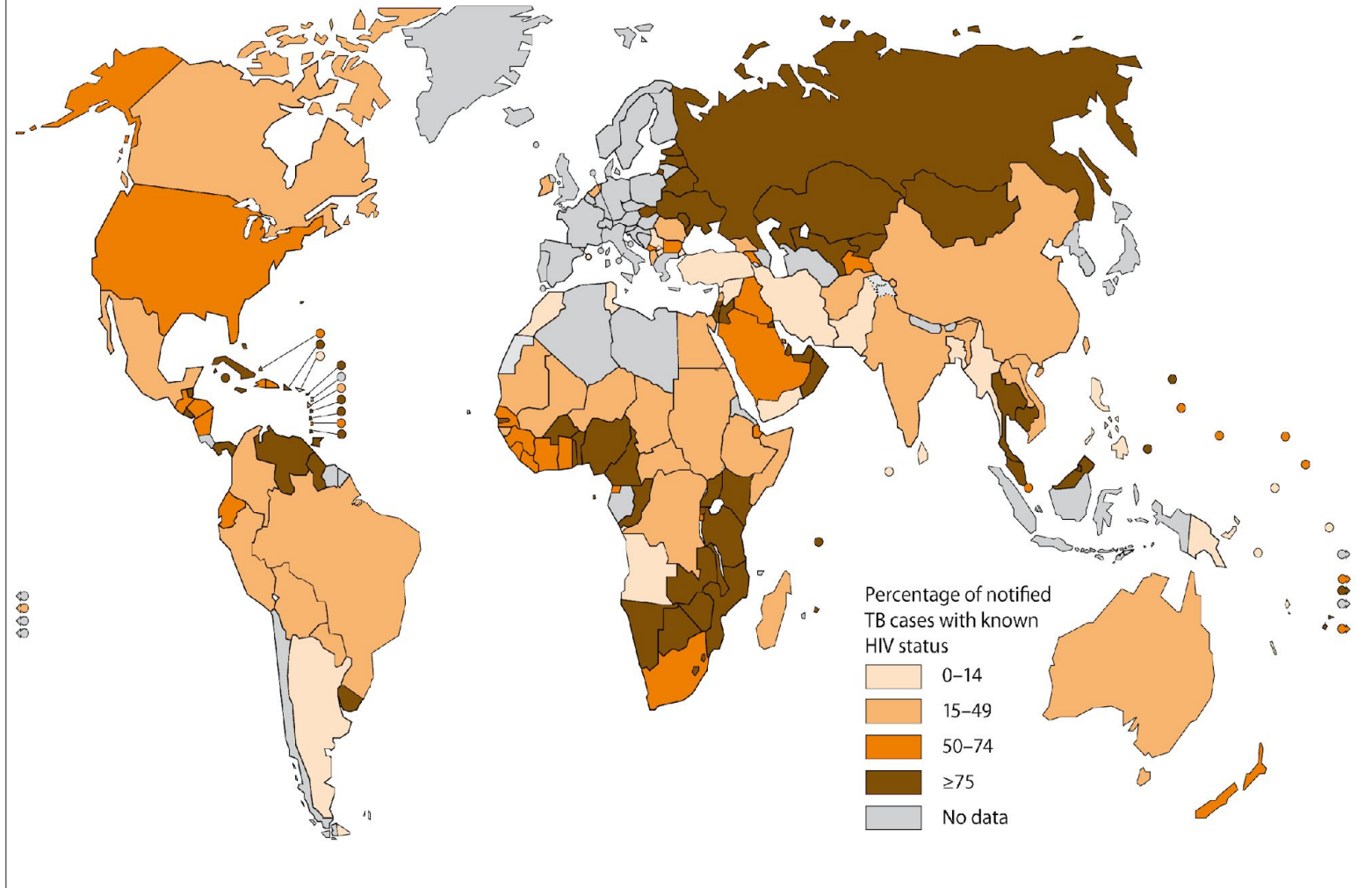
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Source: *Global Tuberculosis Control 2011*. WHO, 2011.



© WHO 2011. All rights reserved.

HIV testing for TB patients, 2010



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

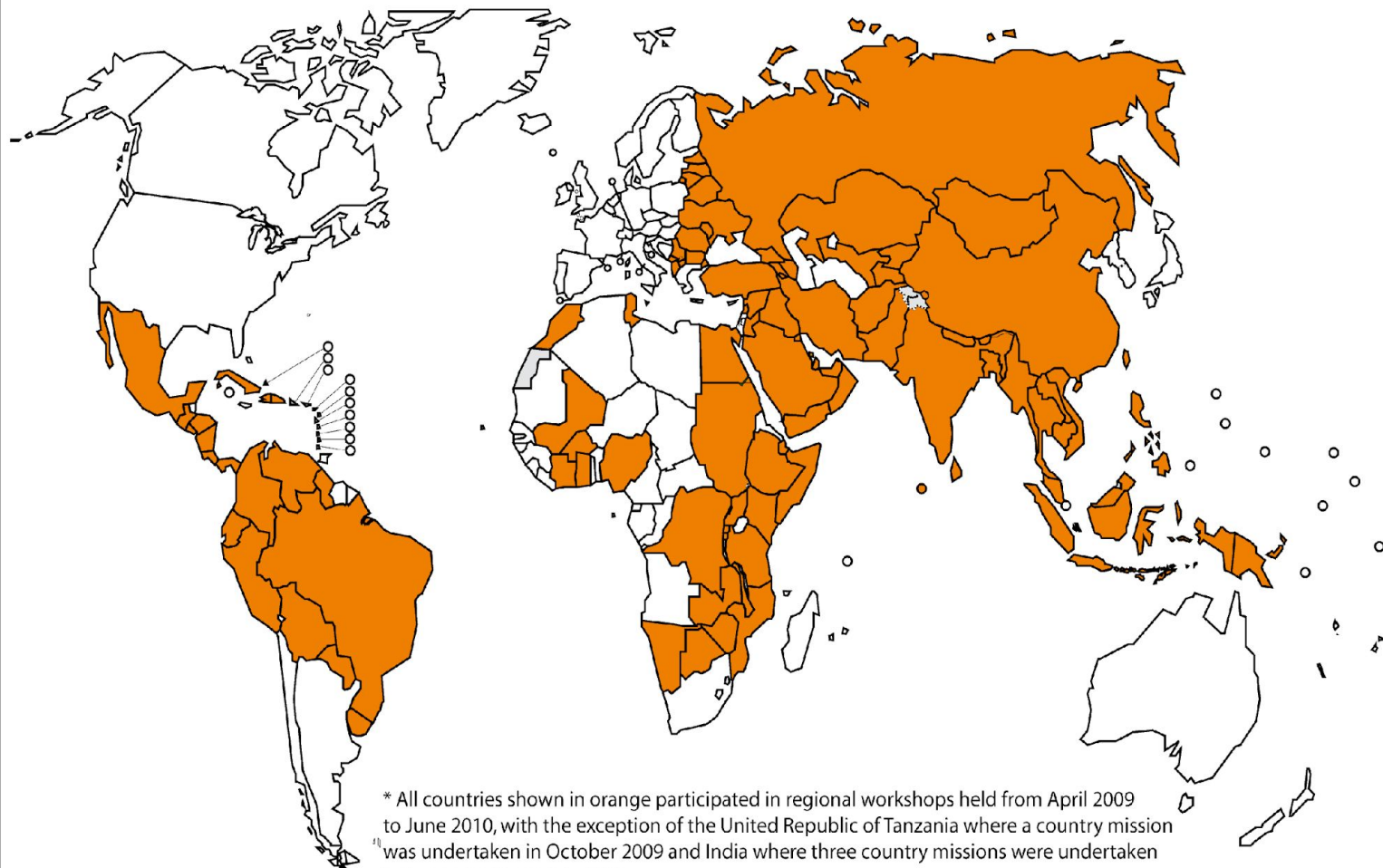
Source: *Global Tuberculosis Control 2011*. WHO, 2011.



World Health Organization

© WHO 2011. All rights reserved.

Progress in applying the Task Force framework for assessment of TB surveillance data, as of July 2011*



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Source: *Global Tuberculosis Control 2011*. WHO, 2011.



© WHO 2011. All rights reserved.

Развитие лекарственной устойчивости

Определения

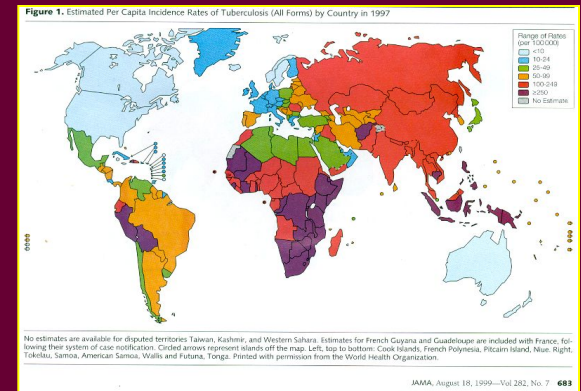
- МЛУ-ТБ: изолят ТБ является резистентным к изониазиду (INH) и рифампину
- ШЛУ-ТБ: МЛУ + устойчивость к фторхинолону и одному из трех инъекционных препаратов (амикацин, канамицин, капреомицин)
- Первичная лекарственная устойчивость: устойчивость до начала терапии
- Вторичная лекарственная устойчивость: устойчивость развивается на фоне терапии

МЛУ-ТБ:

Актуальные проблемы

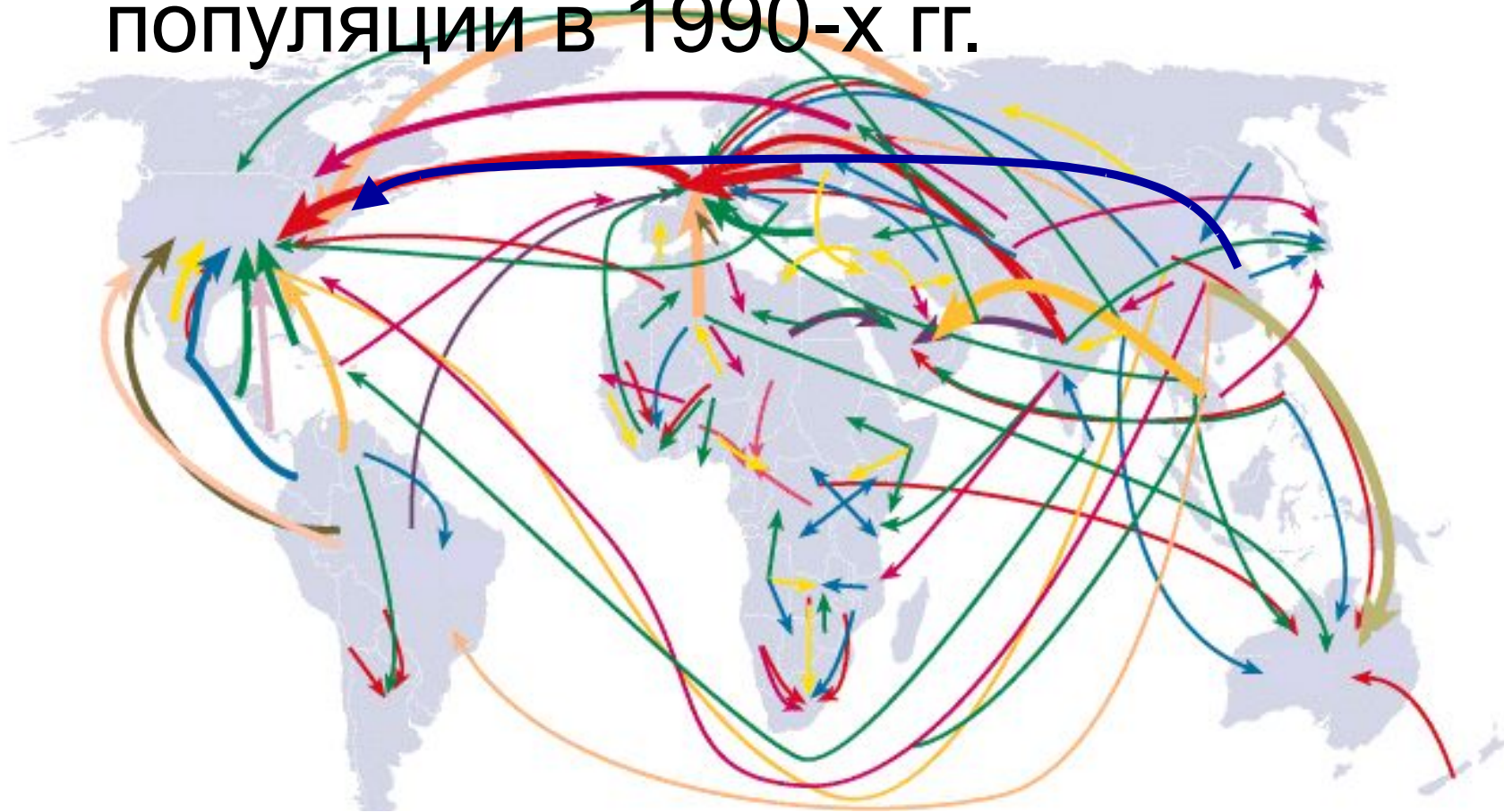
- Во многих регионах с высокой распространенностью ТБ отсутствуют лабораторные условия для проведения тестирования на лекарственную чувствительность
- В большинстве регионов мира рутинный надзор за МЛУ-ТБ не осуществляется . В результате реальное количество случаев МЛУ-ТБ остается неизвестной
- Терапевтические и диагностические стратегии применяются непоследовательно

Глобальная ситуация по резистентному ТБ: Каков масштаб проблемы?



- 2004г.: количество случаев МЛУ-ТБ - 424 203 чел. (4,3%) (новые случаи и пациенты с опытом лечения ТБ)
- 2000г.: количество случаев МЛУ-ТБ – 272 906 чел. (1,1%) (только новые случаи)
- Около 43% всех пациентов с МЛУ-ТБ в мире имеют опыт лечения ТБ
- 62% глобального бремени МЛУ-ТБ приходится на Китай, Индию и Россию

Туберкулез не признает границ... Мигрирующие популяции в 1990-х гг.

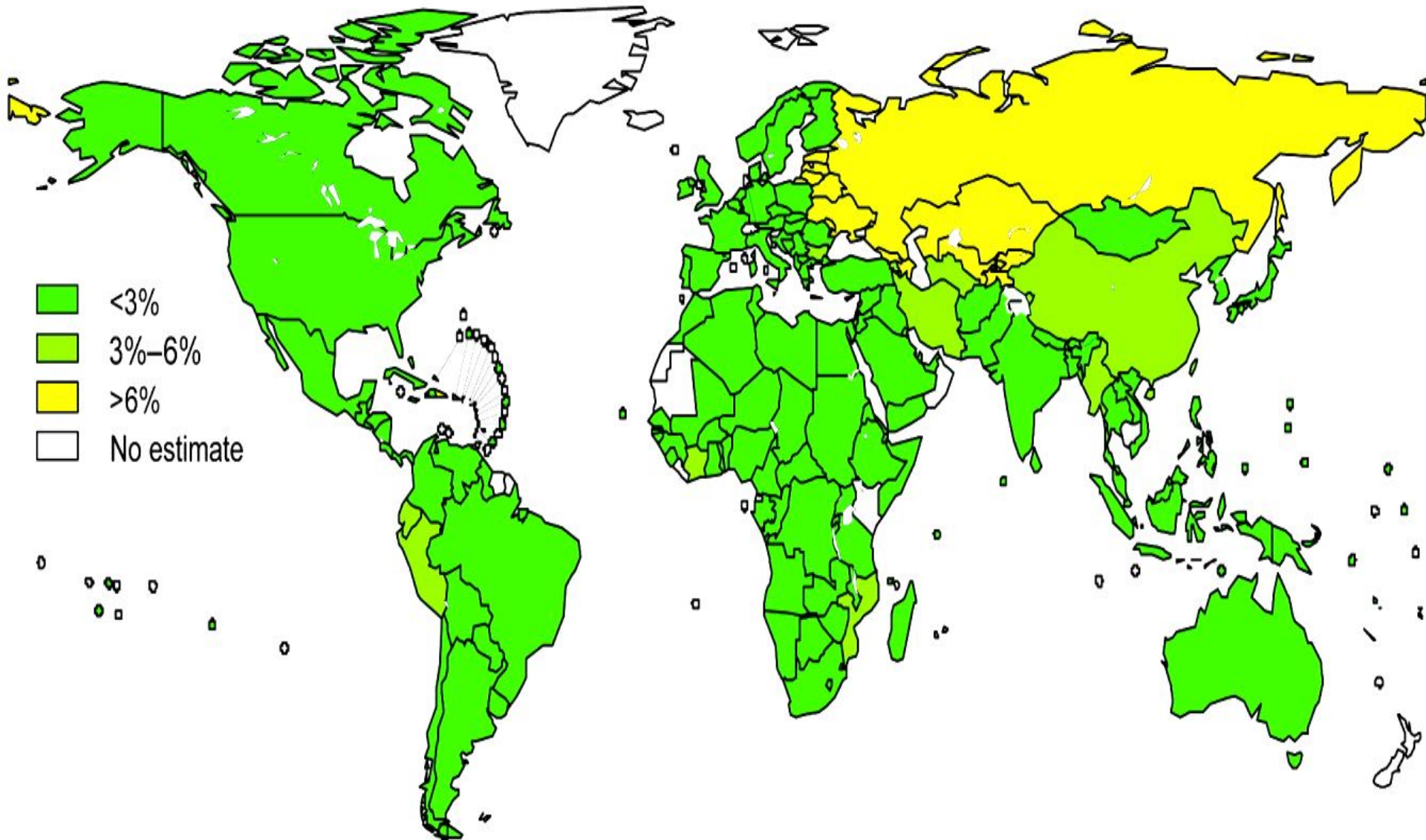


По сравнению с 1960-75гг. уровень миграции вырос в 4 раза

Source: Population Action International 1994

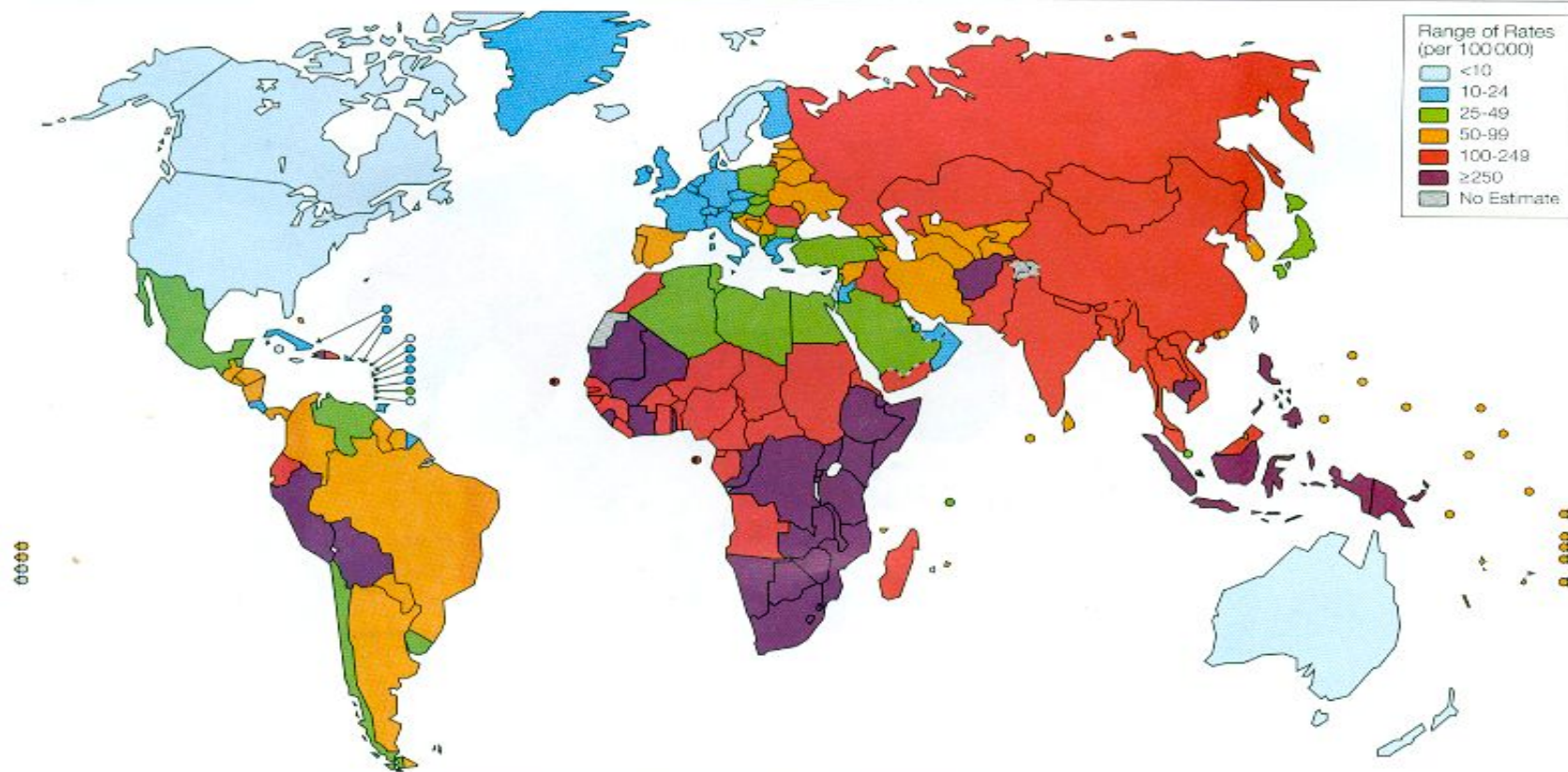
2006г. Глобальное распространение МЛУ-ТБ: Доля МЛУ-ТБ среди новых случаев ТБ

Source: Zignol, Dye et al, JID 2006:194



62% глобального бремени МЛУ-ТБ приходится на Китай, Индию и Россию (2006г.)

Figure 1. Estimated Per Capita Incidence Rates of Tuberculosis (All Forms) by Country in 1997



No estimates are available for disputed territories Taiwan, Kashmir, and Western Sahara. Estimates for French Guyana and Guadeloupe are included with France, following their system of case notification. Circled arrows represent islands off the map. Left, top to bottom: Cook Islands, French Polynesia, Pitcairn Island, Niue. Right, Tokelau, Samoa, American Samoa, Wallis and Futuna, Tonga. Printed with permission from the World Health Organization.

Пробелы в выявлении и лечении ТБ

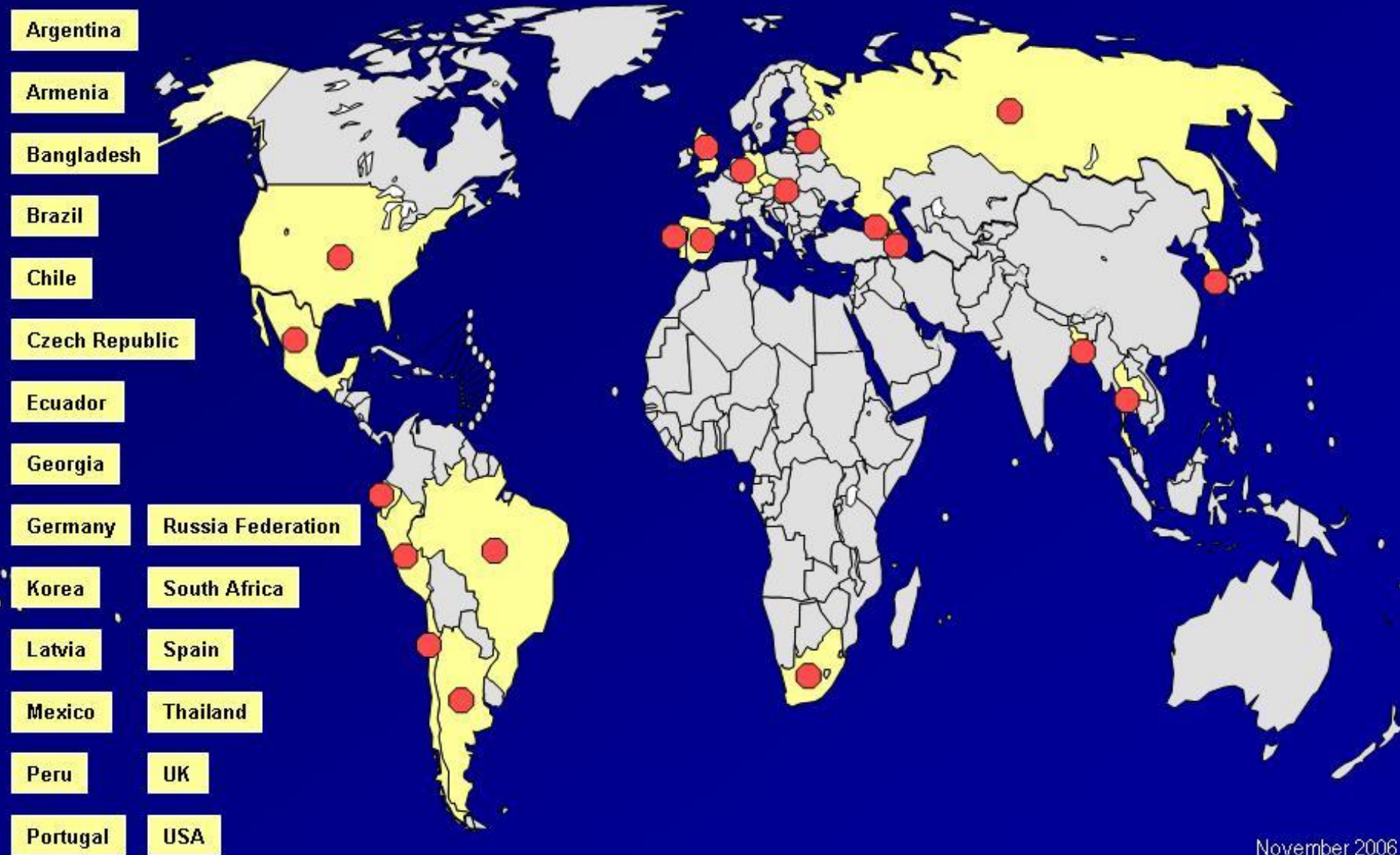
- По расчетным данным, в мире выявляется лишь 7% от общего количества случаев МЛУ-ТБ и лишь 1% пациентов получает рекомендуемые схемы лечения*

**ВОЗ. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью: 2010г.*

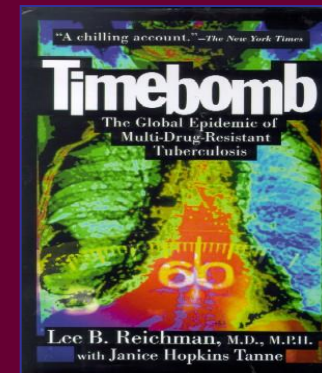
Глобальный отчет по надзору и борьбе с эпидемией.

Countries with XDR-TB

Confirmed cases to date



Резистентный ТБ в глобальном масштабе: МЛУ/ШРУ: Основные проблемы



- Субоптимальные мероприятия по борьбе с ТБ (в т.ч. плохая организация DOT и инфекционного контроля; проведение лечения без тестирования на ЛЧ или выполнения посева)
- МЛУ предшествует ШЛУ: плохое применение противотуберкулезных препаратов 2-го ряда в странах с низким и средним уровнем дохода
- ВИЧ-инфекция утяжеляет течение ТБ и содействует его передаче (пример: Квазулу-Натал, ЮАР)
- Реальный факт: В 2005г. лишь ~2% пациентов с диагнозом МЛУ-ТБ, подтвержденным результатами посева, получали терапию препаратами 2-го ряда
(Global Plan to Stop TB 2006-2015)

Исходы по ШЛУ-ТБ для случаев, определенных по результатам исходных тестов на ЛЧ, 1993–2007гг.* (США)

	N	(%)
Всего диагностировано	46	
Завершили курс терапии	16	(35%)
Умерли в период получения терапии	15	(33%)
Переехали	7	(15%)
Получают терапию в настоящее время		
Препараты отменены	4	(9%)
Другое	2	(4%)
Потеряны для наблюдения	1	(2%)
	1	(2%)

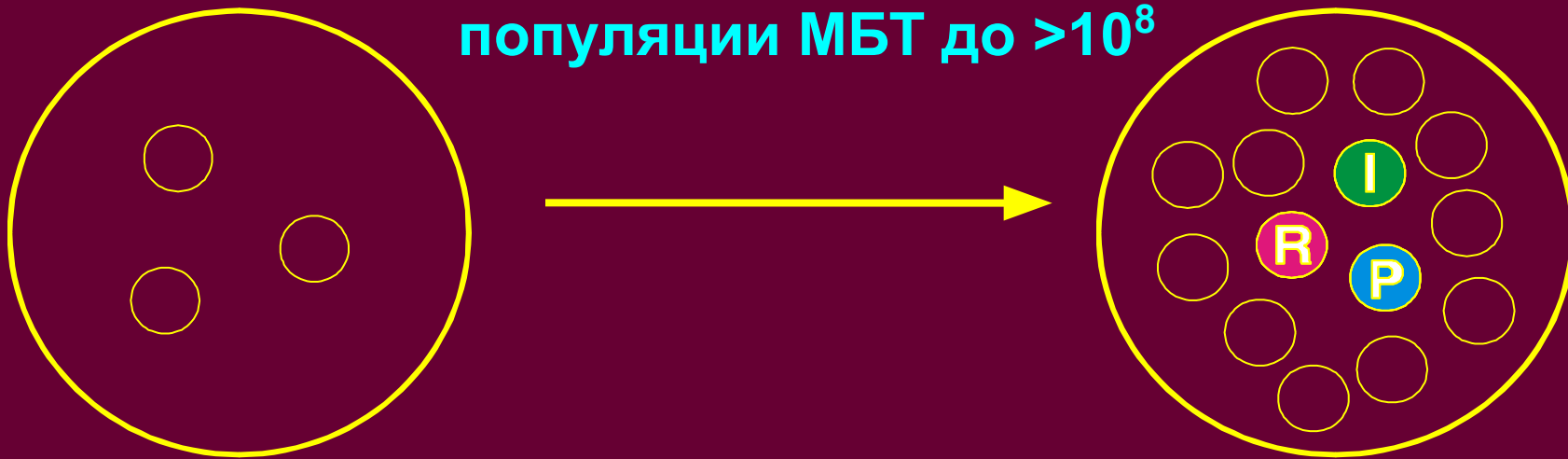
* Предварительные данные – не для широкого распространения



Как распространяется лекарственная устойчивость:

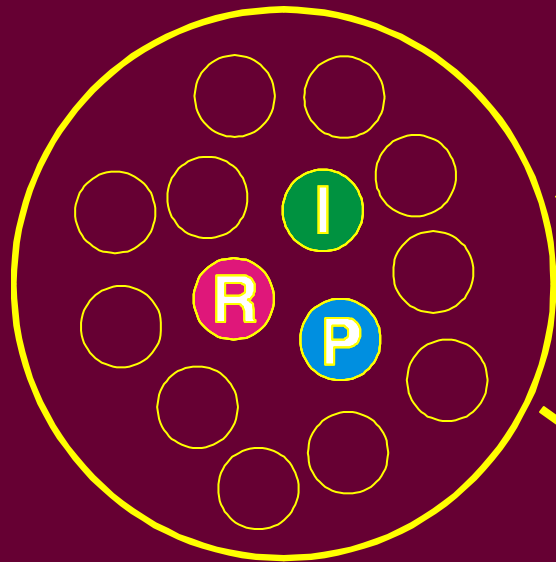
- 1. Случайные мутации*
- 2. Неправильные стратегии
лечения*

Развитие спонтанных мутаций при росте популяции МБТ до $>10^8$



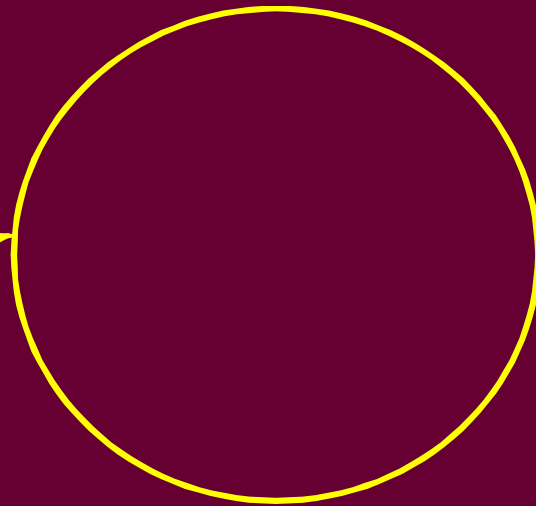
Препарат	Частота мутаций
Рифампин	10^{-8}
Изониазид	10^{-6}
Пиразинамид	10^{-6}

Резистентные мутанты в крупных популяциях бактерий



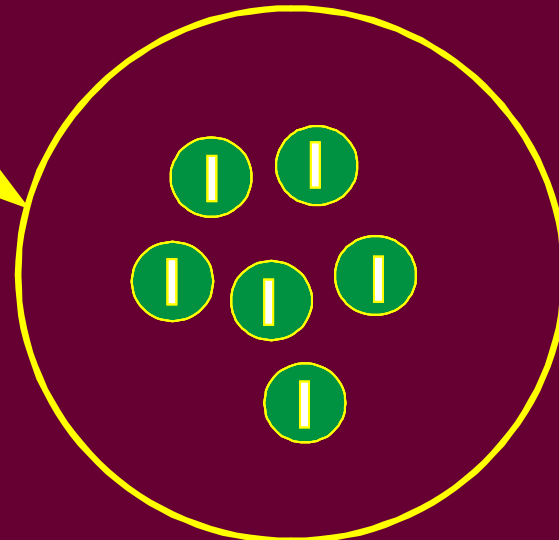
IN
RIF
PZA

Комбинированная терапия:
Нет бактерий, резистентных ко всем 3 препаратам

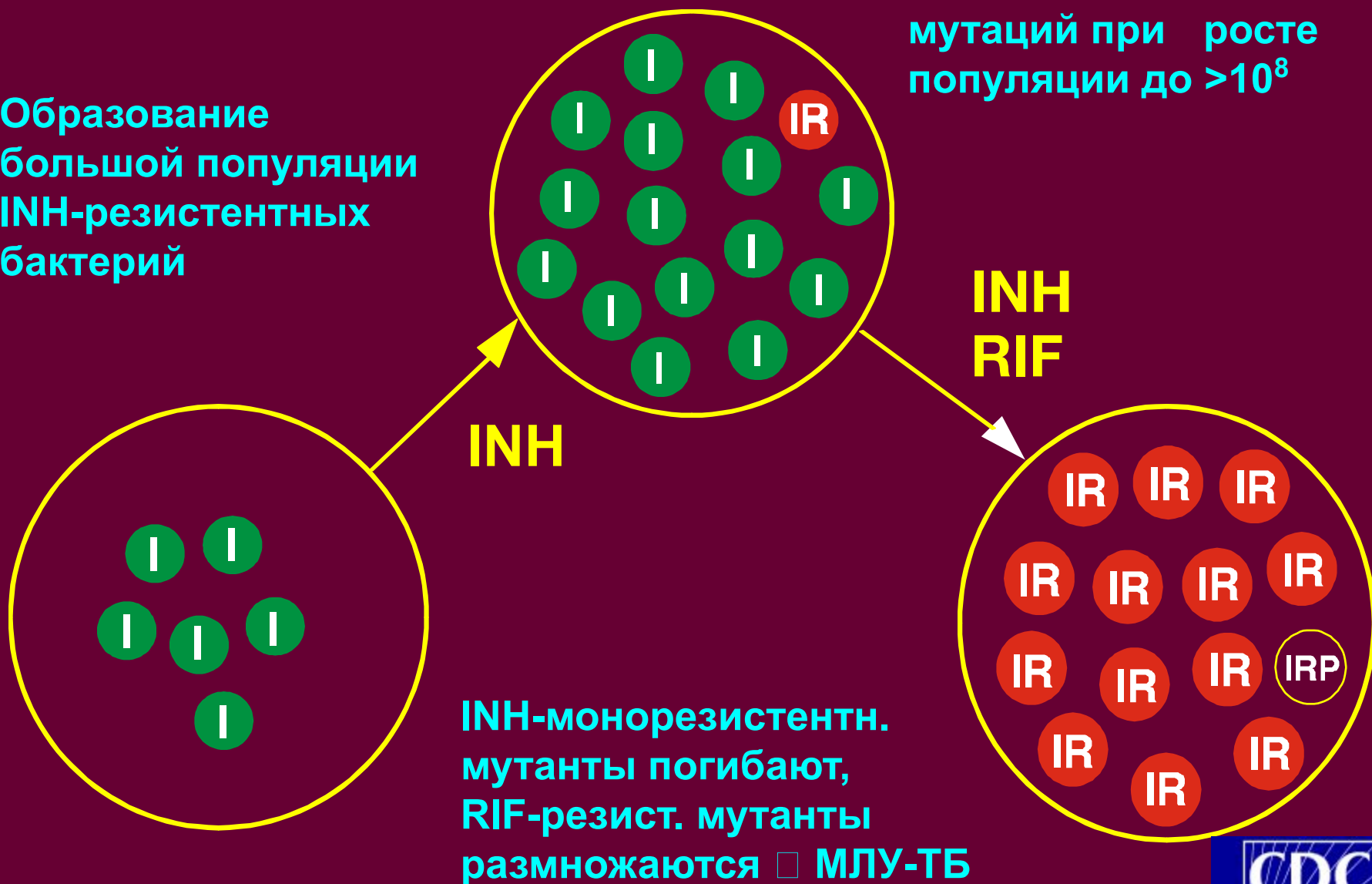


Монотерапия: размножение INH-резистентных бактерий

INH



Образование
большой популяции
INH-резистентных
бактерий



Принципы лечения МЛУ-ТБ

Американское общество торакальной медицины, Центры профилактики и контроля заболеваний, Американское общество инфекционных заболеваний, 2003

- DOT должна проводиться пациентам в стационаре или на дому
- Не допускается добавление одного препарата к неэффективной схеме лечения
- При инициации или пересмотре терапии стремиться использовать не менее 3 ранее не назначавшихся препаратов, к которым определена чувствительность *in vitro*
- С начала терапии необходимо включение в схему пероральных препаратов в достаточном количестве, чтобы обеспечить эффективность схемы после отмены инъекционного препарата
- Не ограничивать терапевтическую схему тремя препаратами, если имеются другие, ранее не назначавшиеся лекарственные средства, которые могут оказаться эффективными

Принципы лечения МЛУ-ТБ (продолж.)

Американское общество торакальной медицины, Центры профилактики и контроля заболеваний, Американское общество инфекционных заболеваний, 2003

- При лечении МЛУ-ТБ не допускается применение прерывистой терапии
- Не рекомендуется применение препаратов, к которым определена устойчивость *in vitro*, так как данные препараты имеют низкую или нулевую эффективность
- Хорошая реакция не является основанием для продолжения неадекватной схемы лечения
- Необходимо широкое применение мониторинга терапевтической концентрации препарата в сыворотке, особенно для бактерицидных и наиболее токсичных препаратов
- Устойчивость RIF в большинстве случаев ассоциирована с перекрестной устойчивостью к рифабутину и во всех случаях – к рифапентину
- При ведении пациента с МЛУ-ТБ рекомендуется консультация эксперта

Этап 1

Начинать с любых препаратов первого ряда, к-рым чувствителен изолят

Добавить фторхинолон и инъекционный препарат в зависимости от ЛЧ

Любые доступные препараты

Препараты 1 ряда

Пиразинамид
Этамбутол

ПЛ
ЮС

Один из препаратов

Фторхинолоны

Левифлоксацин
Моксифлоксацин

ПЛ
ЮС

Один из препаратов

В/в препараты

Амикацин
Капреомицин
Стрептомицин
Канамицин

Этап 2

Добавлять препараты 2 ряда; в итоговой схеме должно быть 4-6 препаратов, к которым чувствителен изолят (ранее не использовавшиеся)

Выбрать 1 или более препаратов

Пероральные препараты 2 ряда

Циклосери
нЭтионам
идPAS

Этап 3

Если не имеется 4-6 препаратов, рассмотреть воз-ть применения препаратов 3 ряда; консультация эксперта по МЛУ-ТЬ

Рассмотреть возможность применения

Препараты 3 ряда

Имипенем Линезолид Макролиды
Амоксициллин/Клавуланат



Контакты по МЛУ-ТБ

- Представляется, что МЛУ-штаммы характеризуются такой же степенью вирулентности и трансмиссивности, что и чувствительные штаммы
- Одинаковая чувствительность туберкулиновой кожной пробы
- Недостаточно данных, подтверждающих эффективность предлагаемых схем лечения (обычно PZA + хинолон или этамбутол)

Сопоставимы ли резистентные и чувствительные штаммы по частоте передачи?

- Как показало исследование «случай-контроль», проведенное Снайдером и др., доля лиц с положительными результатами туберкулиновой кожной пробы была одинаковой среди контактировавших с пациентами, которые были инфицированы чувствительными и резистентными штаммами ТБ.
- Между тем, исследования на морских свинках продемонстрировали, что штаммы, устойчивые к изониазиду, обладали значительно более низкой частотой передачи по сравнению с чувствительными штаммами.

*Snider et al Am Rev Respir Dis 1985; 132:125 32,
Middlebrook Am Rev Tuberc 1954; 69:471 2, Riley
Am Rev Respir Dis 1962; 85:511 25.*

Вопросы для прикладных исследований: МЛУ-ТБ

Основные элементы планирования прикладных исследований в области ТБ

- В рамках исследований рассматриваются препятствия к TB control
- Исследования планируются в контексте действующей программы по ТБ
- Осуществляется координация прикладной исследовательской деятельности
- Возможность оперативно применять результаты исследований на практике

Почему ТБ программы являются хорошей почвой для проведения прикладных исследований?

- Естественная история ТБ и ограниченные возможности лабораторных исследований вызывают неизбежные задержки при постановке диагноза
- Эффективное лечение требует наличия следующих предпосылок:
 - Адекватное проведение посевов и тестирования на ЛЧ
 - Наличие лекарственных препаратов
 - Хороший доступ к терапии и возможность проведения DOT
 - Медицинские работники должны хорошо владеть методами диагностики и лечения ТБ
 - Эффективное обучение пациентов
- Все вышесказанное осложняет применение результатов клинических исследований в реальных условиях
- Наличие «реалистичных» стратегий и решений является насущной необходимостью

Вопросы, определяющие стратегии прикладных исследований

Основная цель прикладных исследований по ТБ – улучшение исходов

- Рассмотреть вопросы выявления случаев и поступления на лечение
- Выявление и устранение препятствий к приверженности
 - Обучение пациентов/медработников?
 - Условия для доступа к лечению?
 - Побочные эффекты лечения?
- Измерение эффекта от конкретных вмешательств в плане снижения процента потерянных для наблюдения
 - Более дружественная к пациенту просветительская работа
 - Устранение географических и логистических барьеров, ограничивающих доступ к лечению
 - Выявление основных побочных эффектов, которым необходимо уделять внимание при обучении пациента
- Определение роли новых диагностических исследований

Скрининг на ТБ

- Кому необходимо выполнять кожную пробу?
Квантифероновый тест?
 - Рационально ли проводится тестирование?
 - Определить и охарактеризовать существующую стратегию тестирования
 - Провести анализ целевых групп и эффективности программы тестирования
 - Выявить проблемные области (напр., пациенты оказываются потерянными для наблюдения, не завершают курс профилактики)
 - Определить влияние стратегии тестирования на исходы лечения

Латентный ТБ: Лечение

- Эффективно ли проводится терапия латентного ТБ и МЛУ-ТБ?
 - *Какова наиболее оптимальная схема лечения при подозрении на МЛУ-ТБ?*
 - *Как осуществлять профилактику ШЛУ-ТБ?*
 - *Выполняются ли стандартные рекомендации медицинским персоналом?*

Активный ТБ:

Клиническая диагностика

- Применение рентгенографической диагностики
 - *Насколько регулярно проводится и применяется рентгенография?*
- Получение респираторного материала
 - Индукция мокроты
 - *Какова чувствительность исследования индуцированной мокроты при диагностике МЛУ-ТБ?*
 - Роль бронхоскопии
 - *Когда показано выполнение диагностической бронхоскопии?*

Лабораторная диагностика

- Бактериоскопия мокроты
- Посев
- Молекулярная диагностика
- Тестирование на чувствительность

Можно ли упростить процесс лабораторной диагностики?

Активный МЛУ-ТБ: Терапевтические стратегии

- Лекарственная чувствительность
 - *Какие стратегии лабораторной диагностики необходимо применять?*
- Роль терапии под непосредственным наблюдением (DOT)
 - *Улучшатся ли исходы лечения, если значительные ресурсы, необходимые для проведения DOT, будут перераспределены в сферу лечения МЛУ-ТБ?*
- Продолжительность лечения
 - *Какова оптимальная продолжительность лечения?*
- Роль хирургических методов лечения
 - *При каких обстоятельствах показано хирургическое вмешательство?*

Какова потенциальная роль новых лабораторных методов тестирования на резистентность?

- Тест GenoType MTBDRsl/GenoType MTBDRplus: выявляет устойчивость к фторхинолонам, аминогликозидам и этамбутолу
- Тест Xpert MTB/RIF: технология амплификации нуклеиновых кислот для выявления мутаций устойчивости к рифампину; может применяться и вне референс-лабораторий

Когда и как можно внедрять данные методы в систему лечения?

Терапия под непосредственным наблюдением (DOT)

- По данным недавнего Кокрановского систематического обзора*, доля излечившихся среди пациентов, получавших DOT, не выше, чем среди пациентов, получавших терапию без непосредственного наблюдения
 - *Существует ли научно обоснованная альтернатива DOT?*
 - *Способствует ли DOT улучшению исходов по МЛУ-ТБ?*

***Garner VJ. Directly observed therapy for treating tuberculosis (review).**

Cochrane Library, 2012, Issue 5

Активный МЛУ-ТБ: Диспансерное наблюдение

- Определение понятия «излечение»
 - *Что понимать под излечением?*
- Необходимость дополнительного диспансерного наблюдения по завершении терапии
 - *Каковы продолжительность и формы диспансерного наблюдения по завершении терапии МЛУ-ТБ?*

Активный ТБ: Выявление контактов и лечение

- Как осуществлять выявление контактов по МЛУ-ТБ?
 - *Применимы ли обычные меры выявления контактов при подозрении на МЛУ-ТБ?*
- Должны ли измениться подходы к интерпретации результатов кожной пробы при подозрении на латентный МЛУ-ТБ?
 - *Должны ли отличаться стандарты, определяющие стратегию профилактической терапии, при подозрении на латентный МЛУ-ТБ?*

Прикладные исследования

Принципы прикладных исследований

- Любая программа здравоохранения должна иметь четко определенные цели (напр., процент излечиваемости ТБ)
- Необходимо выявить препятствия к достижению целей (напр., пациенты оказываются потерянными для наблюдения и не завершают курс терапии)
- Данные препятствия служат основой для исследовательских вопросов (напр.: Почему пациенты оказываются потерянными для наблюдения ?)

Организация прикладного исследования: Гипотетический пример*

- Место проведения
- Цель
- Ограничения
- Исследовательский вопрос
- Методология
- Ответы на вопрос
- Программа ТБ
- 85% успешность лечения
- Высокий процент потерянных для наблюдения
- Почему пациенты прекращают приходить на плановые приемы
- Выявление и отслеживание пациентов, потерянных для наблюдения (анализ мед. документации, активное отслеживание, выявление причин)
- Задача программы – снизить процент потерянных для наблюдения и улучшить исходы лечения

Источник: Harries, et al., Int J Tuberc Lung Dis 15:144, 2011

Примеры опубликованных прикладных исследований в области ТБ

Исследование эффективности курса обучения, 2010г.*

- *Цель:* Оценка эффективности обучающей программы по прикладным исследованиям
- *Место проведения:* Исследовательский институт туберкулеза, г.Киёсэ (Япония)
- *Дизайн:* Структурированный вопросник о проведении диспансерного наблюдения разослан по электронной почте 146 участникам однократного обучающего курса по прикладным исследованиям в области ТБ (2001-2007г.)

*Ohkado et al. Int J Tuberc Lung Dis 14(3):371-3

Результаты (продолжение)

- 62 участников заполнили анкету
 - 28 участников разработали проекты прикладных исследований
 - 11 приступили к осуществлению проектов
- К 2010 г. не было опубликовано ни одной работы по результатам исследований
- Причины невыполнения прикладных исследований:
 - Отсутствие времени
 - Отсутствие средств
 - Негативное отношение вышестоящих лиц

Вывод

- Загруженность на работе, недостаточные ресурсы и отсутствие поддержки со стороны руководства являются препятствиями к проведению прикладных исследований
- Выполнению проектов может способствовать замена однократных учебных курсов на систематическую форму обучения и наставничество

Исследование эффективности программы по ТБ в региональном стационаре

- *Цель:* Определить эффективность Национальной программы по ТБ в региональном стационаре
- *Место проведения:* Провинция Квазулу-Натал, ЮАР
- *Дизайн:* Ретроспективный анализ документации, структурированные и неструктурированные опросы

Результаты

- Лишь 66 из 225 (29%) пациентов с положительным анализом мокроты, выявленных в стационаре, явились на амбулаторный прием после выписки
- Лечащий врач не соблюдал рекомендации по диагностике
 - 85% случаев были выявлены без бактериоскопии мокроты
 - Рентгенографическое обследование проводилось в 45% случаев
- Только 18% пациентов с положительным мазком на легочный ТБ завершили полный курс лечения
 - Излечение - 11%

Заключение

- Плохая коммуникация и недостаточная координация деятельности в системе направлений на амбулаторное лечение имели следствием потерю большинства пациентов для наблюдения
- Недостаточные знания медицинского персонала и недопонимание сути проблемы препятствуют выполнению национальных рекомендаций по диагностике и лечению

Эффективность лечения в условиях ТБ стационара*

- *Цель:* Оценить потребности и восприятие терапевтического процесса пациентами и врачами в двух ТБ клиниках после внедрения DOTS
- *Место проведения:* 2 ТБ клиники в г.Дели (Индия)
- *Дизайн:* Глубинные интервью с 40 пациентами, прервавшими курс лечения. Мнения сторонних наблюдателей

Результаты

- 6.5% и 10% пациентов соответственно прерывали лечение досрочно
- Неудобные часы приема; прием назначен в период семейного кризиса
- Не учитывались такие осложняющие факторы, как алкоголизм
- Недостаточные коммуникативные навыки медицинских работников, неумение решать вопросы, связанные с побочными эффектами

Выводы

- Количество пациентов, не завершающих курс терапии, можно сократить благодаря:
 - Более гибкому графику приема
 - Компенсации неимущим пациентам расходов на проезд до клиники
 - Дополнительному обучению медицинского персонала в области лечения побочных эффектов



Спасибо

