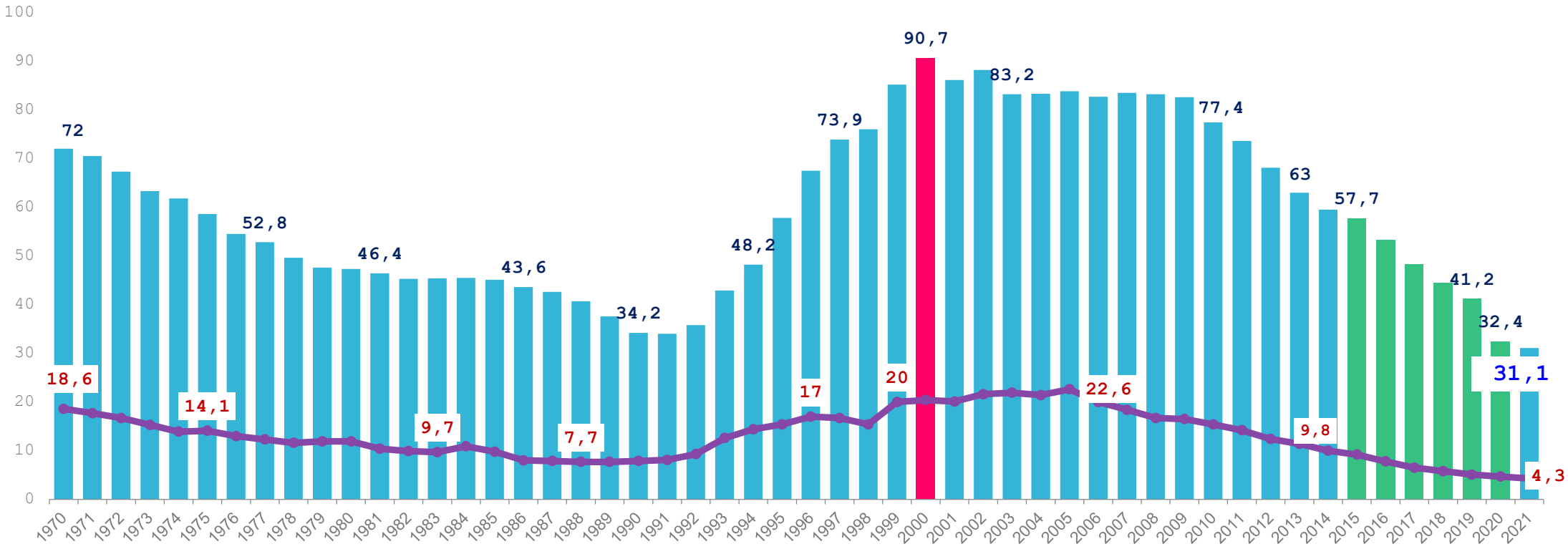
ТУБЕРКУЛЕЗ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ: НОВЫЕ РИСКИ И НАУЧНЫЕ РЕШЕНИЯ

Д.м.н., профессор **ВАСИЛЬЕВА ИРИНА АНАТОЛЬЕВНА**
Директор ФГБУ «НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России
Главный фтизиатр Минздрава России
Президент Российского Общества Фтизиатров/Ассоциации Фтизиатров

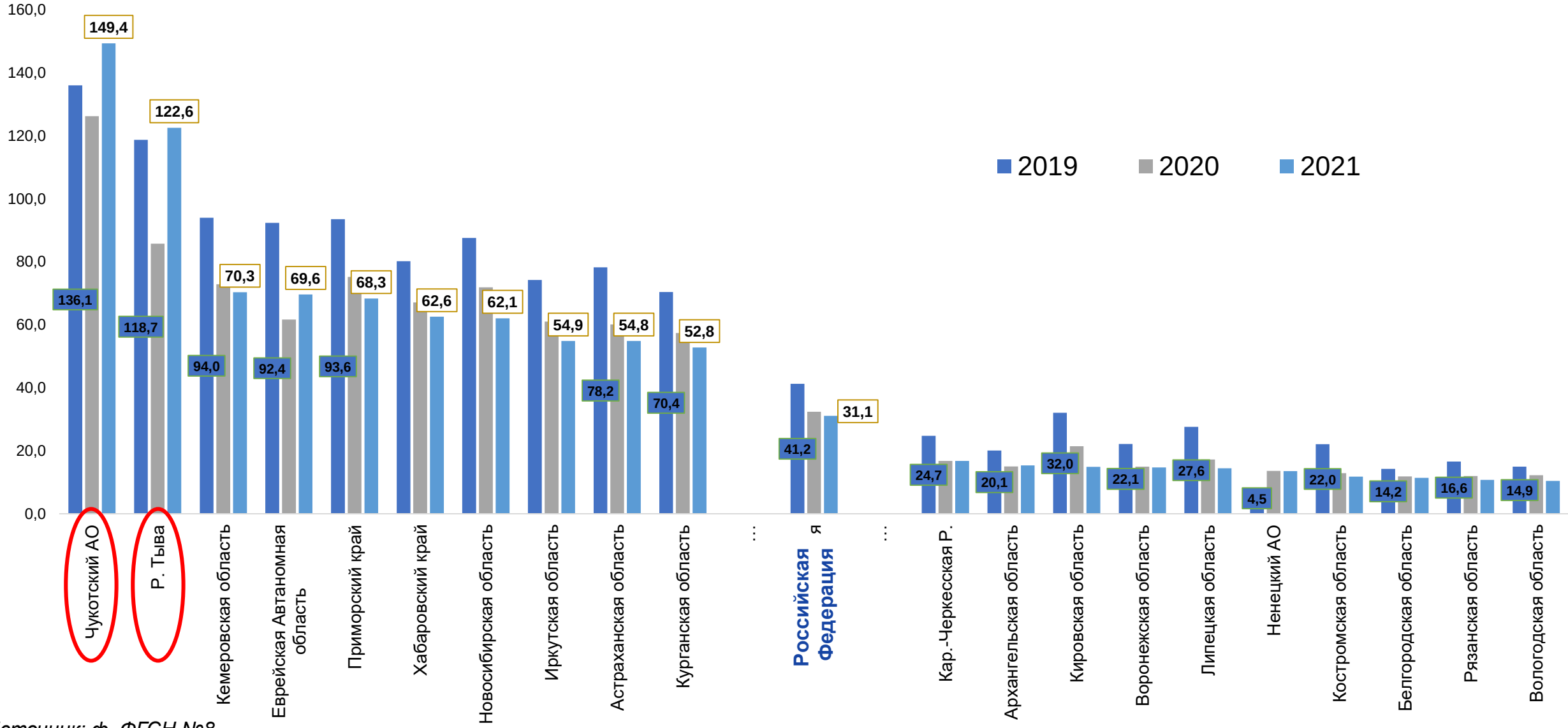
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА В РФ, 1970-2020 ГГ.

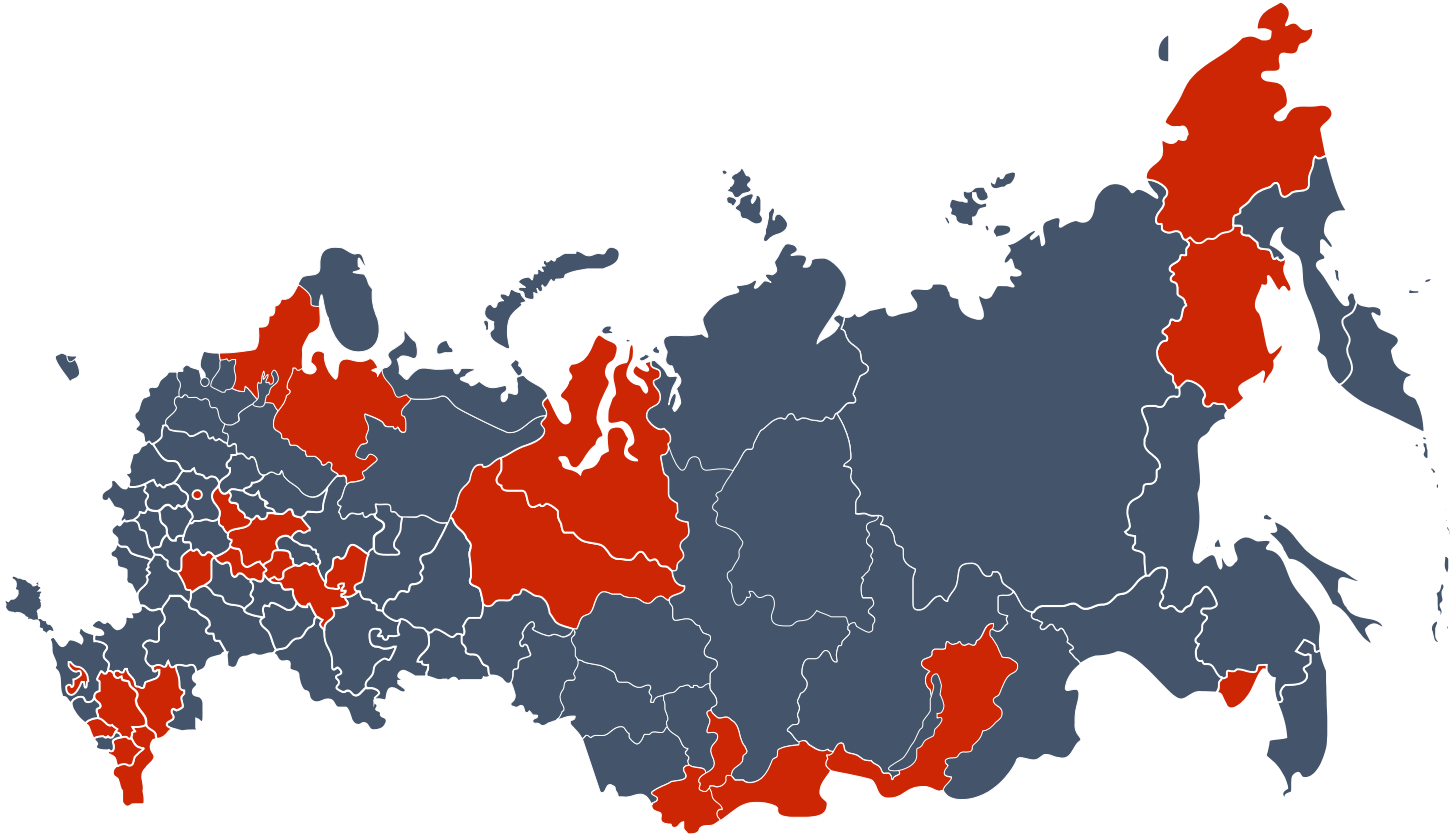


ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РЕГИОНАХ РФ, 2019-2021 ГГ.



Источник: ф. ФГСН №8

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ, 2020-2021 ГГ.



В 2021 году по сравнению с 2019 годом рост заболеваемости зарегистрирован в Ненецком АО, Чукотском АО, Р. Тыва.

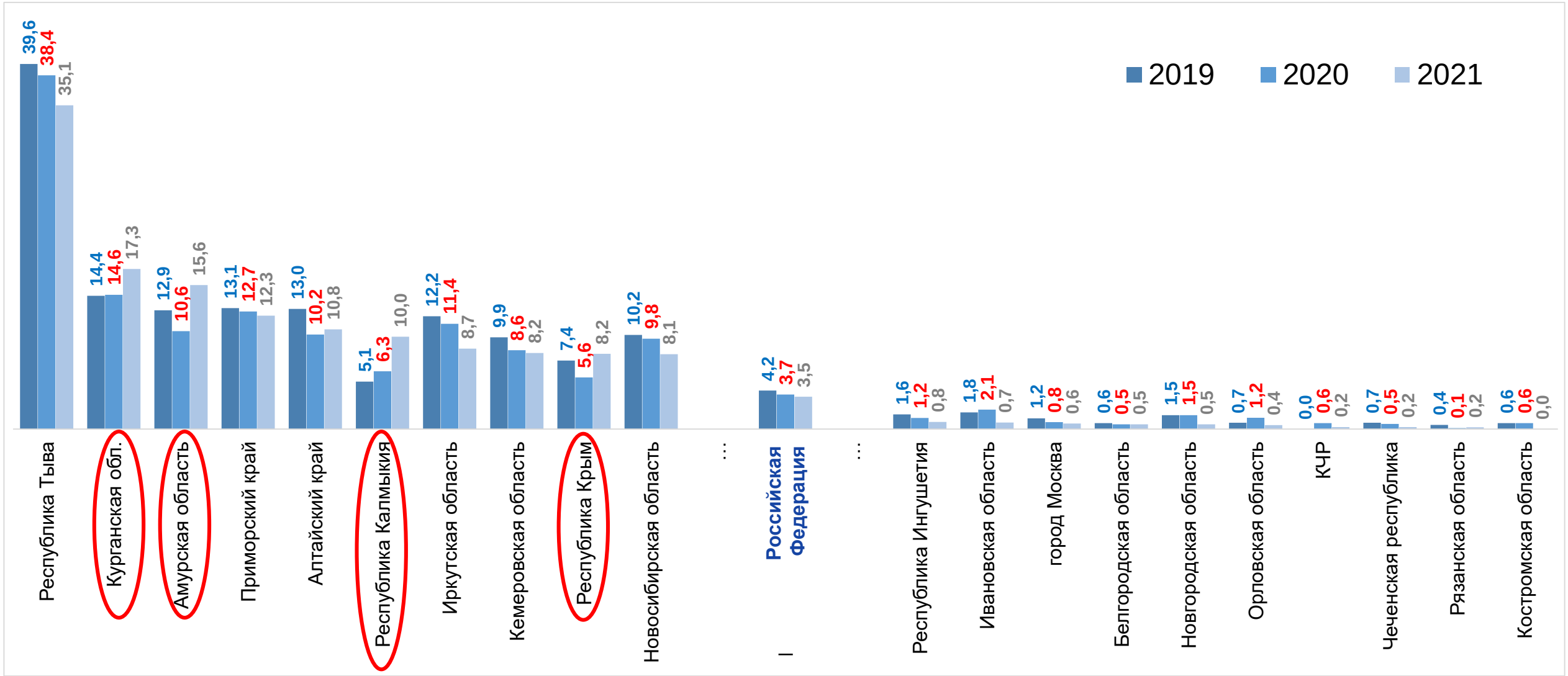
В 2021 году рост заболеваемости туберкулезом по сравнению с 2020 годом отмечен в 26 субъектах

Регионы, где отмечен прирост заболеваемости туберкулезом в 2021 году более чем на 10%:

Республика Тыва, Ямало-Ненецкий АО, Чукотский АО, Республика Калмыкия, Республика Хакасия, город Севастополь, Еврейская АО, Тамбовская область, Ставропольский край, Республика Карелия, Удмуртская Республика, Республика Адыгея

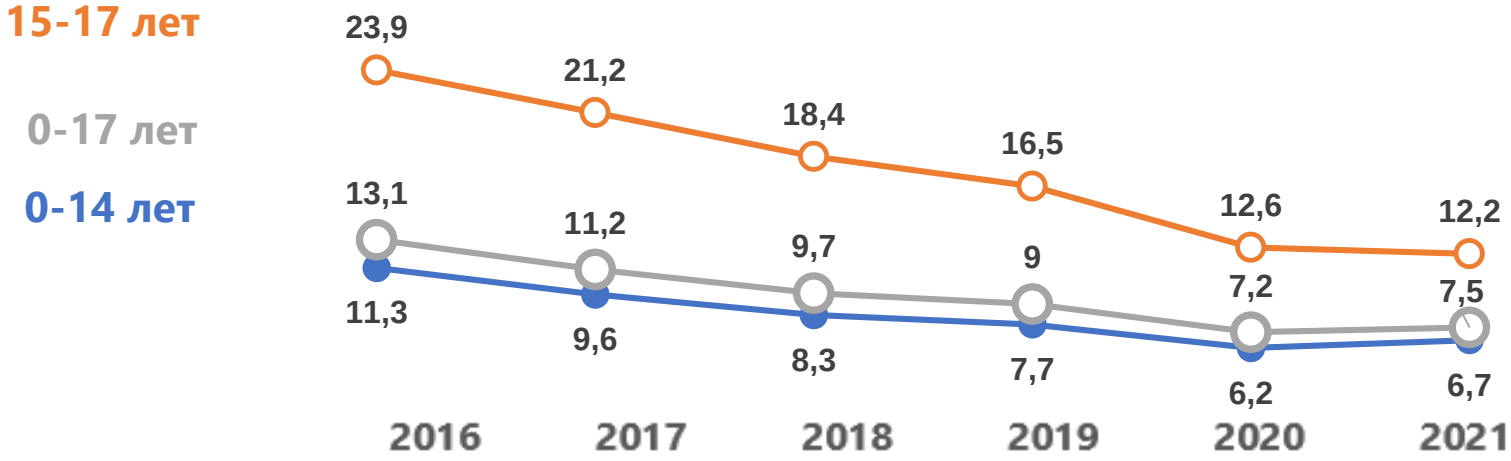
Источник: ф. ФГСН №8

СМЕРТНОСТЬ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, 2019-2021 ГГ.

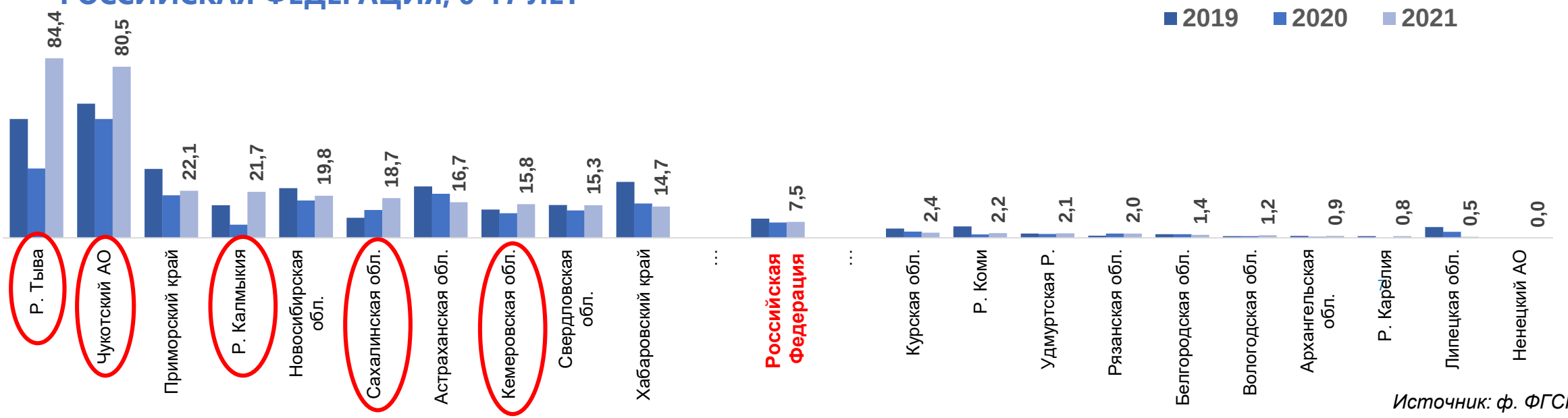


ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ, 0-17 ЛЕТ

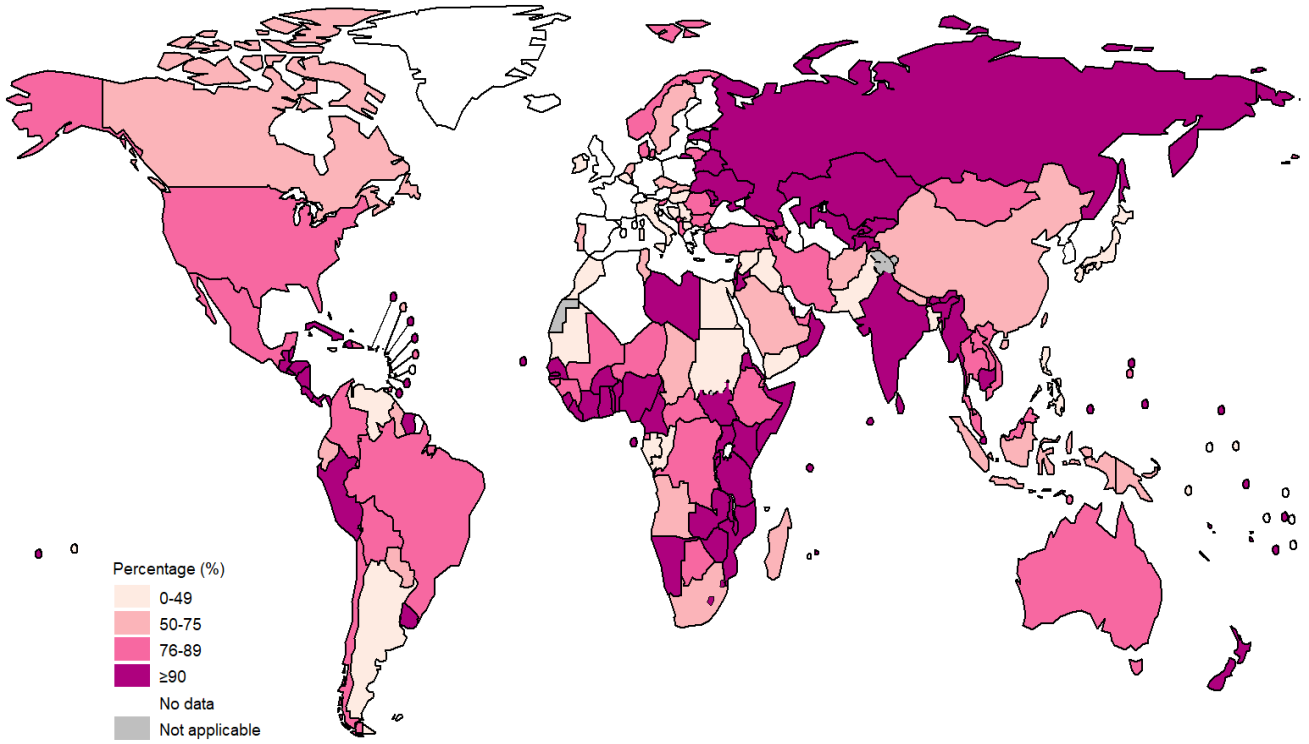


Источник: ф. ФГСН №8

ТБ/ВИЧ

ДОЛЯ ТБ/ВИЧ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ (ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЕ СЛУЧАИ И РЕЦИДИВЫ)

В мире охват **тестированием на ВИЧ 73%**

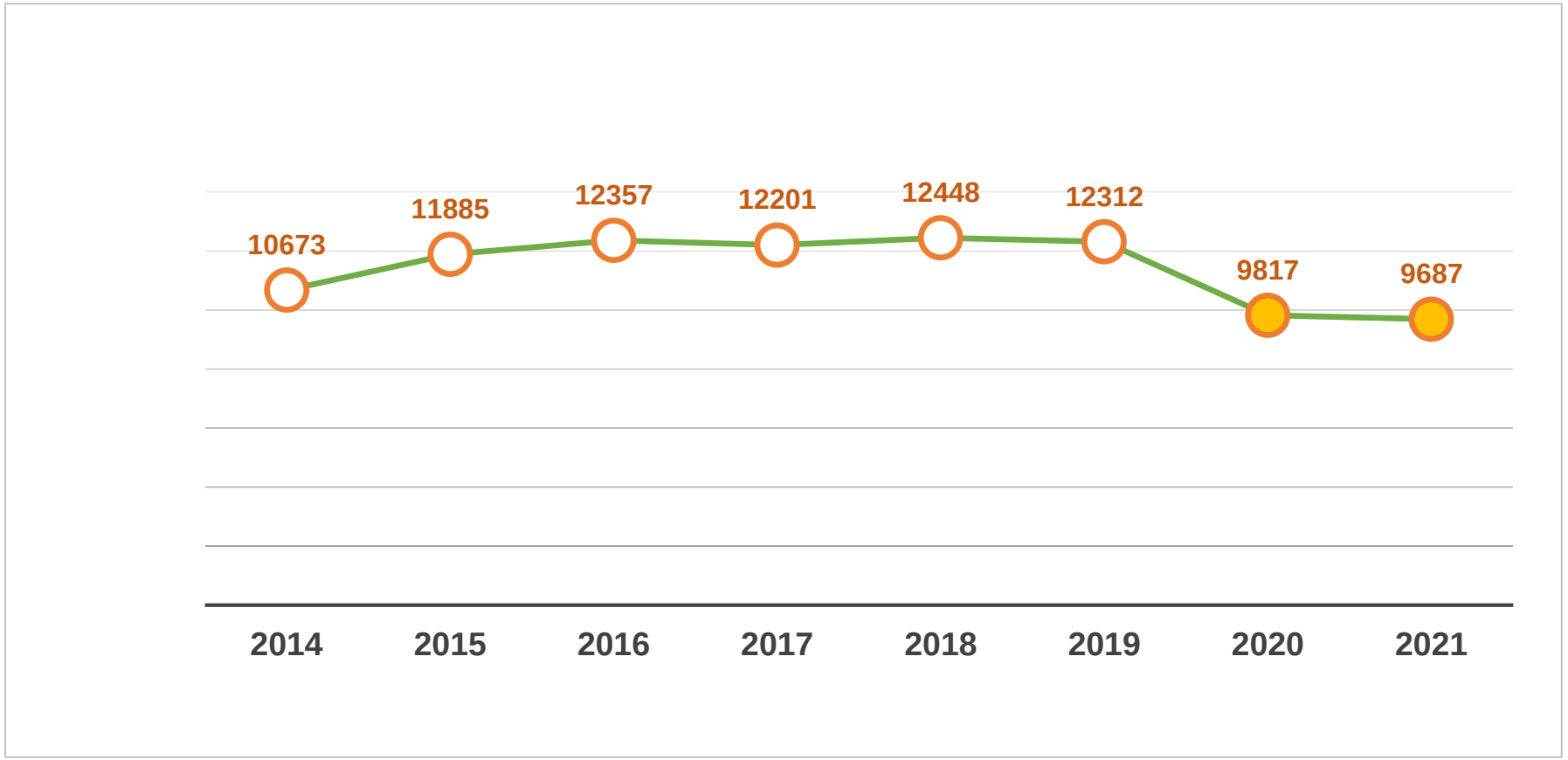


В Российской Федерации охват **тестированием на ВИЧ 95%**

В мире – 8%
В Российской Федерации – 24%

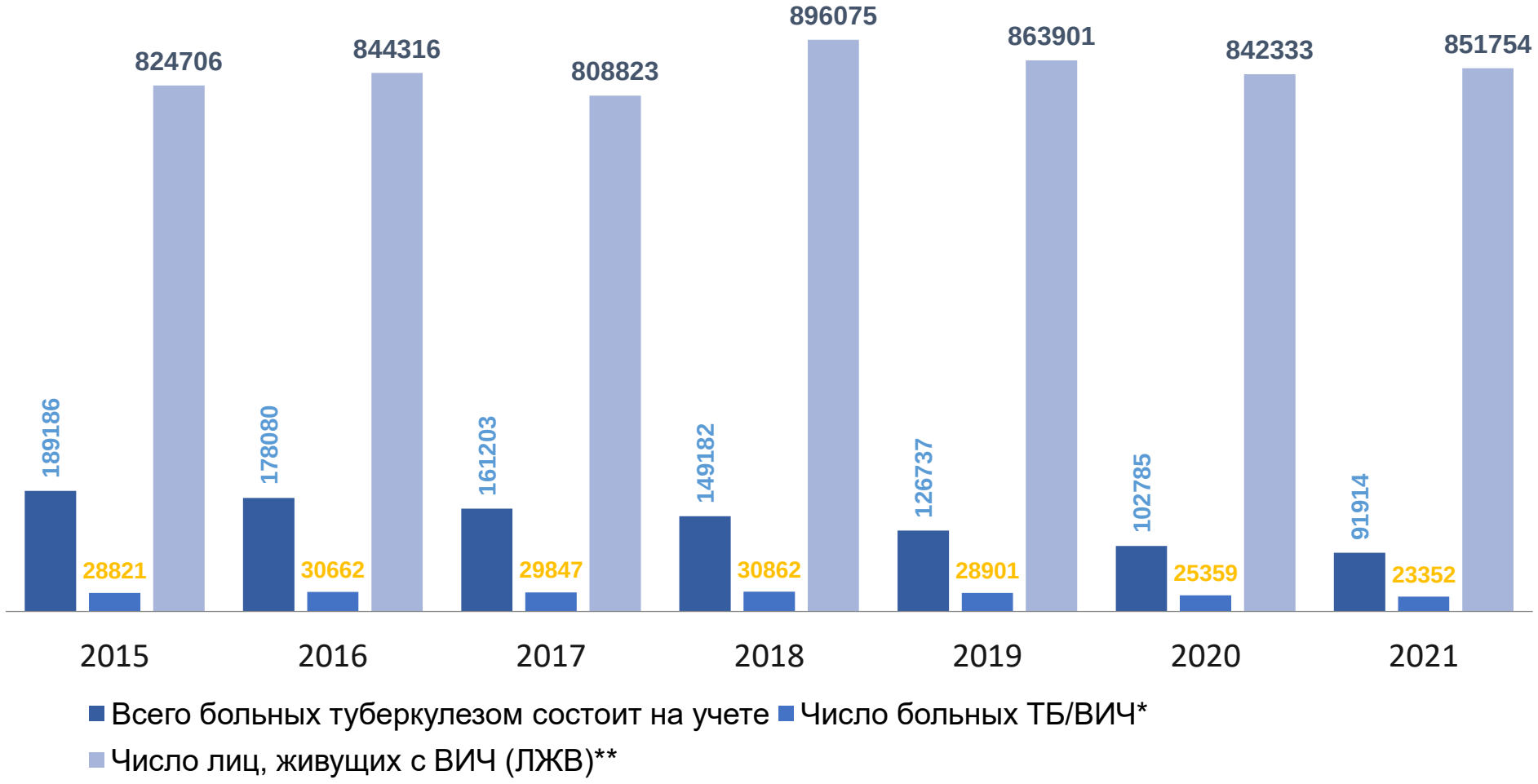
Global TB Report, WHO, 2021

ЧИСЛО ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ СЛУЧАЕВ ТБ/ВИЧ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С 2014 ПО 2021 Г.



** Источник: ф. ФГСН №33*

АБСОЛЮТНОЕ ЧИСЛО ЛЖВ, ПАЦИЕНТОВ С ТБ И ТБ/ВИЧ КО-ИНФЕКЦИЕЙ (2015 – 2021)

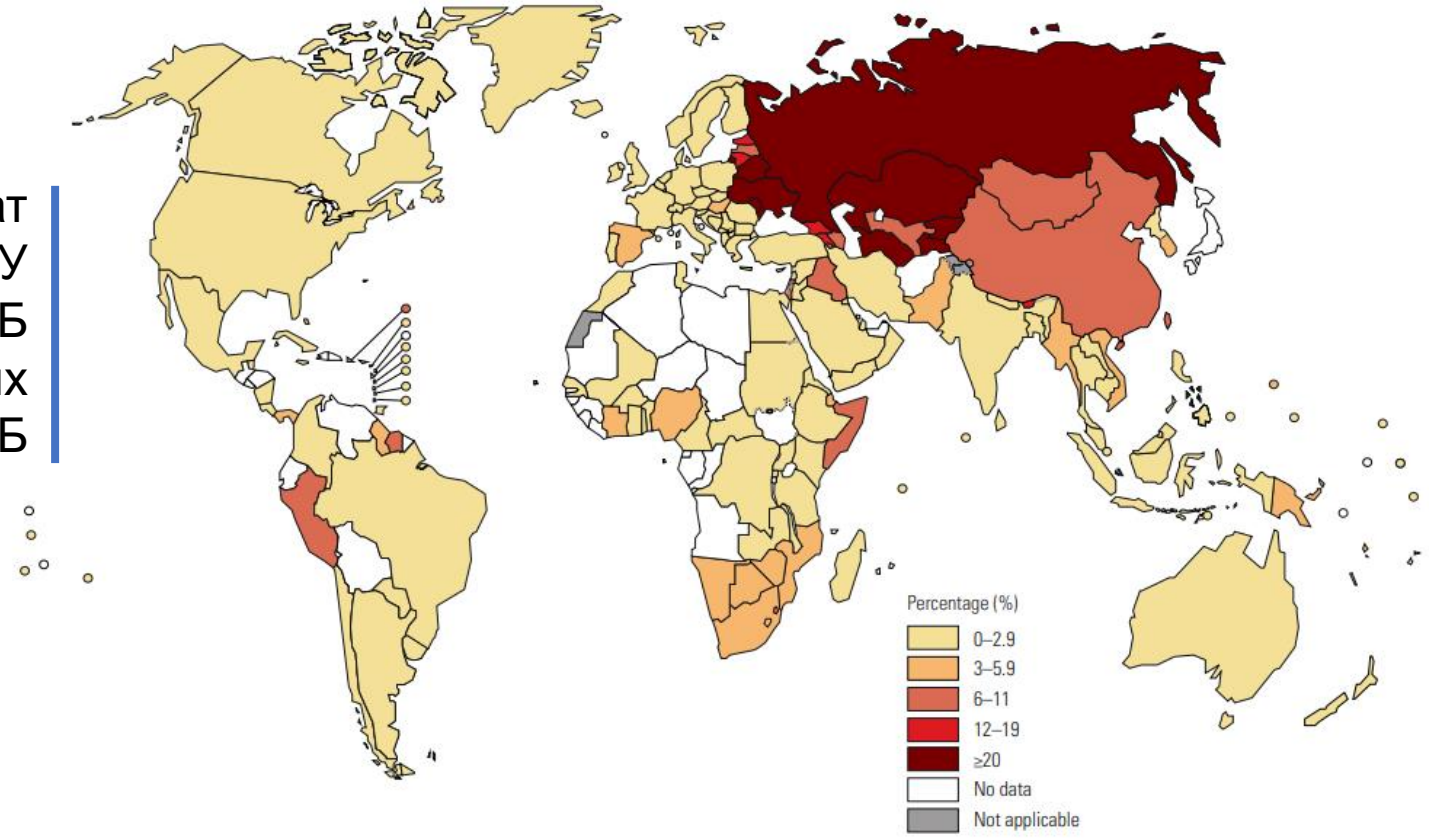


** Источник: ф. ФГСН №33*
*** Источник: ф. ФГСН №61*

МЛУ ТБ

ДОЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МЛУ ТБ/РУ ТБ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В мире охват тестированием на МЛУ
69% новых случаев ТБ
87% повторных случаев ТБ



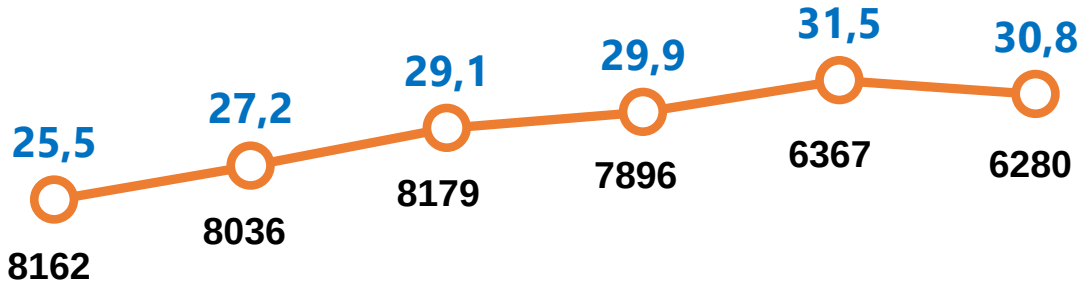
[a] Percentages are based on the most recent data point for countries with representative data from 2005 to 2020. Model-based estimates for countries without data are not shown. MDR-TB is a subset of RR-TB.

В Российской Федерации охват тестированием на МЛУ
92% новых случаев ТБ
94% повторных случаев ТБ

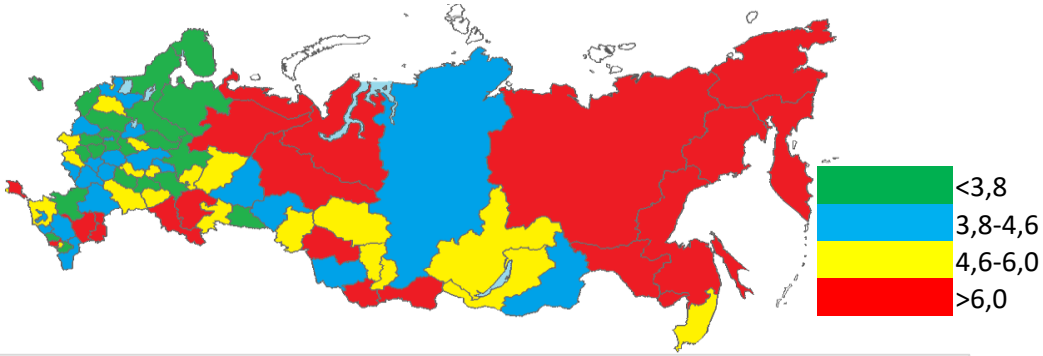
Global TB Report, WHO, 2021

МЛУ ТБ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

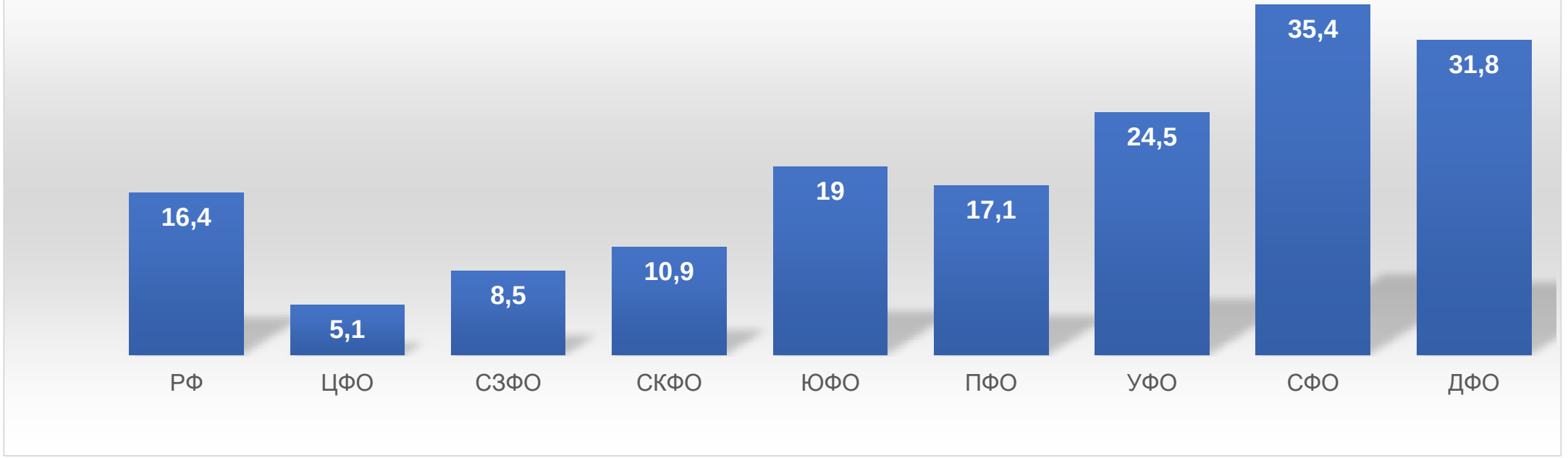
ДОЛЯ МЛУ ТБ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЛУ ТБ

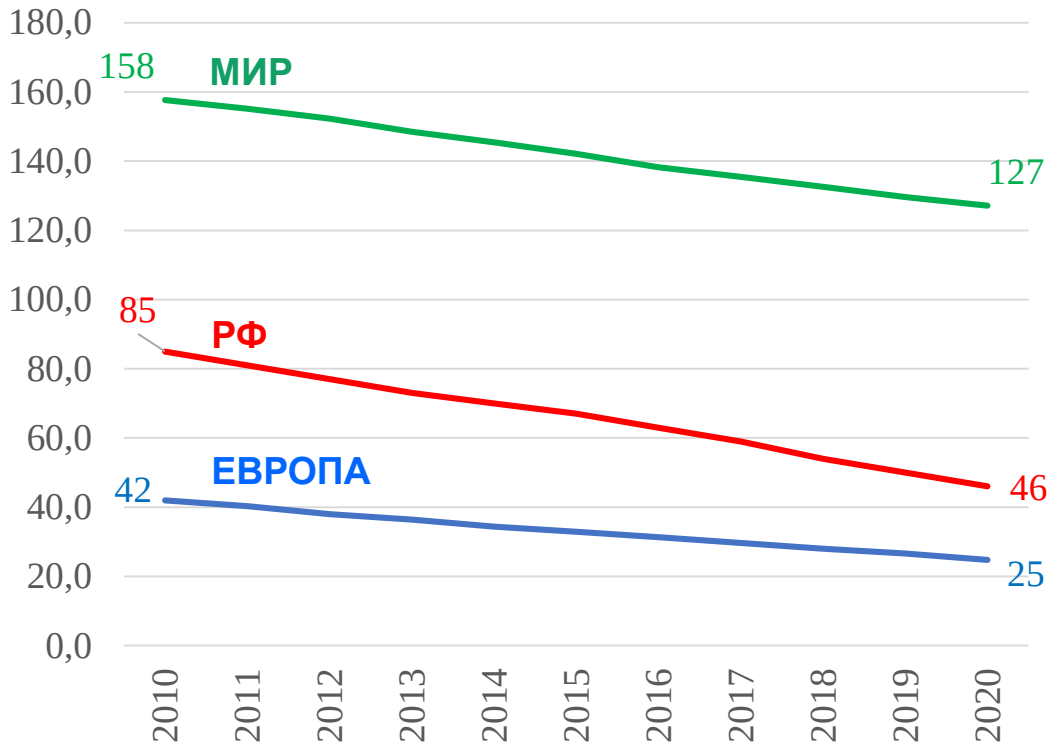


РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЛУ ТБ в ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ РФ в 2021 г. на 100 тыс. населения

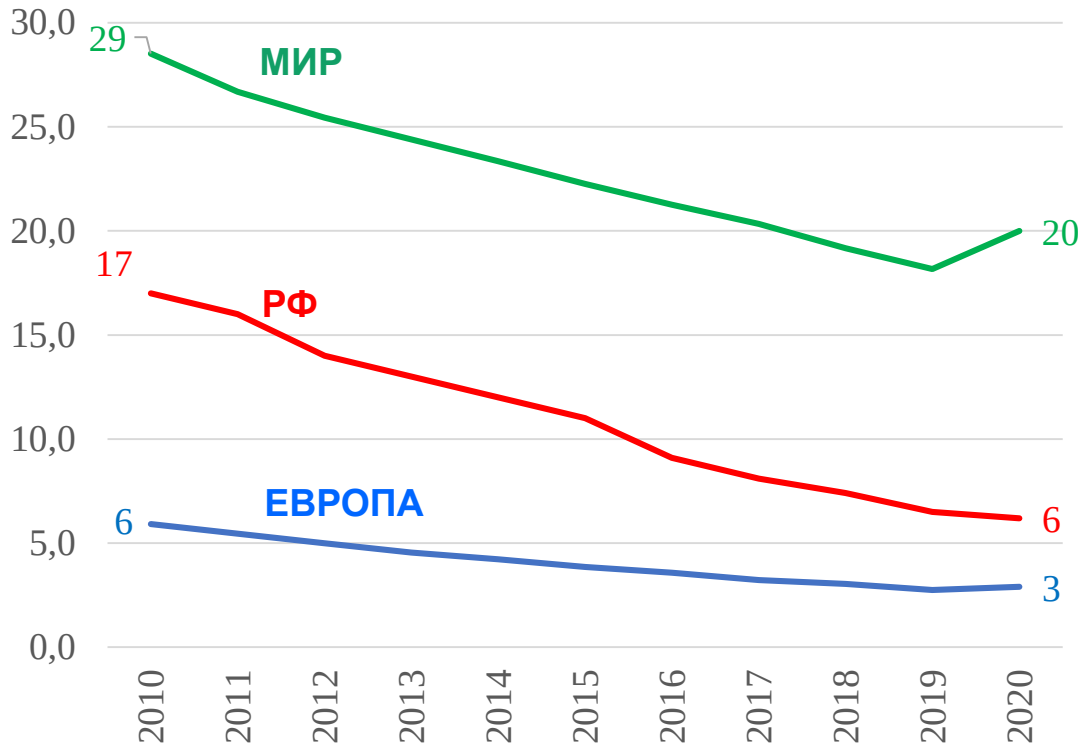


ТУБЕРКУЛЕЗ В РФ, ЕВРОПЕ И В МИРЕ
(GLOBAL TB REPORT, 2020)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ /НОВЫЕ СЛУЧАИ И РЕЦИДИВЫ/
(на 100 населения)



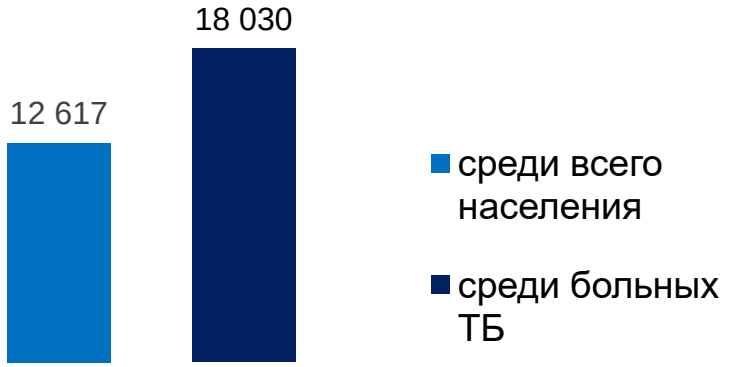
СМЕРТНОСТЬ
(на 100 населения)



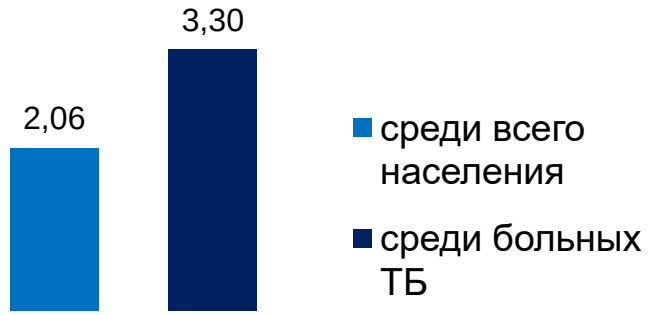
НОВЫЕ ВЫЗОВЫ

СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В СОЧЕТАНИИ С COVID-19 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА 2022 ГОД (ДАННЫЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ COVID-19 (на 100 тыс. населения)



ЛЕТАЛЬНОСТЬ (%) от COVID-19



COVID-19 среди больных ТБ:

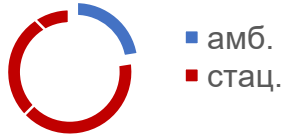
91,9% выздоровело

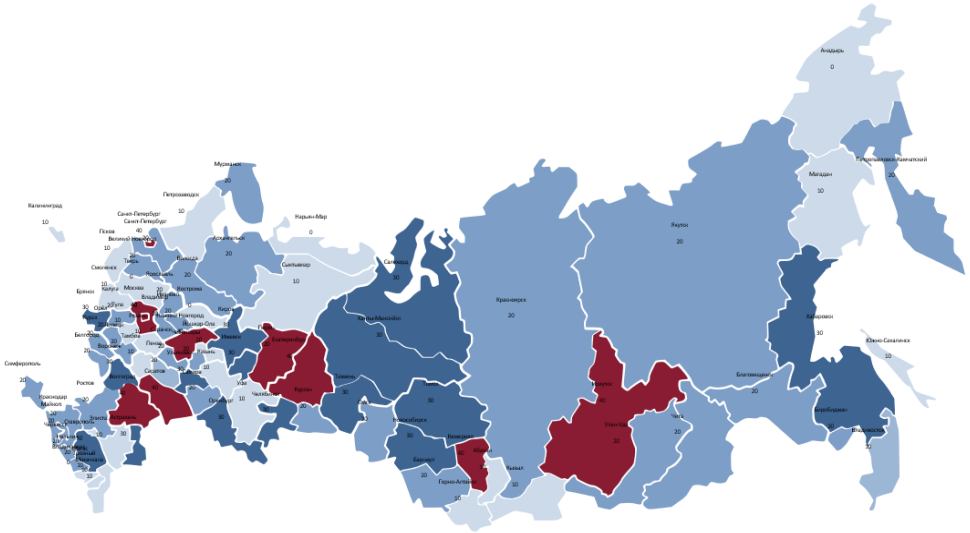
5,2% умерло

Из них проходили лечение в следующих условиях:

Доля МЛУ-ТБ+COVID-19 – 28,1%

Доля ТБ+ВИЧ+COVID-19 – 26,1%

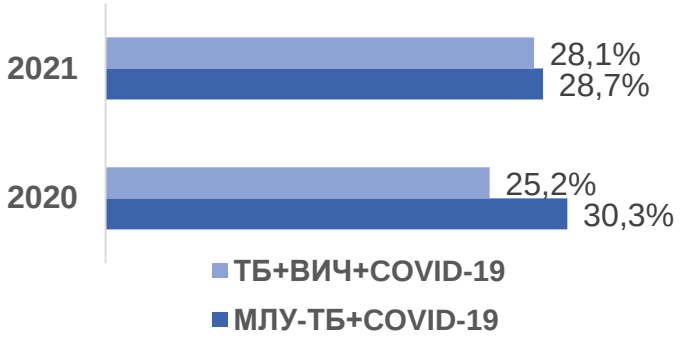




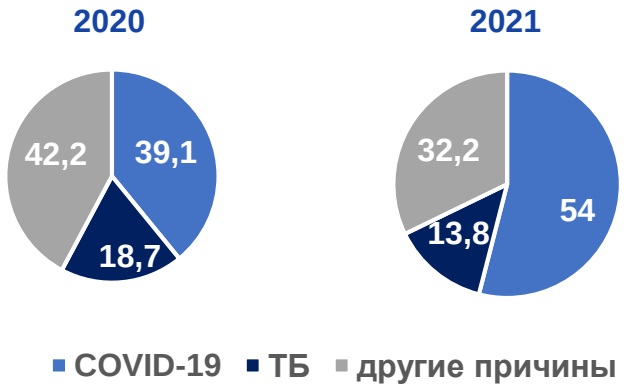
Субъекты с наибольшим числом случаев туберкулеза в сочетании с COVID-19:
Москва, Московская область, Кемеровская область, Астраханская область, Санкт-Петербург, Пермский край, Курганская область, Приморский край, Республика Тыва, Саратовская область

РАСПРОСТРАНЕНИЕ COVID-19 СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В РФ ЗА ПЕРИОД 2020 – 2021 ГГ.
(ДАННЫЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА)

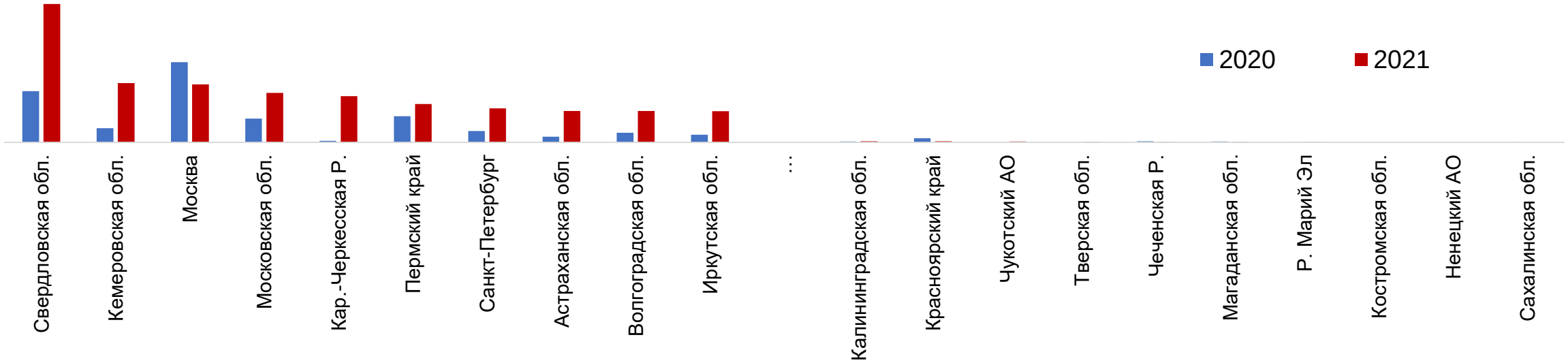
Всего случаев COVID-19/ТБ:
2020 – 3904 случая
2021 – 8377 случаев



Причины летальных исходов



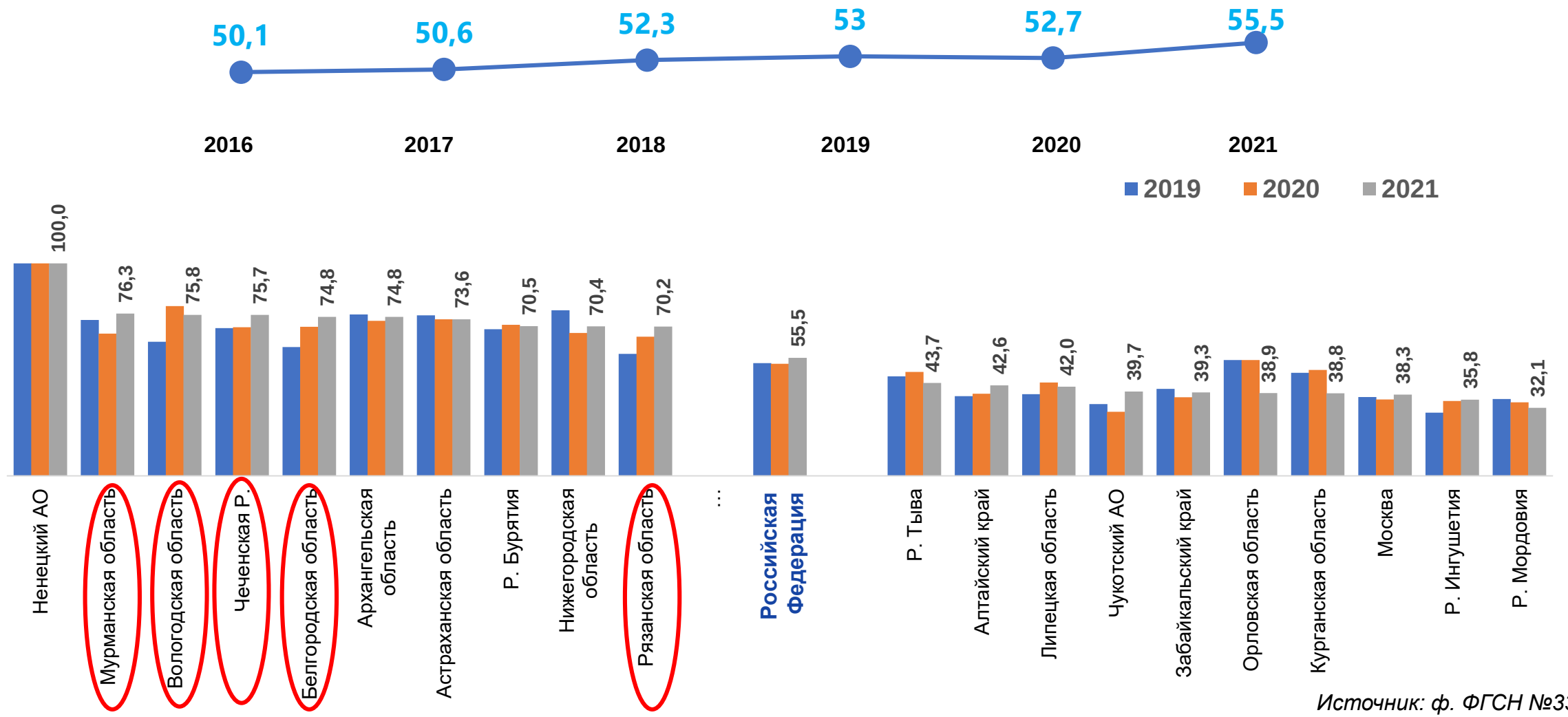
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЕВ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ ТБ/COVID-19



ДОЛЯ БАКТЕРИОВЫДЕЛИТЕЛЕЙ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ БОЛЬНЫХ ТБ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ COVID-19

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

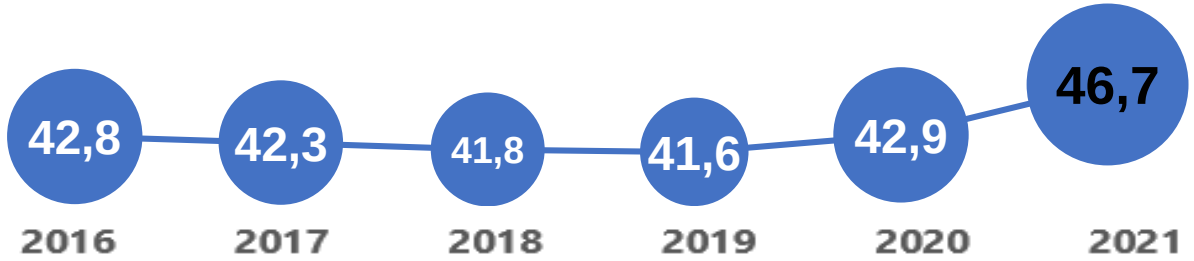


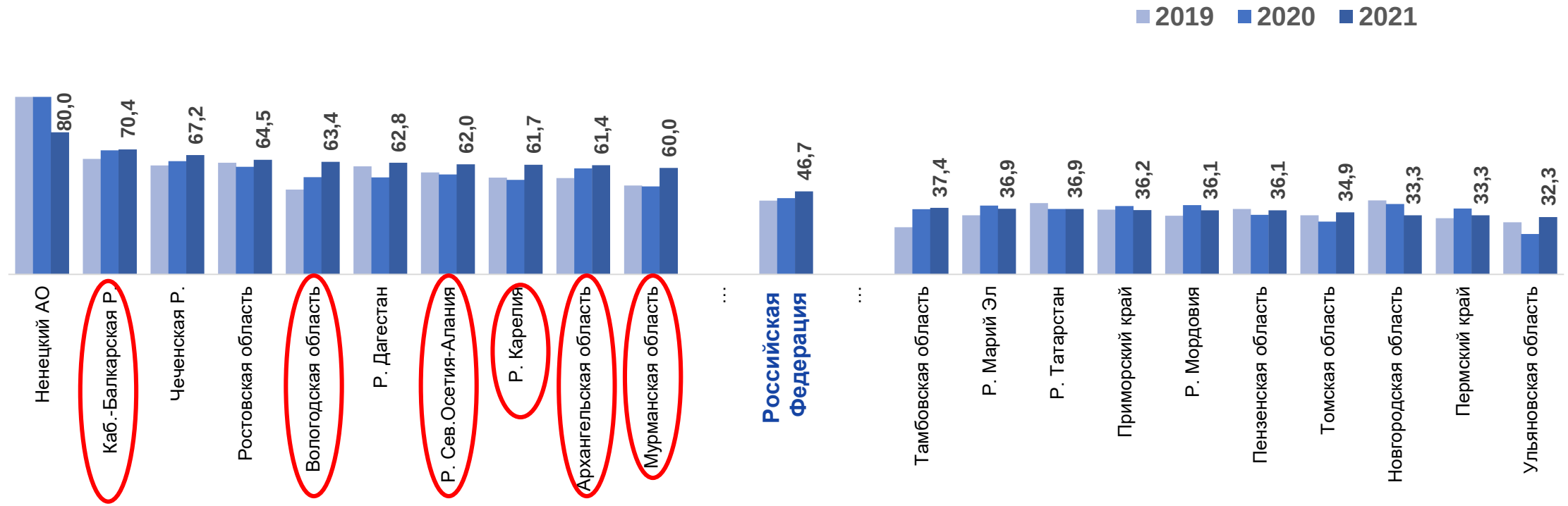
Источник: ф. ФГСН №33

ДОЛЯ CV СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, %

ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ БОЛЬНЫХ ТБ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ COVID-19

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



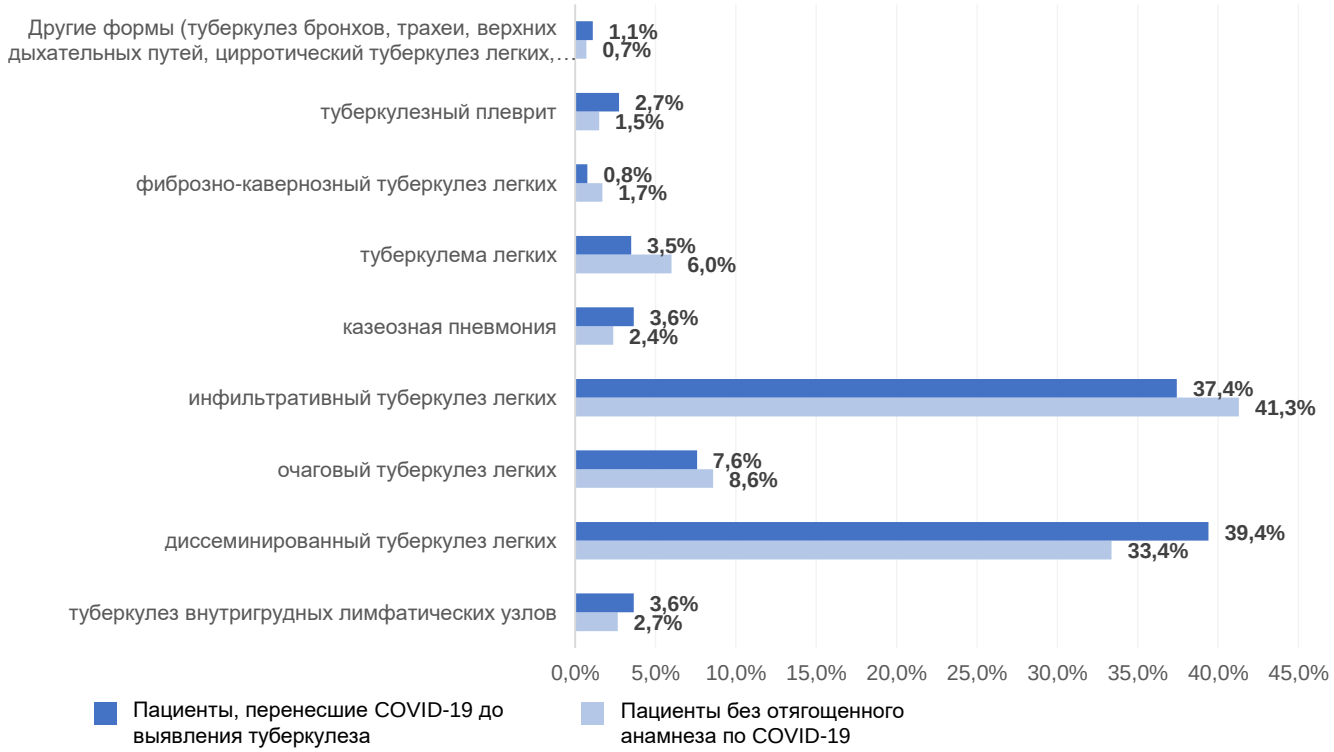


Источник: ф. ФГСН №33

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА И COVID-19

Туберкулез и COVID-19 в настоящее время являются двумя основными причинами смерти от инфекционных заболеваний во всем мире

СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19



СМЕРТНОСТЬ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА И COVID-19

Смертность от коинфекции туберкулеза и COVID-19 составила **от 11,08% до 20,6%.**

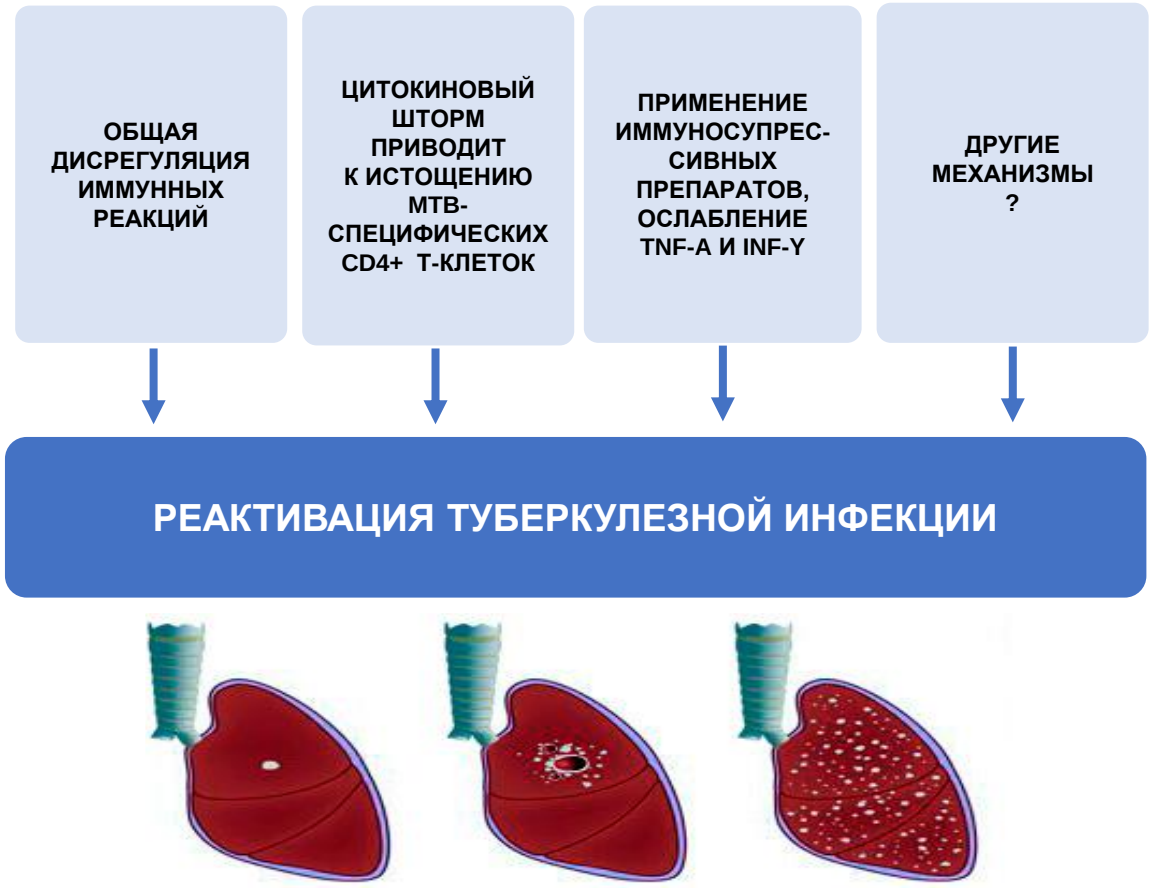
Вероятность смерти выше у пациентов с активным туберкулезом, чем у пациентов с ранее перенесенным туберкулезом.

Риск смерти у пациентов ТБ + COVID-19 был **в 2,17 раза выше,** чем у пациентов без туберкулеза (95% ДИ: 1,40-3,37), а **выздоровление на 25% ниже** (RR=0,75, 95% ДИ 0,63-0,91).

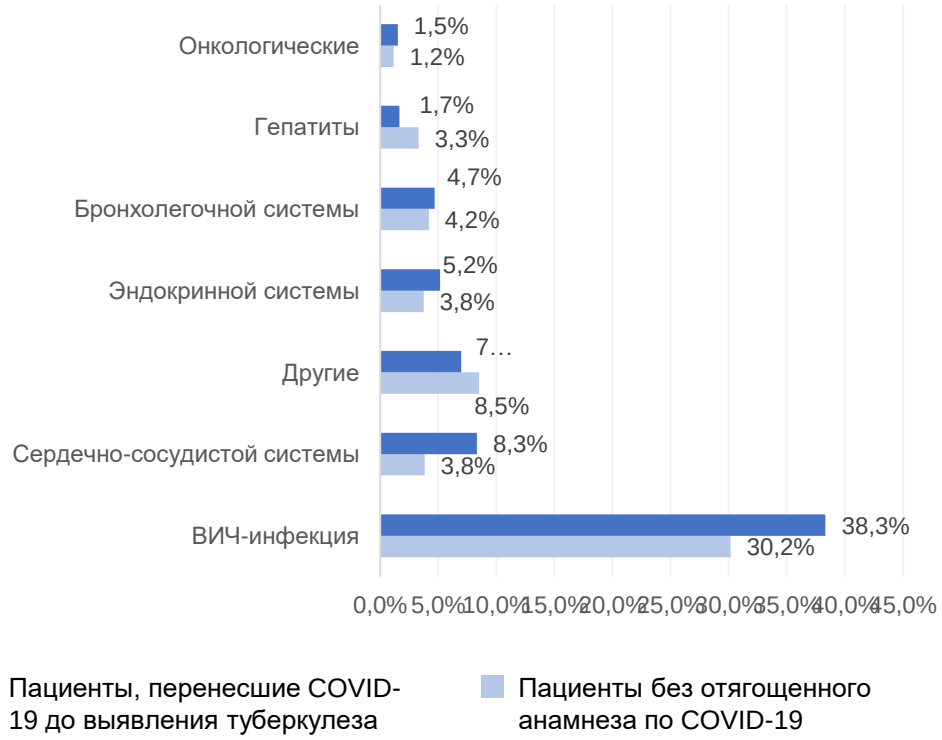
Время до смерти при коинфекции **значительно короче** (p=0,0031), а время до выздоровления — значительно длиннее пациентов с туберкулезом (p=0,0046).

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2020

COVID-19 В АНАМНЕЗЕ — ФАКТОР РИСКА ПЕРЕХОДА ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В АКТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ



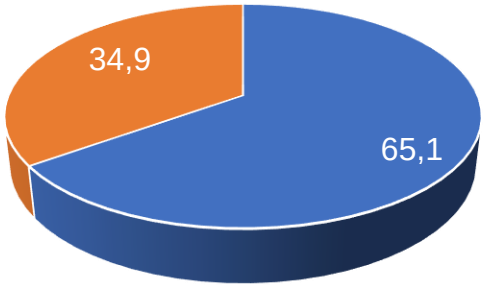
АНАЛИЗ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ у больных туберкулезом, впервые выявленных в 2021г. и ранее перенесших COVID-19



РЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19) – ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

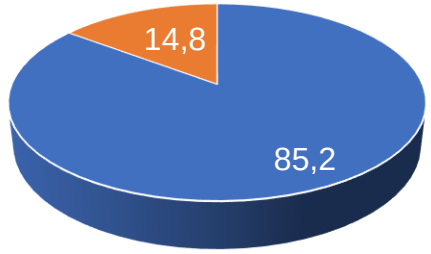
СНИЖЕНИЕ ДИФФУЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ (Dlco) ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА

у пациентов с КТ 2, n=43



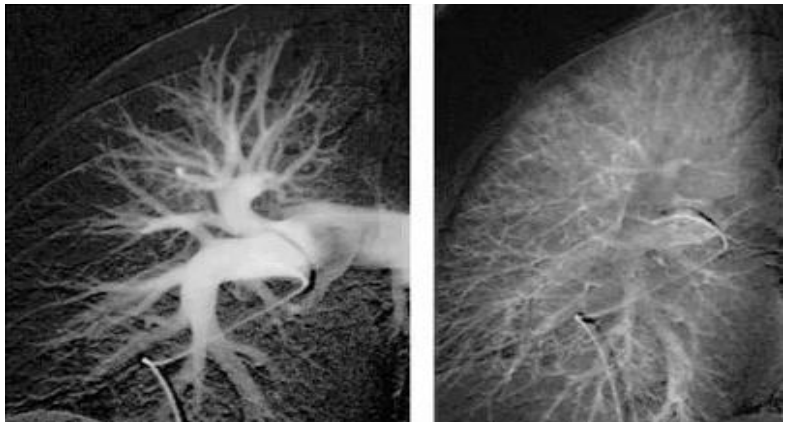
Dlco = 73,2% ±14,7

у пациентов с КТ 3-4, n=27



DLco = 58,4% ±17,1

- сохраняется снижение Dlco
- отсутствует снижение Dlco

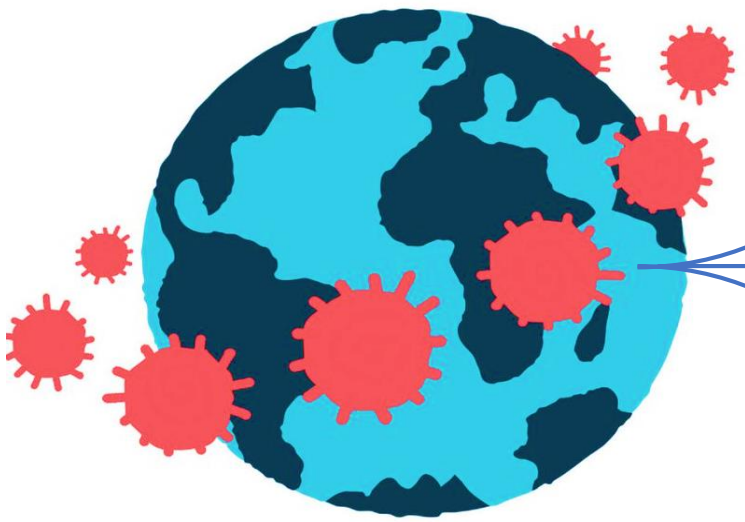


Исследование с помощью МР-ангиографии через 6 месяцев показало замедление кровотока в пораженных при COVID-19 участках легких

Морфологический субстрат для развития специфического воспаления (ТБ)

Новая группа риска по развитию туберкулеза

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПАНДЕМИЕЙ COVID-19



- Рост числа больных с лекарственно устойчивым туберкулезом
- Риск роста заболеваемости и смертности от ТБ
- Увеличение доли тяжелых форм ТБ

НОВЫЕ ВЫЗОВЫ ДЛЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МИГРАНТЫ, БЕЖЕНЦЫ, ПЕРЕСЕЛЕНЦЫ

• ТУБЕРКУЛЁЗ	Эффективность противотуберкулезной службы, широкий охват диагностическими и лечебными мероприятиями
• ВИЧ	Система центров СПИД, широкий охват тестированием и противовирусной терапией
• ВАКЦИНОУПРАВЛЯЕМЫЕ ИНФЕКЦИИ	Национальный календарь профилактических прививок, широкий охват вакцинопрофилактикой
• ОСОБО ОПАСНЫЕ ИНФЕКЦИИ	Постоянный мониторинг, своевременное реагирование, мероприятия по охране территории

** По данным РИА новости*

КАТЕГОРИИ НАСЕЛЕНИЯ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

МЕДИЦИНСКИЕ ГРУППЫ РИСКА

ВИЧ-инфицированные и лица с иммунодефицитными состояниями

Больные сахарным диабетом

Больные, постоянно принимающие цитостатики, глюкокортикостероиды

Лица, перенесшие новую коронавирусную инфекцию COVID-19

СОЦИАЛЬНЫЕ ГРУППЫ РИСКА

Лица без определенного места жительства

Мигранты, беженцы, переселенцы

Лица, страдающие алкоголизмом, наркоманией

Безработные

Заключенные или освобожденные из мест лишения свободы

АКТУАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ

МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА . ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ

МЕРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

СОЗДАНИЕ ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ ХРАНЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ПРИМЕРЫ РЕГИОНОВ)

МЕРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Оперативное получение результатов исследований, проведенные в любых медицинских организациях

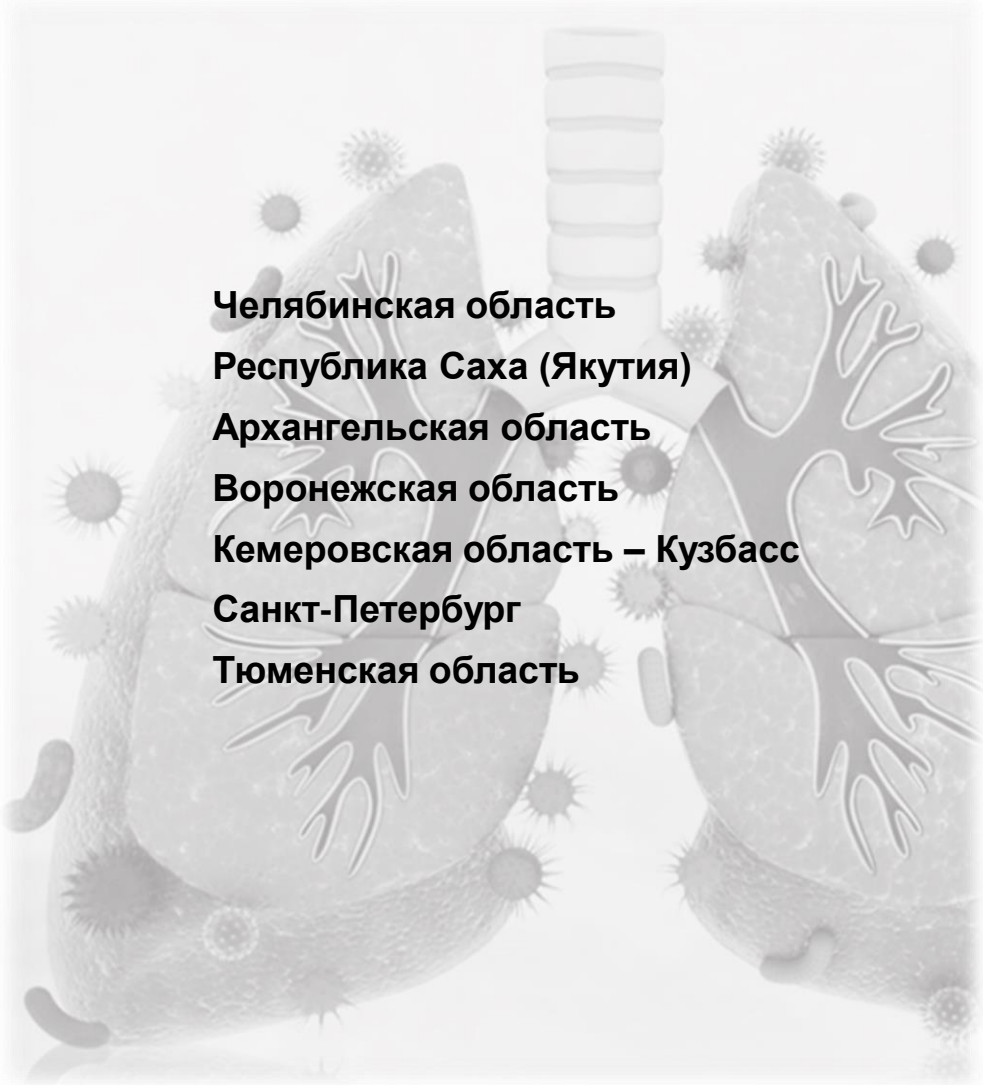
Длительное хранение информации и оперативный доступ к базе исследований.

Информационное взаимодействие между различными медицинскими организациями.

При установке диагноза возможно оценить результаты всех исследований, проведенных пациенту

В режиме реального времени консультации между врачами ОЛС и фтизиатрами с целью установки диагноза в сложных диагностических случаях

Снижение трудозатрат медицинских работников



Челябинская область

Республика Саха (Якутия)

Архангельская область

Воронежская область

Кемеровская область – Кузбасс

Санкт-Петербург

Тюменская область

В рамках реализации Федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе ЕГИСЗ»

НОВЫЕ ВЫЗОВЫ. ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЕ

НОВЫЕ НАУЧНЫЕ ЗАДАЧИ

Картриджная технология выявления ДНГ МБТ и определение устойчивости МБТ к рифампицину (США)		Автоматическое устройство для экспресс-диагностики туберкулеза (Point-of-care)
Экспресс-тест на выявление белка MPT64 для идентификации МБТ (США, Корея)		Набор реагентов на выявление белка MPT64 (МРБ64) с целью дифференциации культур микобактерий
Тест-система для определения лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий (Великобритания)		Тест-система для определения лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий

РЕЖИМЫ ПРЕВЕНТИВНОЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ

Проект

Клинические рекомендации

Латентная туберкулезная инфекция у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: R 76.1

Возрастная группа: дети

Разработчик клинических рекомендаций:

- Российское Общество Фтизиатров

Новые режимы:	Изониазид + рифапентин с 2 лет – 1 р/нед 3 мес. (12 доз) с 12 лет 1 р\д – 1 мес (28-30 доз)
Для детей из контакта МЛУ ТБ:	Пиразинамид + Этамбутол / Протионамид 3 – 6 мес.
Для детей с ВИЧ - инфекцией:	Изониазид 6 мес или пиразинамид / этамбутол на 3-6 мес
Для детей на фоне приема ГИБП:	Изониазид + пиразинамид / этамбутол на 3-6 мес Изониазид+рифапентин с 2 лет – 1 р/нед 3 мес (12 доз) с 12 лет 1 р\д – 1 мес (28-30 доз)

- Современные подходы к профилактике туберкулёза у пациентов, получающих иммунодепрессанты*Дементьева Е.К., Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В.*Российский педиатрический журнал. 2021. Т. 24. № S. С. 19-20.
- Current approaches to the prevention of tuberculosis in patients receiving immunosuppressants*Dementyeva E., Aksenova V., Kazakov A., Klevno N.*
European Respiratory Journal, Supplement. 2021. Т. 58. № S65. С. PA2285.
- Превентивное противотуберкулезное лечение снижает риск развития локальных форм туберкулеза у детей, получающих иммуносупрессивную терапию: ретроспективное когортное исследование*Аксёнова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Кудлай Д.А., Севостьянова Т.А., Дементьева Е.К.* Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19. № 5. С. 346-351.
- Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя*Аксенова В.А., Клевно Н.И., Казаков А.В., Гордина А.В., Фатыхова Р.Х.*Туберкулез и болезни легких. 2019. Т. 97. № 6. С. 36-43.

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

АРТ
3 препарата с разным механизмом действия

- Эффект за 6 мес, профилактика развития туберкулеза
- Сочетается с терапией вторичных заболеваний
- Снижает число неблагоприятных исходов

→ Предотвращает развитие туберкулеза в 2,6р (95% ДИ 0,107-0,926)

Поиск новых режимов химиопрофилактик и туберкулеза

1. Обследование иммунологическими тестами (in vivo/ in vitro)
2. КТ легких для исключения локального туберкулеза
3. Химиопрофилактика туберкулеза

Режим	
6H/9H 1 р\д	3H +Rfp 1 р\нед
4 R 1 р\д	1 H Rfp 1 р\д
3 HR 1 р\д	6 Lfx 1 р\д

Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022

АЛГОРИТМ СОСТАВЛЕНИЯ СХЕМЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МЛУ/ШЛУ ТБ

I. ХИМИОТЕРАПИЯ. ИНТЕНСИВНАЯ ФАЗА 6-8 МЕСЯЦЕВ

ФОРМИРОВАНИЕ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ:
- результатов молекулярно-генетического теста
- противопоказаний
- сопутствующих заболеваний

+ Bq, Lfx, Lzd

+ Cm

+ E

+ Z

+ Cs/Trd, Pto, PAS, + другие антибактериальные препараты с противотуберкулезной активностью (**Imp, Mp, Amx**).

- Коррекция режима химиотерапии по результатам культуральной диагностики
- Мониторинг эффективности и переносимости, коррекция при обанаружении новых мутаций в геноме МБТ
- Коррекция побочных реакций

II. ХИМИОТЕРАПИЯ. ФАЗА ПРОДОЛЖЕНИЯ 12 МЕСЯЦЕВ

- Формирование схемы терапии из 3-4препаратов

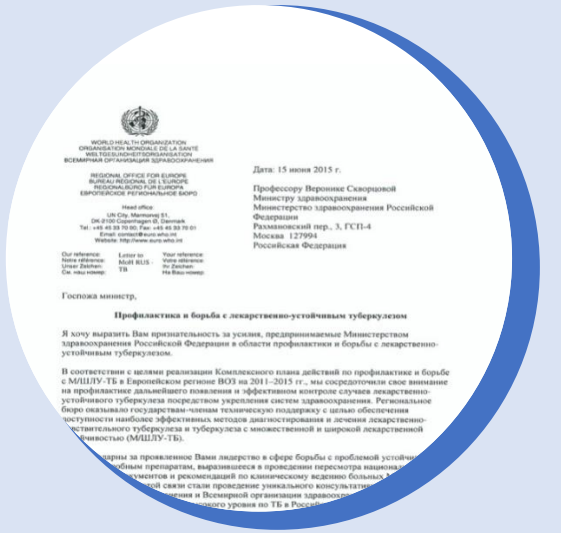
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

ТЕРАПИЯ СОПРОВОЖДЕНИЯ
- предупреждение побочных реакций

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К НАЗНАЧЕНИЮ
- хирургического лечения
- эндоскопического лечения
- патогенетической терапии
- симптоматического лечения

ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА В РОССИИ

1. Комплексное лечение
2. Персонифицированный подход к составлению схем терапии
3. Своевременная коррекция терапии



Дата: 15 июня 2015 г.

Профессору Веронике Скворцовой
Министру здравоохранения
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Рахмановский пер., 3, ГСП-4
Москва 127994
Российская Федерация

Госпожа министр,

Профилактика и борьба с лекарственно-устойчивым туберкулезом

Я хочу выразить Вам признательность за усилия, предпринимаемые Министерством здравоохранения Российской Федерации в области профилактики и борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

ПИСЬМО Директора Европейского бюро ВОЗ Министру здравоохранения Российской Федерации 2015

«…Мы благодарны за проявленное Вами лидерство в борьбе с проблемой устойчивости к противомикробным препаратам, выразившееся в проведении пересмотра национальных нормативных документов и рекомендаций по клиническому ведению больных МЛУ/ШЛУ ТБ…»

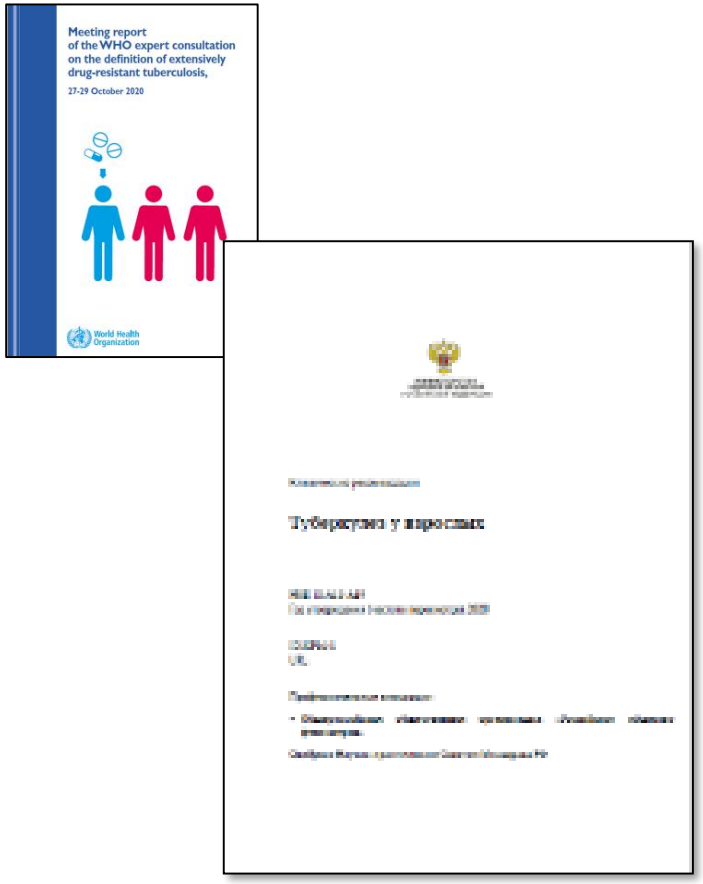
«

Лекарственная
резистентность следует за химиотерапией, как верная тень.

Предупредить развитие этого феномена можно лишь при рациональном лечении.

Рабухин А.Е., 1970.

ИЗМЕНЕНИЕ ДЕФИНИЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА



ВИД ЛУ	ТЛЧ к ключевым препаратам	
	ЛУ	ЛЧ
МЛУ	R или R в сочетании с H	Lfx и Mfx и Sfx
Пре-ШЛУ	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx	Lzd и Bq
ШЛУ	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx и Lzd или Bq	

ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РЕШЕНИЯ

Эффективная первичная и вторичная **профилактика** детей и взрослых: **новые вакцины**

Дифференциальная диагностика активного и латентного туберкулеза в отсутствии обнаружения маркеров МВТ

Диагностика и лечение **латентной** инфекции лиц с **иммунодефицитом**

Быстрая и эффективная **диагностика ЛУ** к полному набору противотуберкулезных препаратов

Эффективное и безопасное лечение в короткие сроки:

- новые противотуберкулезные препараты
- альтернативные методы лечения
- адъюванты терапии

М.И.ПЕРЕЛЬМАН,

главный фтизиатр Министерства Здравоохранения с 1998 по 2010 гг.

«Основными научными направлениями во фтизиатрии стали

исследование роли генетических и иммунологических факторов в восприимчивости человека к туберкулезу;

изучение молекулярно-биологических особенностей возбудителя для контроля за распространением туберкулеза;

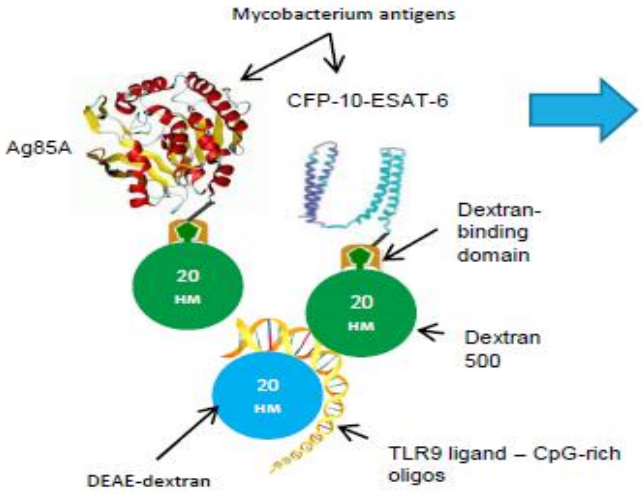
разработка ускоренных методов бактериологической диагностики;

синтез новых вакцин и лекарственных препаратов на основе достижений молекулярной медицины;

разработка новых принципов борьбы с лекарственной устойчивостью МБТ и сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией…»

М.И.Перельман, 2004

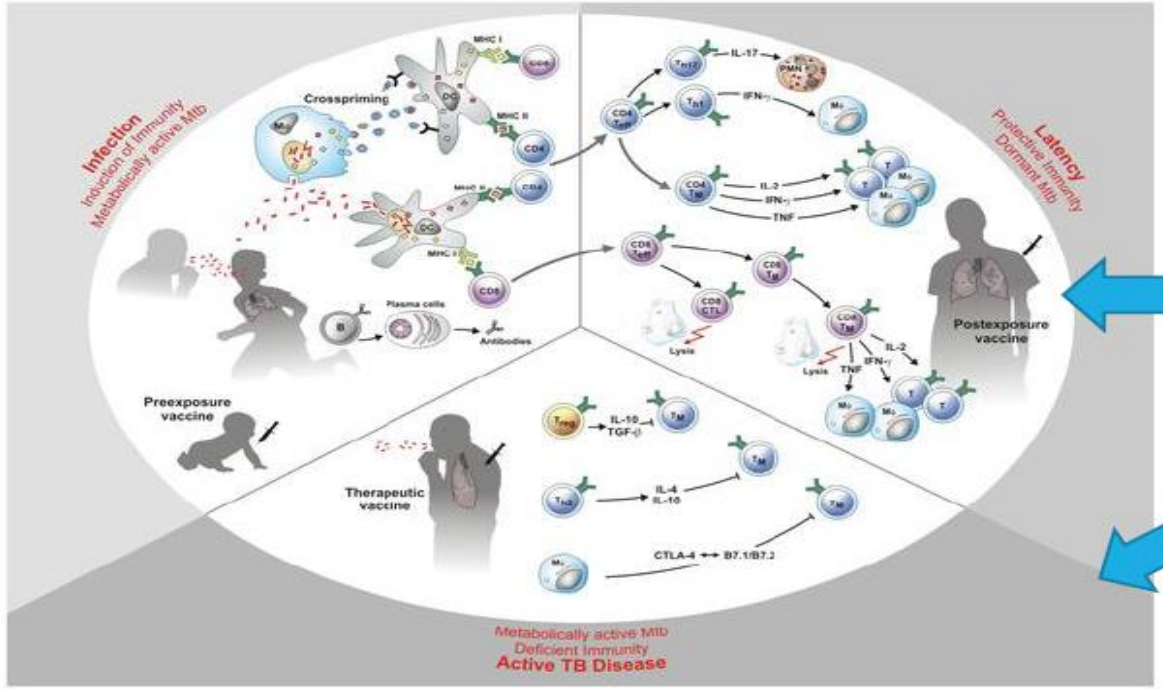
КАНДИДАТНЫЕ ВАКЦИНЫ

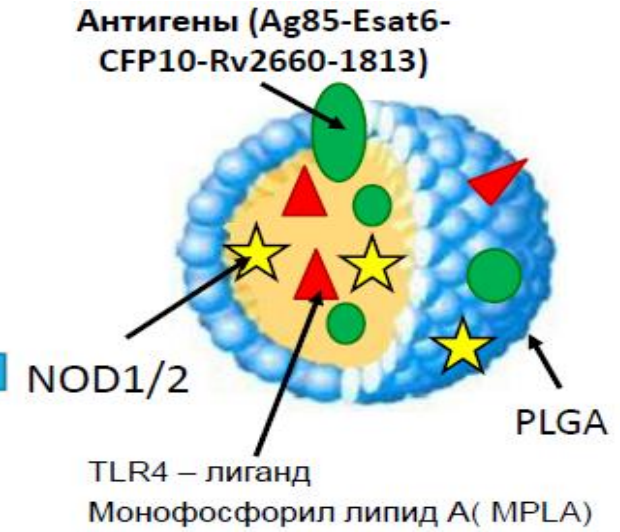


GamTBvac

(ГамТБвак)

/TBFlu





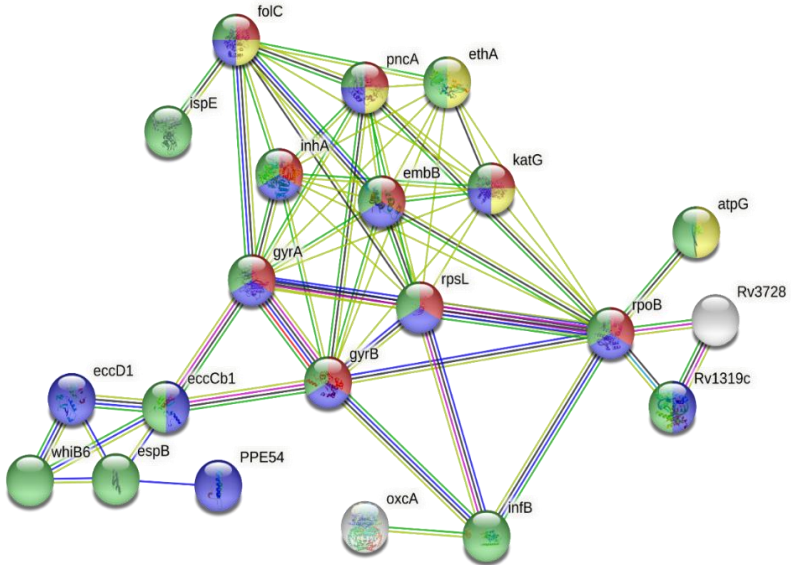
LTBvac

(ЛТБвак)

А.Л. Гинцбург, А.П. Ткачук, Д.А. Клейменов, Е.П. Мазунина, В.Г. Лунин, Е.Ю. Коптев, В.А. Мануйлов, В.А. Гущин,

- Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ России (лаборатория трансляционной медицины)
- Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (институт молекулярной медицины)
- Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (кафедра вирусологии, биологический факультет)

АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ ДЕТЕРМИНАНТ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПОИСК НОВЫХ МУТАЦИЙ, АССОЦИИРУЮЩИХСЯ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ M. TUBERCULOSIS



Статистически значимые ассоциации с лекарственно-устойчивым фенотипом выявлены в областях генов

oxcA, Rv1319c, Rv3728, whiB6, eccCb1, eccD1, atpG, infB, espB и ispE.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ

- «быстрые методы» определения лекарственной устойчивости МБТ

КОРРЕКЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

- Предупреждение развитие резистентности

СОЗДАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ Point-of-care

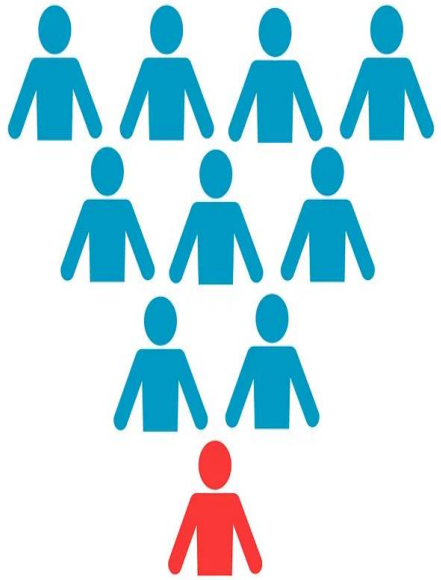
- персонифицированная экспресс-диагностика Туберкулеза **и антибиотикорезистентности** микобактерий

Glebov K., Vasilyeva I. et al. Comparative analysis of M. tuberculosis drug susceptibility tests results in new multidrug-resistant tuberculosis cases and their confirmed contacts // European Respiratory Journal. 2020.
Panova A., Vasilyeva I. et al. Application of next-generation sequencing to detect MTB resistance to first- and second-line anti-TB drugs // European Respiratory Journal. 2020.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОГО И ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

- **Идентификации биомаркеров активности туберкулезного процесса в крови**
- **Иммунологические методы, основанные на детекции и характеристике Mtb-специфичного Т-клеточного ответа**

КОМПЛЕКСНАЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ



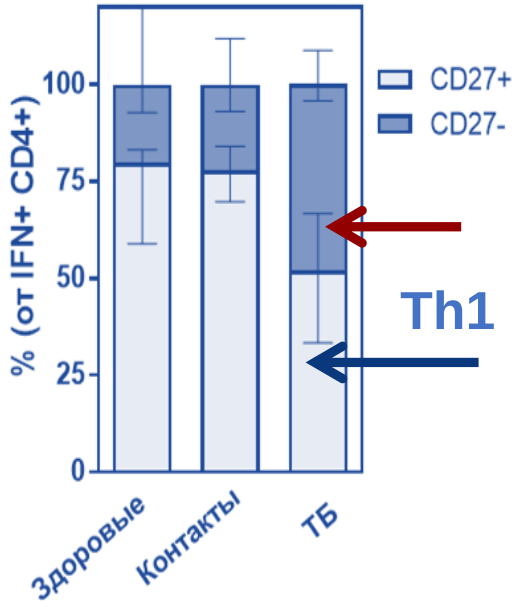
Иммунологические параметры:
- ИФН-γ (in vitro), стимулированный ESAT-6-CFP-10
- Антитела IgG к ESAT-6-CFP-10

Экспрессия генов:
- PDCD1
- PDL2
- BATF2

Биомаркер иммунного ответа:
- неоптерин

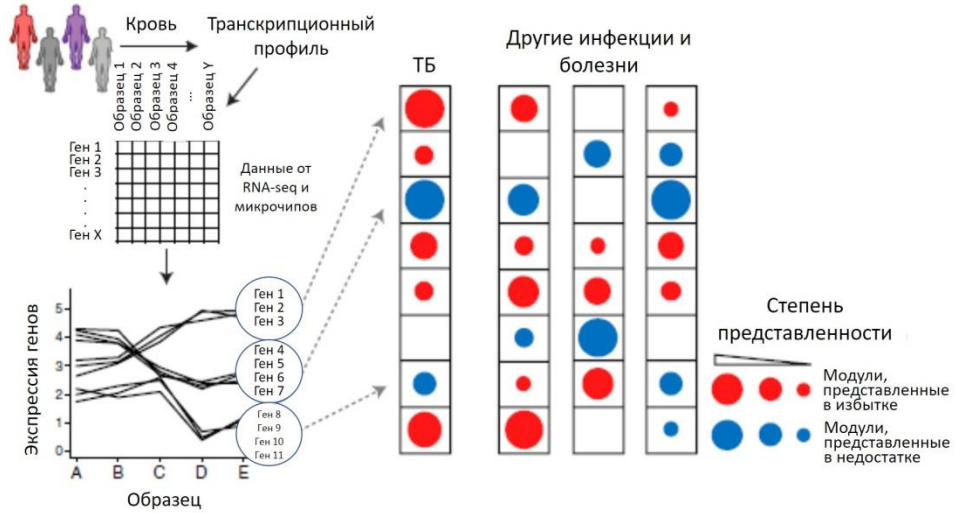
Способ определения активности туберкулезной инфекции или высокого риска развития туберкулеза на основе иммунологических параметров и экспрессии генов

СОДЕРЖАНИЕ ЛИМФОЦИТОВ CD4+CD27 – повышено при активном ТБ



CD27LOW - МАРКЕР АКТИВНОГО ТБ
CD27HI – КОРРЕЛЯТ ПРОТЕКЦИИ (?)

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТРАНСКРИПТОМНАЯ МОДЕЛЬ



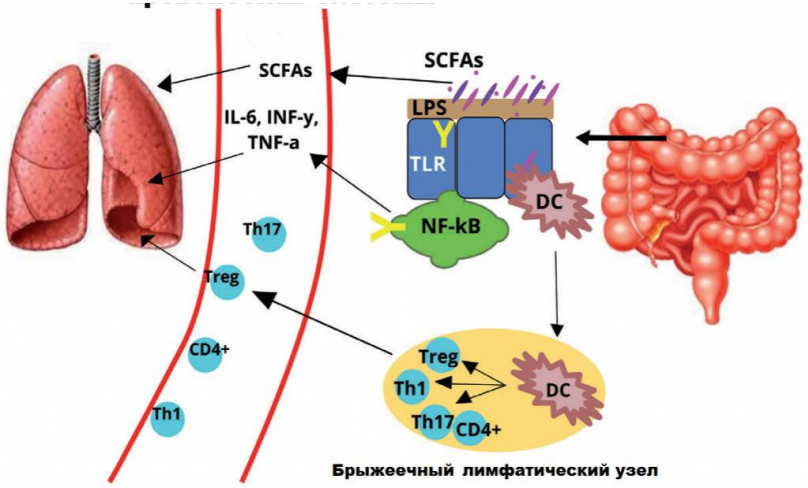
Транскриптомный профиль генов клеток периферической крови – основа дифференцирования туберкулеза от других инфекционных заболеваний, латентной и активной форм туберкулезной инфекции.

Nikitina I., Vasilyeva I. et al., Mtb-specific CD27low CD4 T cells as markers of lung tissue destruction during pulmonary tuberculosis in humans // Plos One, 2012.

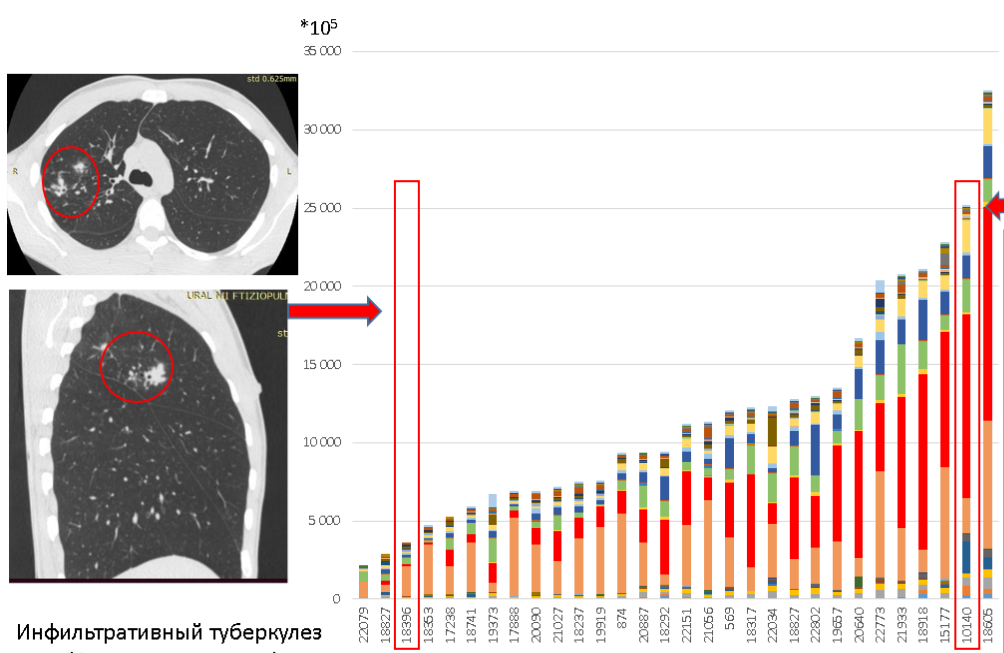
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2022

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОСНОВЕ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЙ МИКРОБИОТЫ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА И КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

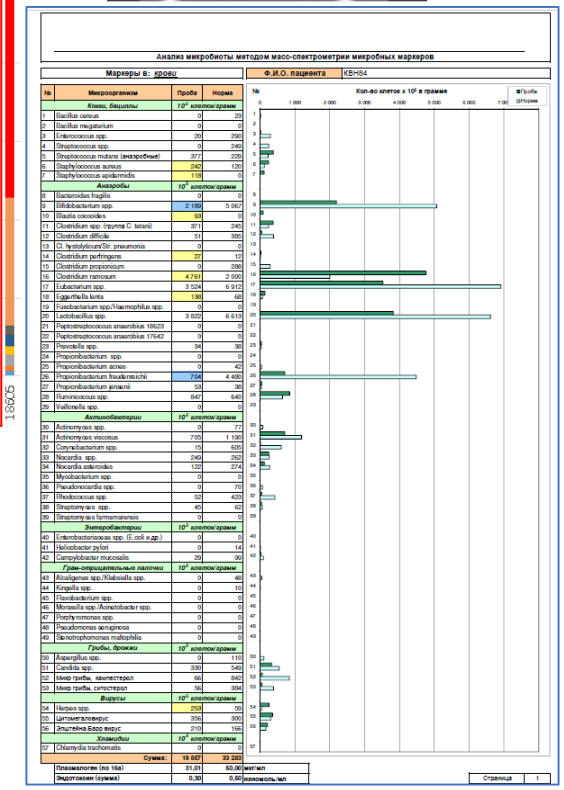
Между M. tuberculosis в легких и микробиомом существует двунаправленная иммунологическая перекрестная связь



Различия в общей микробной нагрузке и количестве отдельных микроорганизмов в образцах бронхоальвеолярных смывов, полученных от больных туберкулезом легких, по данным масс спектрометрии микробных маркеров + данные КТ



Инфильтративный туберкулез (фаза рассасывания)



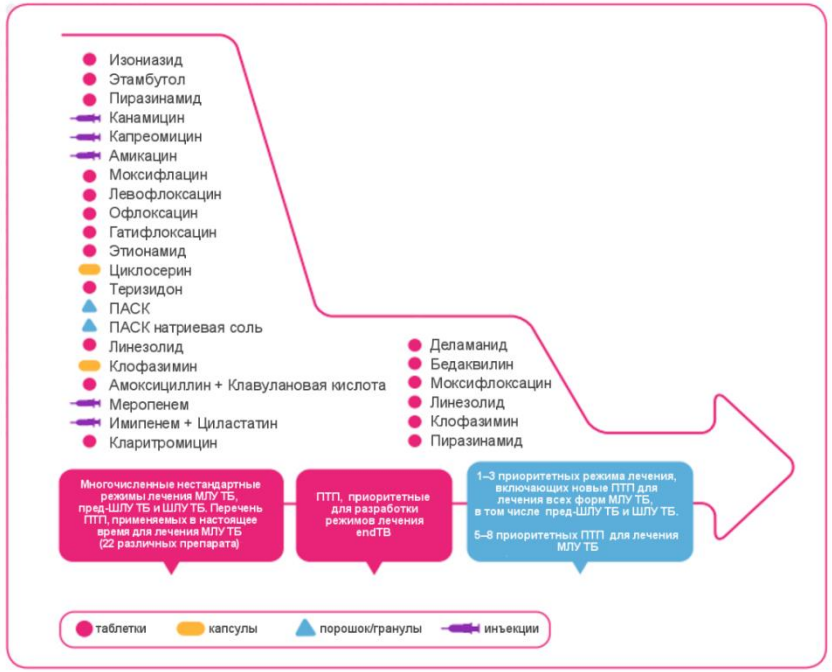
Получение клинических об

Подготовка к транспортировке

Проведение исследования

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ МЛУ ТБ

- Недостаточная эффективность лечения МЛУ ТБ
- Режимы лечения МЛУ ТБ длительные и часто вызывают тяжелые побочные эффекты
- Недостаточная приверженность к лечению
- Потребность в режимах лечения удобных к использованию в домашних условиях
- **Появление новых эффективных препаратов для лечения туберкулеза**



http://www.endtb.org/clinical-trial

ЛУ к H,R
ЛЧ к Fq, Bq, Lzd

- ***9 Lfx, Bq, Lzd, Dlm, Cs***

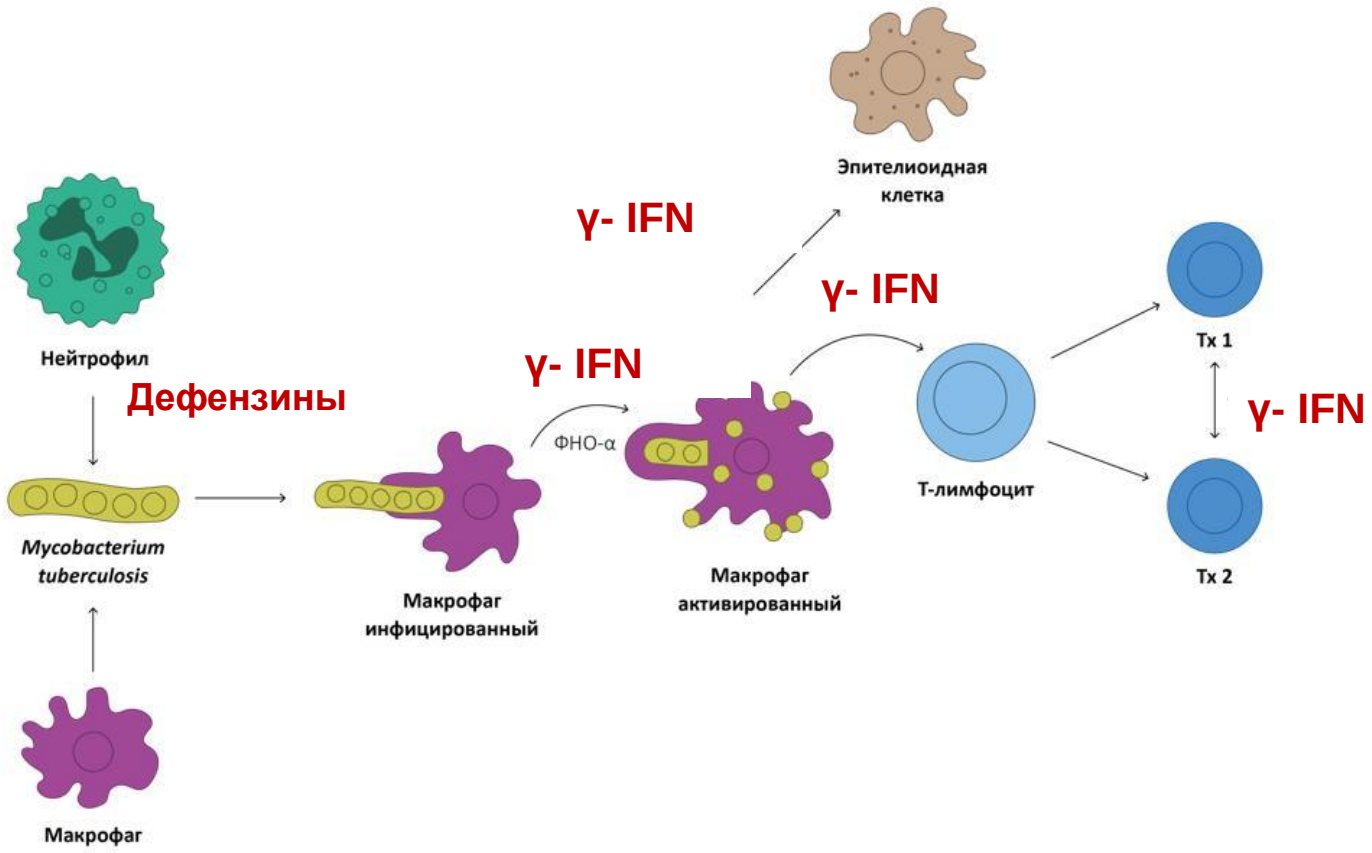
ЛУ к H,R, Fq
ЛЧ к Bq, Lzd

- ***9 Bq, Lzd, Dlm, Cs, Z***

АДЪЮВАНТЫ ХИМИОТЕРАПИИ

L03AX Другие иммуностимуляторы

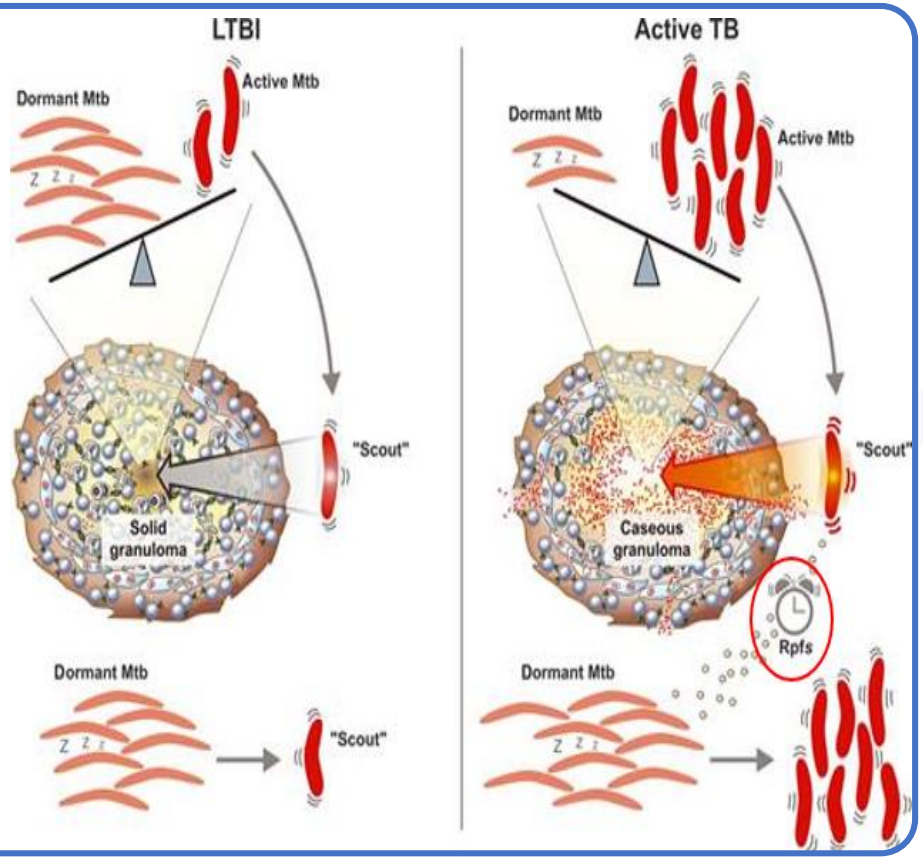
L03AB03 Интерферон гамма



ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДОРМАНТНОСТИ M.TUBERCULOSIS

Клетки-персисторы (дормантные клетки)

Очаг реактивации инфекции



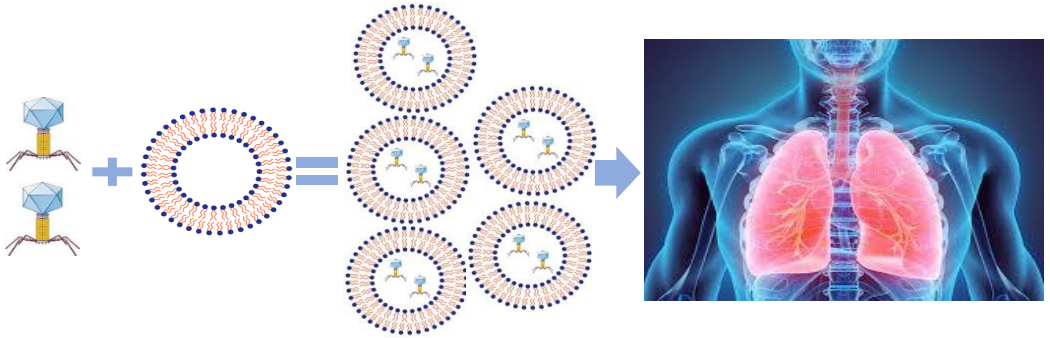
Поиск **альтернативных методов** лечения, предупреждающих дормантность, с использованием:

- **литических микобактериофагов**
- **новых рекомбинантных белков**

Для полной эрадикации микобактерий туберкулеза

БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ,

В ТОМ ЧИСЛЕ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ, НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИТИЧЕСКИХ МИКОБАКТЕРИОФАГОВ В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ



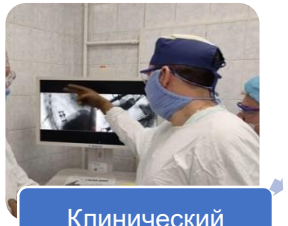
Терапия микобактериофагом D29 в липосомальной форме:

- обеспечит бактерицидный эффект при любой ЛУ возбудителя
- предотвратит резистентность МБТ и переход возбудителя в дремлющее состояние
- не имеет побочных эффектов химиотерапии
- доставляется ингаляционным или эндотрахеальным способом к очагу инфекции

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Vladimirsky M., Vasilyeva I. et al. Efficiency of bactericidal activity of liposomal mycobacteriophages against intracellular Mycobacteria tuberculosis in the model of macrophages RAW 264. Eur. Resp. J. 2019.

ТЕХНОЛОГИИ ПРОВЕДЕНИЯ СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (НЕЙРОНАВИГАЦИИ, ИНТЕРАОПЕРАЦИОННОЙ КТ, ИМПЛАНТОВ)



Клинический разбор

Интраоперационное КТ

Проведение оперативного вмешательства

Наблюдение и обучение

Целевая аудитория

- травматологи-ортопеды
- вертебрологи
- нейрохирурги

Комплекс оборудования

- интраоперационный компьютерный томограф (КТ), который позволяет за несколько секунд сделать 2D и 3D контрольные снимки на каждом этапе вмешательств, не покидая операционной;

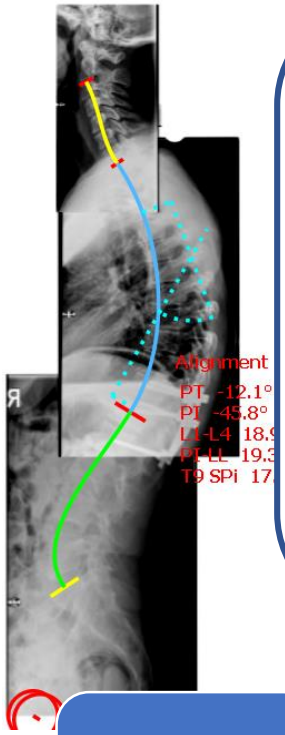
- хирургическая навигационная станция, с помощью которой можно отследить траектории, формы, размеры инструментов и имплантов относительно тканей и структур позвоночника в любой возможной плоскости;

- силовое оборудование, которое облегчает доступ к очагу поражения и уменьшает травматизацию при выполнении манипуляций

ТУБЕРКУЛЕЗ ПОЗВОНОЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ - ИНФЕКЦИЕЙ

Виды микроорганизмов, выделяемые из очага поражения при инфекционном спондилите у пациентов в зависимости от ВИЧ - статуса

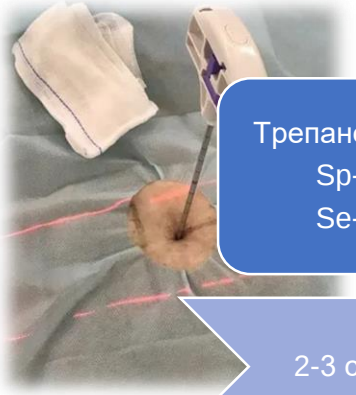
- ВИЧ (+)
  - МБТ (86,9%)
  - Неспецифическая флора (13,1%)
- ВИЧ (–)
  - МБТ (63,7%)
  - Неспецифическая флора (36,3%)



Условия для проведения операции у пациентов с ВИЧ - инфекцией:

1. стихание инфекционного процесса на фоне химиотерапии;
2. Уровень CD4>200, низкая вирусная нагрузка
3. Коррекция остеопороза (при необходимости)
4. Нормализация белковых показателей крови
5. Моделирование доступа по направлению и времени (компартментализация) с применением малоинвазивных технологий.

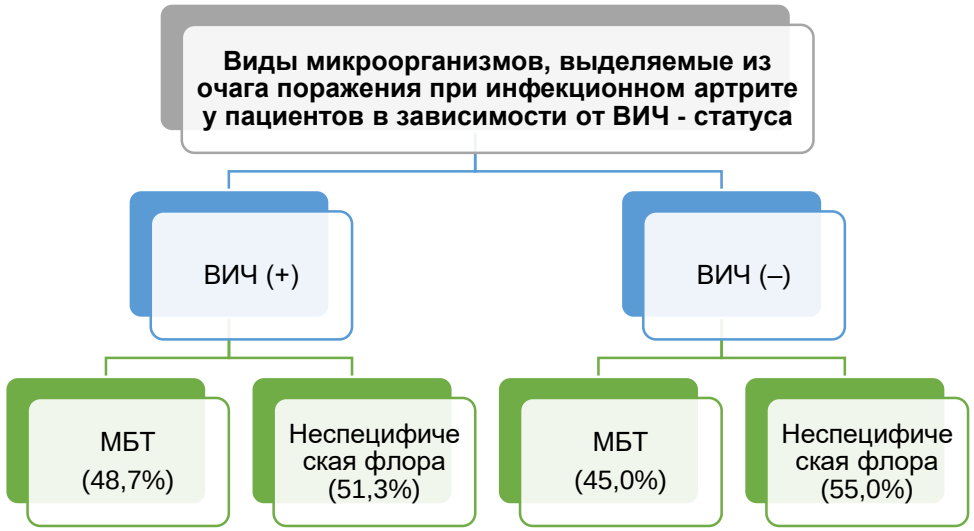
Верификация диагноза при помощи инвазивных методов в ФГБУ «НМИЦ ФПИ»:

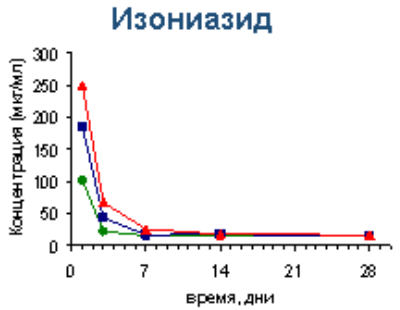


- Трепанобиопсия Sp-0,97 Se-0,96 — 2-3 суток
- Микроскопия, посев на микрофлору, МБТ, НТМБ, грибы, ПЦР — 4-7 суток
- Определение лекарственной чувствительности Гр (+), Гр (-) — 7-9 суток
- Оценка клинической эффективности — 14-17 суток
- Оперативное вмешательство / Консервативное ведение — 30-35 суток
- Получение культуры МБТ, НТМБ

Воспалительные заболевания позвоночника **являются следствием генерализации и прогрессирования инфекционного заболевания на фоне сниженного иммунного статуса (4 стадии)**

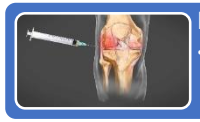
ТУБЕРКУЛЕЗ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ - ИНФЕКЦИЕЙ



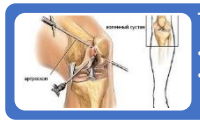


Изучены химические, механические и микробиологические характеристики противотуберкулезных препаратов, применяемых в составе цементных спейсеров.
Разработана и внедрена технология двухэтапного эндопротезирования с применением цементных спейсеров, нагруженных противотуберкулезными и антибактериальными препаратами в соответствии с индивидуальной чувствительностью возбудителя.

Виды оперативных вмешательств, используемые для получения диагностического материала



Пункция сустава
- в ОЛС проводится в единичных случаях, что увеличивает длительность диагностического периода, независимо от ВИЧ – статуса (OR-0.25;95%ДИ 0,029-2.165)



Трепанобиопсия сустава
- В ОЛС не проводилась
- В ФГБУ «НМИЦ ФПИ» в сем пациентам. Обнаружение культуры МБТ у ВИЧ (+) в 2,7 р выше (95% ДИ 1.013-7.305)

Резекция сустава
- В ФГБУ «НМИЦ ФПИ» проводится в 98% случаев. Обнаружение ДНК МБТ не зависит от ВИЧ – статуса (OR-0,625 (95% ДИ 0.201-1.945)

В ФГБУ «НМИЦ ФПИ» обнаружение этиологического фактора при инфекционном артрите при помощи инвазивной диагностики достигает 54 – 72,5% случаев.

…ЗАДАЧА СОСТОИТ НЕ В ТОМ, ЧТОБЫ ВИДЕТЬ ТО, ЧЕГО НИКТО ЕЩЕ НЕ ВИДЕЛ, А В ТОМ, ЧТОБЫ ИМЕТЬ МЫСЛИ, КОТОРЫХ НИКТО ЕЩЕ НЕ ИМЕЛ, О ВЕЩАХ, КОТОРЫЕ ВЫ ВИДИТЕ ИЗО ДНЯ В ДЕНЬ.

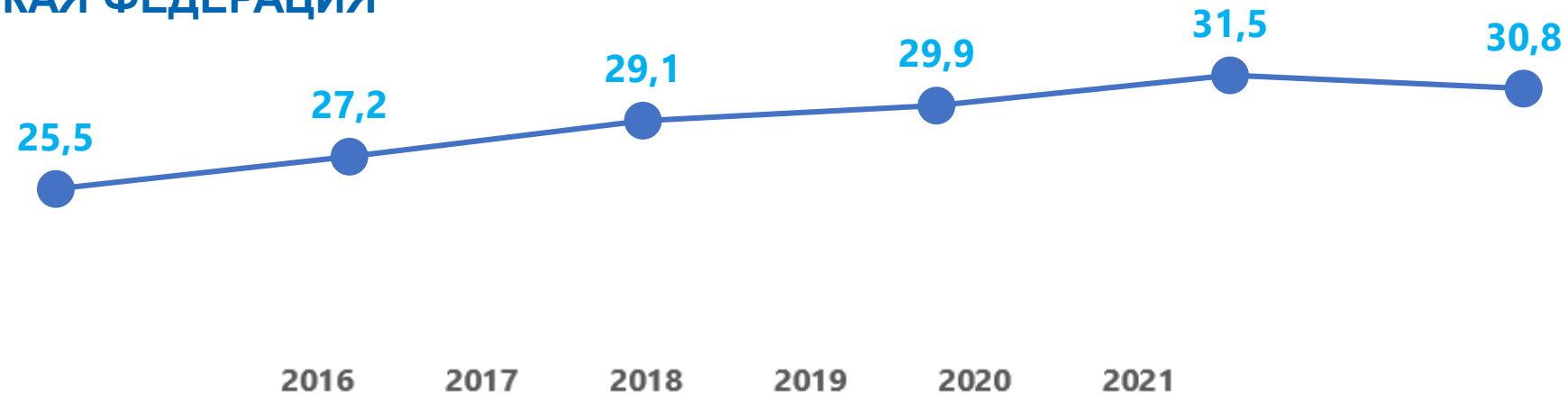
ЭРВИН ШРЁДИНГЕР

- МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОСЛЕ COVID-19
- ЭФФЕКТИВНАЯ ВАКЦИНА
- ЛЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
- ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ТЕСТ НА АКТИВНЫЙ И ЛАТЕНТНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ
- НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЭФФЕКТИВНЫЕ КОРОТКИЕ СХЕМЫ ТЕРАПИИ
- АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АДЪЮВАНТЫ ТЕРАПИИ

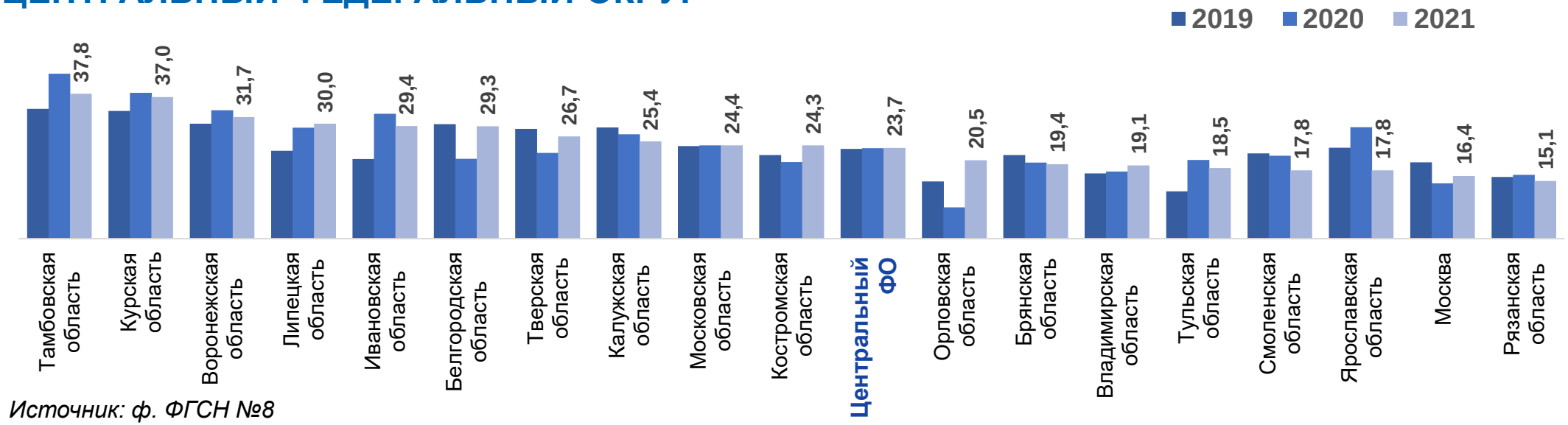
БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

ДОЛЯ МЛУ ТБ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ТБ,%

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ



Источник: ф. ФГСН №8

МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА (ПРИМЕРЫ РЕГИОНОВ)

МЕРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

М.И.ПЕРЕЛЬМАН,

главный фтизиатр Министерства Здравоохранения с 1998 по 2010 гг.

«Роль хирургического лечения туберкулеза легких увеличивается в связи с распространением микобактерий, устойчивых к нескольким противотуберкулезным препаратам…»

М.И.Перельман, 2020

В 2022 году в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России открыт **торакальный центр имени М.И. Перельмана** для лечения больных с различной патологией органов дыхания, в т.ч. новообразованиями, патологией трахеи.

М.И.ПЕРЕЛЬМАН,

главный фтизиатр Министерства Здравоохранения с 1998 по 2010 гг.

«В плане лечения туберкулеза необходимо привлечь внимание **к научному обоснованию** режимов или протоколов химиотерапии. Все используемые в мировой практике режимы по своей сути являются эмпирическими, XXI век – время доказательной медицины. Поэтому актуальнейшей проблемой является планирование и проведение проспективных, рандомизированных, контролируемых и, конечно, кооперативных исследований. Они совершенно необходимы для того, чтобы режимы химиотерапии туберкулеза были **научно-обоснованными** …

»

М.И.Перельман, 2004

РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛУ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Режим	Результат определения лекарственной устойчивости возбудителя	
	Установлена/предполагается устойчивость возбудителя	Установлена/предполагается чувствительность возбудителя
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	нет	H R
Изониазид-резистентного туберкулеза	H и/или другие препараты, кроме R	R
МЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H	Lfx и Mfx
Пре-ШЛУ туберкулеза	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx	Lzd и Bq
ШЛУ-туберкулеза	R или R в сочетании с H и Lfx или Mfx и Lzd или Bq	Индивидуально на основании данных ТЛЧ

- Влияние разных противотуберкулёзных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью *И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачева, Л.Н. Черноусова, Т.Р. Багдасарян* Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. - № 10. – С. 9 – 15.
- Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания /*Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К. и др.* // Туберкулез и болезни легких.- 2012.-№4.-С.3-8.
- Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя / *Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Зимина В.Н., Черноусова Л.Н* // Туберкулез и болезни легких.- 2011.-№ 10.-С.28-32.
- Факторы риска развития широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / Самойлова А.Г., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р. // Туберкулёз и болезни лёгких. -М. -2011. -№5.-С.148.

ПРОФИЛЬ «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ»

Приказ Минздрава России от 29.08.2017 № 580 «Об утверждении устава федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский цент фтизиопульмонологии **и инфекционных болезней**»

СОЗДАНИЕ ЦЕНТРА

Приказ Минздрава России от 04.06. 2019 г. № 368 «О внесении изменений в приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 сентября 2017 г. № 622 «О сети национальных медицинских исследовательских центров»

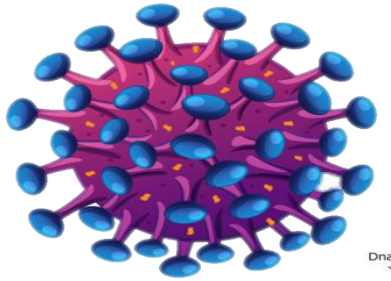
ВКЛЮЧЕНИЕ В СЕТЬ НМИЦ

Федеральный проект «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий»

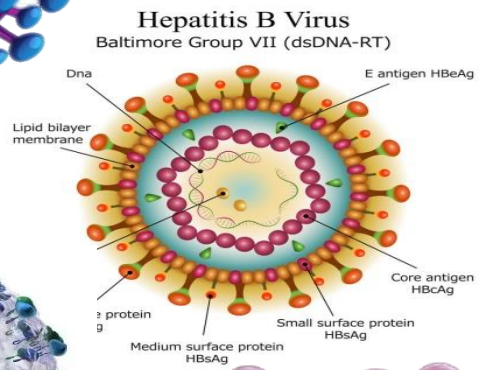
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПО ФЕДЕРАЛЬНОМУ ПРОЕКТУ

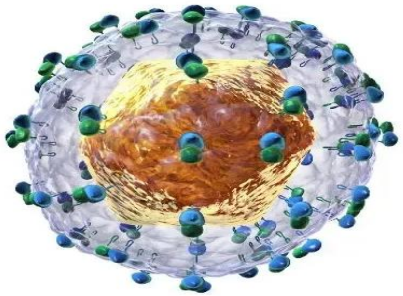
ИНФОРМАТИЗАЦИЯ	• Разработка и внедрение **ВИМИС «Профилактическая медицина. Профилактика инфекционных болезней»**
БЫСТРОЕ РЕАГИРОВАНИЕ НА НОВЫЕ ВЫЗОВЫ	• Оперативный **штаб по мониторингу случаев нового гепатита** неизвестной этиологии • **Мониторинг** ситуации **по оспе обезьян**
ВЫЕЗДНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ	• **23 выезда в регионы** по профилю «инфекционные болезни» за первые 5 месяцев 2022 года
КОНСУЛЬТАЦИИ	• **Организационно-методическая** поддержка и **консультации** регионов по вопросам диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней
НОРМАТИВНЫЕ АКТЫ	• Участие в разработке **нормативно-правовых актов**, методических и клинических **рекомендаций**
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ	• Разработка **вебинаров, информационных материалов и интерактивных образовательных модулей** по инфекционным болезням

Мультитаргетная терапия больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез с потенциирующим эффектом

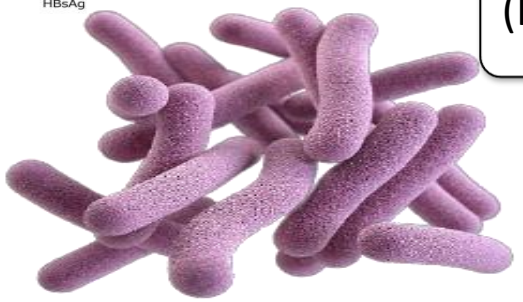


HIV





Hepatis C Virus (HCV)



Конструирование схем АРТ +ПТП (DTG100, Ral+Etr+3TC) + СХТ с использованием Rif/Rfb

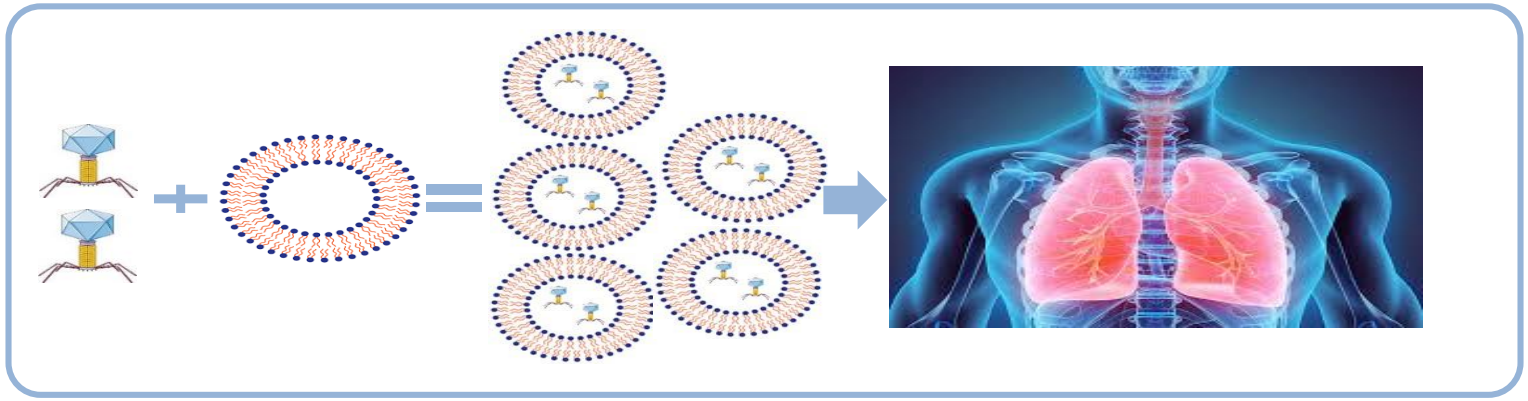
Определение спектра оппортунистических заболеваний и их терапии (MAC, CMV, P.yurovici, T.gondii, A. spp)

Лечение гепатитов препаратами прямого действия (HCV)

Купирование нежелательных явлений

Руководство по мультитаргетной терапии больных ко-инфекцией (ВИЧ-и /туберкулез/гепатиты и другие ВИЧ-ассоциированные заболевания)

Биотерапевтический препарат для лечения туберкулеза легких, в том числе лекарственно устойчивых форм, на основе применения литических микобактериофагов в липосомальной форме



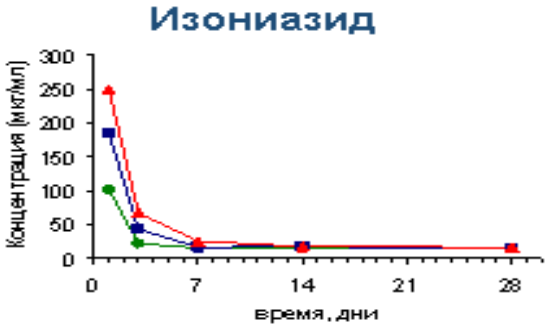
Терапия микобактериофагом D29 в липосомальной форме:

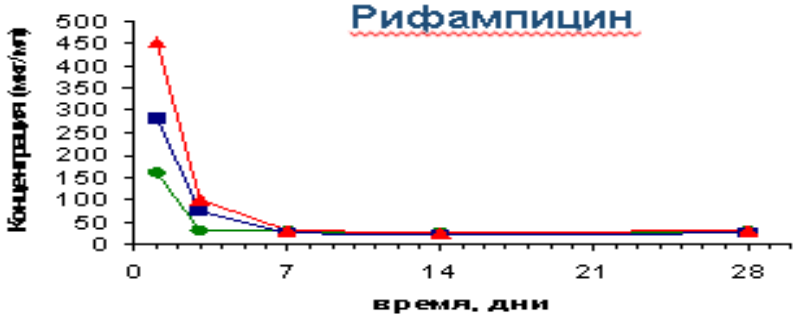
- обеспечит бактерицидный эффект при любой ЛУ возбудителя
- предотвратит резистентность МБТ и переход возбудителя в дремлющее состояние
- не имеет побочных эффектов химиотерапии
- доставляется ингаляционным или эндотрахеальным способом к очагу инфекции

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом

Технология хирургического лечения деструктивных форм туберкулеза суставов

Двухэтапное эндопротезирование с применением цементных спейсеров, нагруженных противотуберкулезными и антибактериальными препаратами в соответствии с индивидуальной чувствительностью возбудителя.
Изучены элюционные и микробиологические характеристики применяемых в спейсере противотуберкулезных и антибактериальных препаратов.





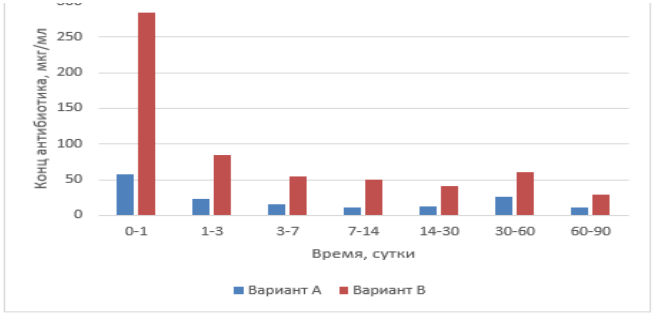
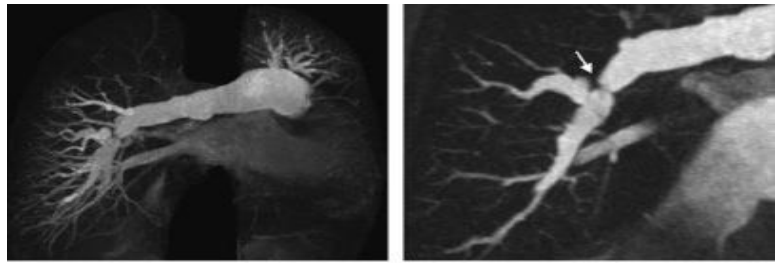


График зависимости концентрации линезолида в жидкой среде от времени наблюдения и количеством препарата, внесенного в смесь с цементом

НМИЦ ФПИ, . Перецманас Е.О.

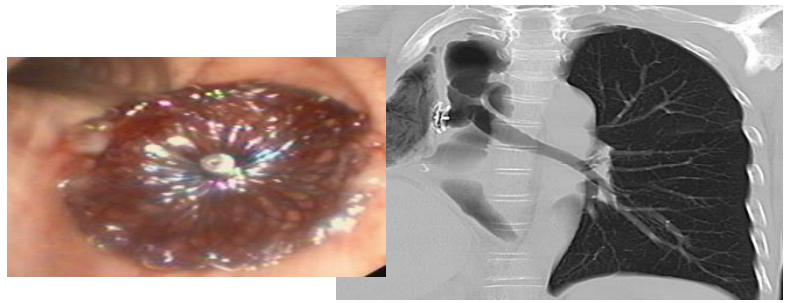
Разработка новых технологий хирургического лечения туберкулеза

1. Технология рентгеноэндоваскулярного лечения (эмболизация бронхиальной артерии при рецидивирующих легочных кровотечениях)



2. Технология органосберегающией видеоторакоскопической резекции лёгких при туберкулезе с помощью неодимового лазера с длиной волны 1064 нм

3. Технология лечения бронхиальных свищей после пневмонэктомии по поводу туберкулеза или рака легкого путем установки окклюдеров

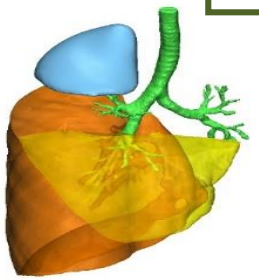


Разработка новых технологий хирургического лечения туберкулеза

Разработка пористого биорезорбируемого композиционного плеврального имплантата для хирургического лечения лекарственно-устойчивого деструктивного туберкулеза легких

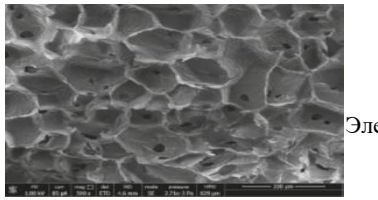
КУРЧАТОВСКИЙ КОМПЛЕКС НБИКС - ПРИРОДОПОДОБНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОТДЕЛ НАНОБИОМАТЕРИАЛОВ И СТРУКТУР

НМИЦ ТРАНСПЛАНТАЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА
ОТДЕЛ БИОТЕХНОЛОГИЙ



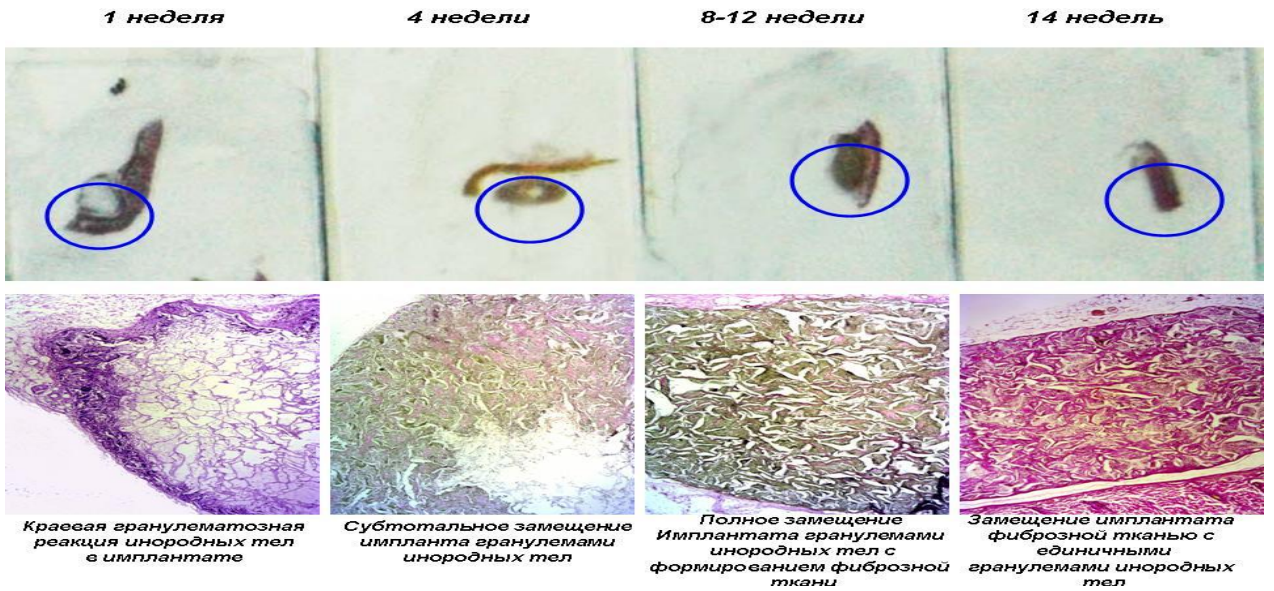
Компьютерное моделирование имплантата

ПОЛИЛАКТИД + ПОЛИКАПРОЛАКТОН
PLA + PCL



ХИТОЗАН

Электронная микроскопия

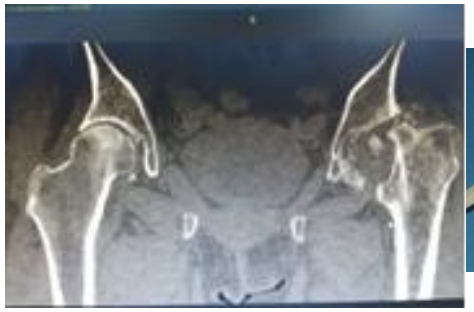


НОВЫЕ ВЫЗОВЫ. ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЕ

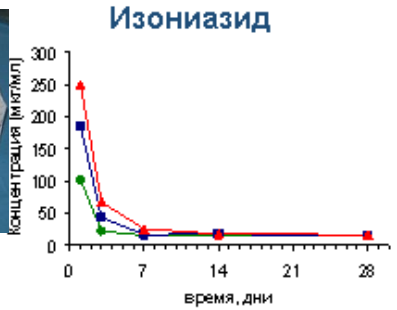
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МИНЗДРАВА РОССИИ ЗА 2018-2021 ГГ.

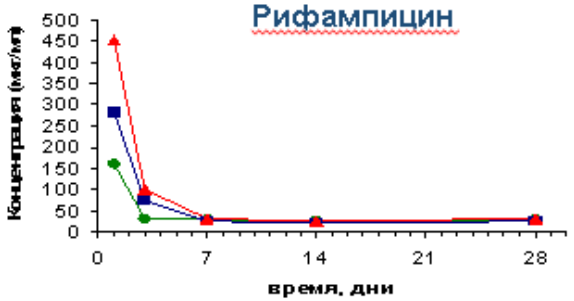
- Разработано **уникальное средство альтернативной терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя** (липосомальный биотерапевтический препарат микобактериофага)
- Разработаны **вакцины против туберкулеза с профилактической и лечебной целью** (Совместно с НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, проводятся II и III фазы клинических исследований)
- Разработаны **схемы лечения больных МЛУ\ШЛУ туберкулеза, позволившие вывести страну из списка стран с высоким бременем туберкулеза; разработаны укороченные схемы терапии МЛУ туберкулеза**
- Разработаны **методы экспресс – диагностики возбудителей социально значимых заболеваний** на основе CRISPR технологии
- Разработан **прототип тест – системы на основе микобактериофагов для определения резистентности возбудителя туберкулеза к любым лекарственным препаратам**
- Определены **предикторы формирования резистентности M.tuberculosis для последующей разработки тест – систем и прогнозирования течения заболевания**
- Разработаны **импланты, импрегнированные антимикробными препаратами,** для хирургического лечения эпидемиологически опасной когорты больных туберкулезом

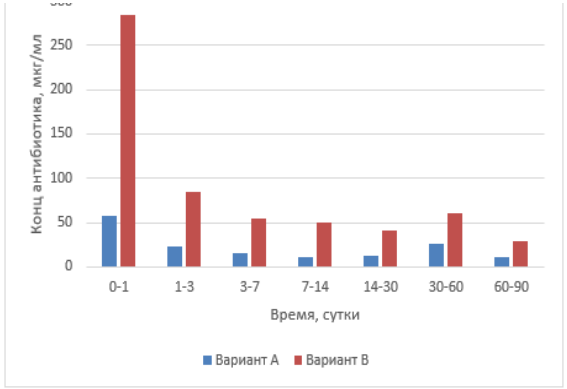
ТЕХНОЛОГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА СУСТАВОВ



Исследование элюционных и микробиологических характеристик







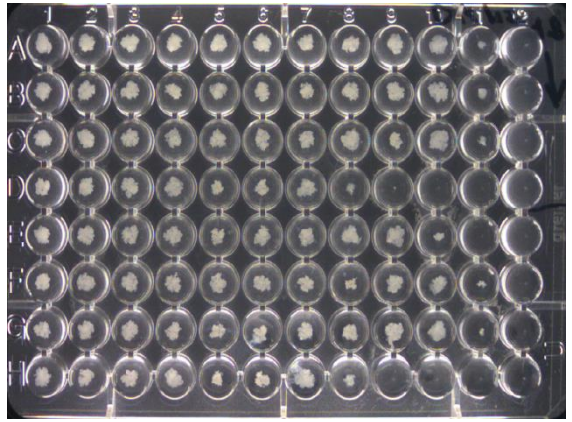


Рис. 4 График зависимости концентрации линезолида в жидкой среде от времени наблюдения и количеством препарата, внесенного в смесь с цементом

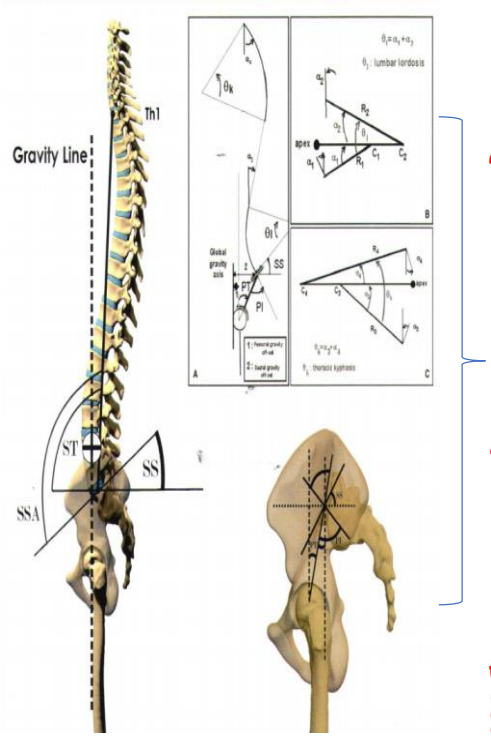
Разработана технология двухэтапного эндопротезирования с применением цементных спейсеров, нагруженных противотуберкулезными и антибактериальными препаратами в соответствии с индивидуальной чувствительностью возбудителя.

Изучены элюционные и микробиологические характеристики применяемых в спейсере противотуберкулезных и антибактериальных препаратов

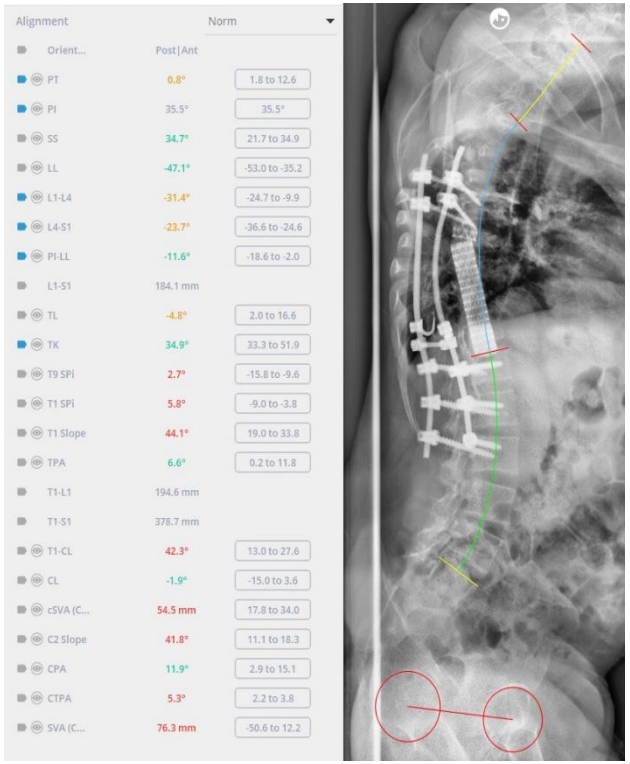
ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ СПОНДИЛИТАМИ С УЧЕТОМ НАРУШЕНИЯ ОПОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЗВОНОЧНОГО СТОЛБА НА ОСНОВЕ ВИРТУАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Биомеханическая виртуальная модель позвоночного столба позволяет:

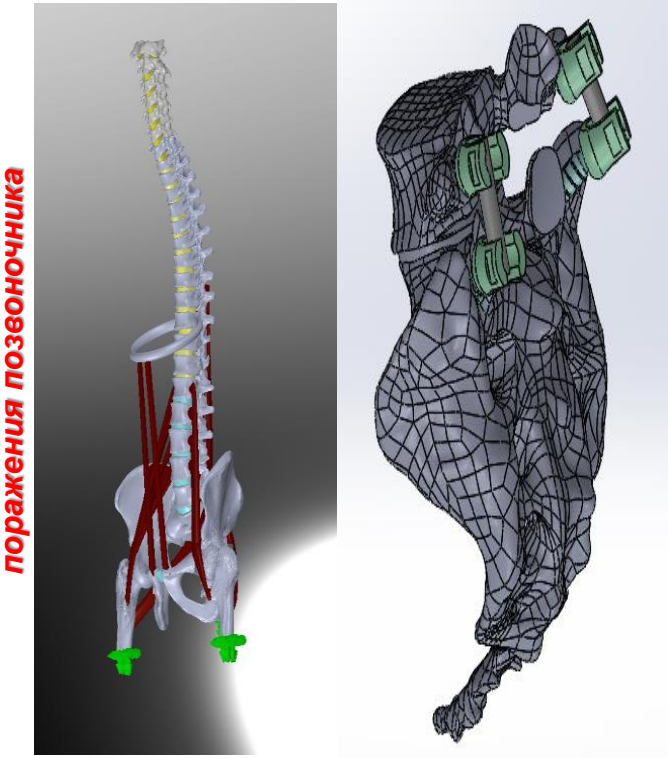
- ***Оценить степень биомеханических нарушений позвоночника***
- ***выбрать оптимальную тактику хирургического лечения***
- ***Прогнозировать исходы заболевания и хирургического лечения***



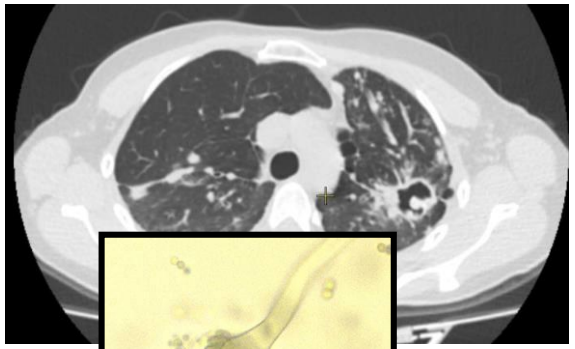
76% больных с инфекционным спондилитом имеют проблемы с нарушением опорной

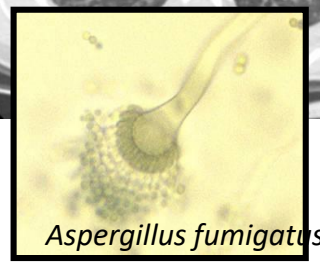


Виртуальная биомеханическая модель поражения позвоночника



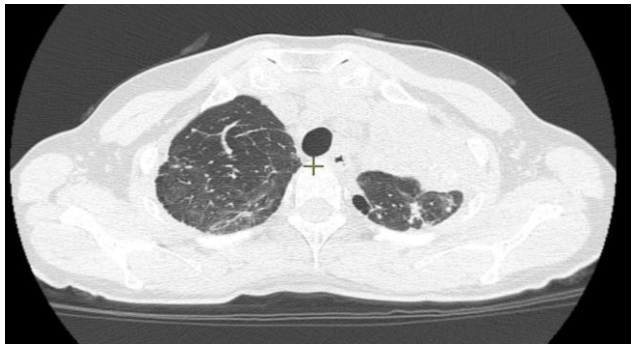
Технология лечения микоза (аспергилеза) у пациентов с туберкулезом легких





Aspergillus fumigatus

1



2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2749489

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА В ЛЕГКОМ, ОСЛОЖНЕННЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ (МИКОЗОМ)

Патентообладатель: *ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ФГБУ "НМИЦ ФПИ" МИНЗДРАВА РОССИИ) (RU)*

Авторы: *Ловачева Ольга Викторовна (RU), Русских Анастасия Евгеньевна (RU), Титов Александр Владимирович (RU), Грачева Александра Николаевна (RU), Попова Анна Евгеньевна (RU), Тимакова Юлия Игоревна (RU), Самойлова Анастасия Геннадьевна (RU), Васильева Ирина Анатольевна (RU)*

Заявка № 2020116556

Приоритет изобретения 20 мая 2020 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 11 июня 2021 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 20 мая 2040 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Этапы лечения в НМИЦ ФПИ мицетомы С-2 левого легкого в посттуберкулезном периоде с помощью запатентованного в 2021г. метода, включающего:

1. диагностику гриба и установление его лекарственной чувствительности,

2. закрытие дренирующего бронха клапаном, заполнение полости и окружающей легочной ткани фунгицидным препаратом.

3. завершение лечения. Заживление мицетомы

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Рекомендуется пациентов с ВИЧ-инфекцией в начале диспансерного наблюдения
тестировать на наличие латентной туберкулезной инфекции

Рекомендуется проводить химиопрофилактику туберкулеза пациентам с ВИЧ-инфекцией при первичном установлении диагноза ВИЧ-инфекции

Рекомендуется химиопрофилактику туберкулеза, за исключением лиц из контакта с МЛУ ТБ, осуществлять по одному из альтернативных режимов.

Химиопрофилактику МЛУ ТБ у лиц из контакта с МЛУ ТБ проводить с использованием левофлоксацина

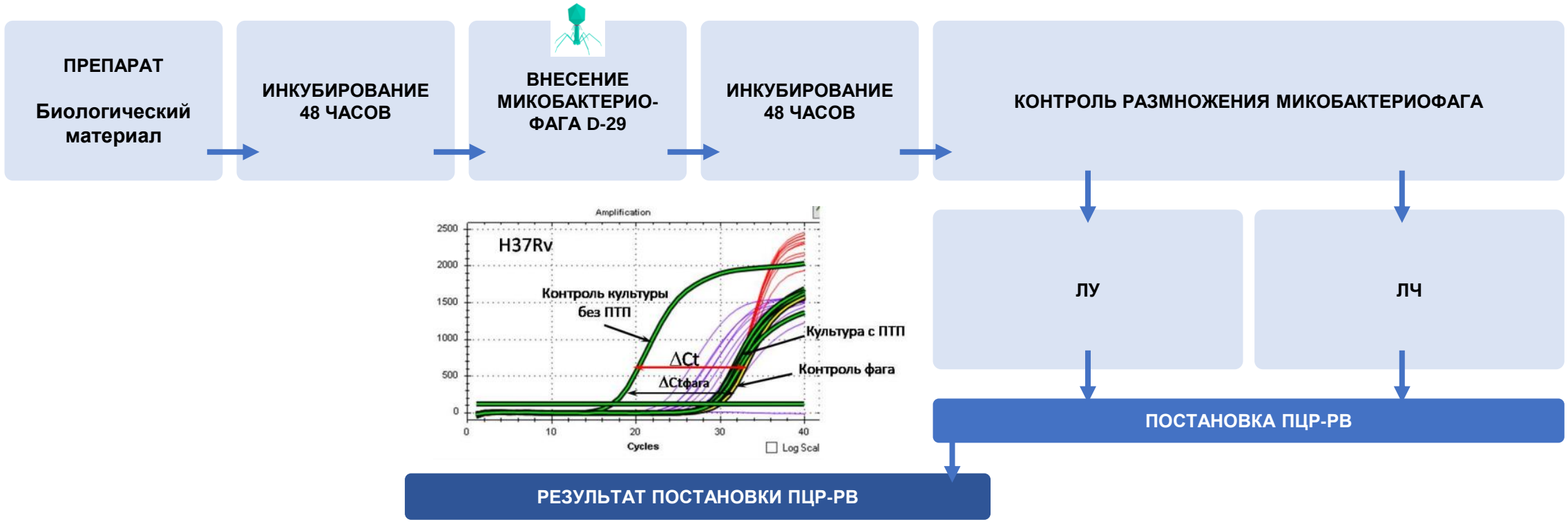
Режимы химиопрофилактики туберкулеза [178]

Режим	Дозировка
Монотерапия изониазидом** 6 или 9 месяцев ежедневно (6H, 9H) [175, 197, 198]	5-10 мг/кг в день
#Рифампицин** 4 месяца ежедневно (4R) [175, 201]	10 мг/кг в день
Рифампицин** + изониазид** 3 месяца ежедневно (3HR) [175, 201]	Изониазид**: 5-10 мг/кг в день #Рифампицин**:
	10 мг/кг в день (10–20 мг)
#Рифапентин** + изониазид** 3 месяца 1 раз в неделю (12 доз), 3HP [176, 195, 199, 202]	Независимо от веса Изониазид** 900 мг/сутки #Рифапентин** 900 мг/сутки
Рифапентин + изониазид 1 месяц ежедневно (28 доз), 1HP [177]	Независимо от веса Изониазид **300 мг/сутки Рифапентин **600 мг/сутки
#Левофлоксацин** 6 месяцев ежедневно (химиопрофилактика для лиц из контакта с МЛУ ТБ) [196, 200]	< 46 кг, 750 мг/сутки; >45 кг, 1г/сутки

Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», 2022

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТЕСТ-СИСТЕМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКОБАКТЕРИОФАГОВ

ДЛЯ УСКОРЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА КО ВСЕМ ПРЕПАРАТАМ С ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

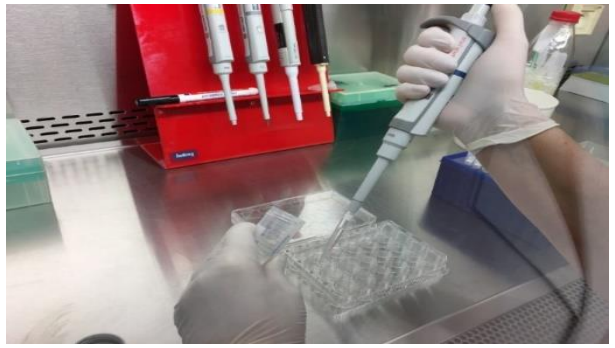


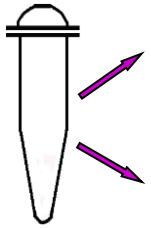
Чувствительность метода к препаратам
1-го ряда – 98,4 % при специфичности 99,5 %,
2-го ряда – 98% при специфичности 100%.

Vladimirsky M., Vasilyeva I. at al.The use of the lytic D29 mycobacteriophages for accelerated determination of the drug sensitivity of tuberculosis mycobacteria to first and second-line anti-TB drugs in clinical isolates obtained after initial cultivation // European Respiratory Journal. 2020.

НАБОР РЕАГЕНТОВ ДЛЯ УСКОРЕННОГО ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ M. TUBERCULOSIS К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ I-II РЯДА НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИТИЧЕСКИХ МИКОБАКТЕРИОФАГОВ (ТБ-ФАГ-ЛЧ)

Культивирование МБТ+D29+ПТП

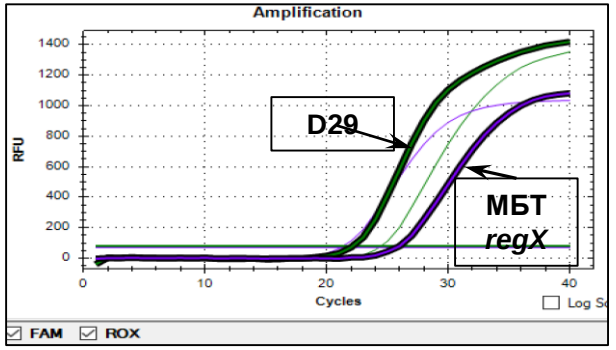




D29 – FAM

regX3 – ROX

Мультиплексная ПЦР-РВ система



Канал FAM – обнаружение фрагмента ДНК **D29**

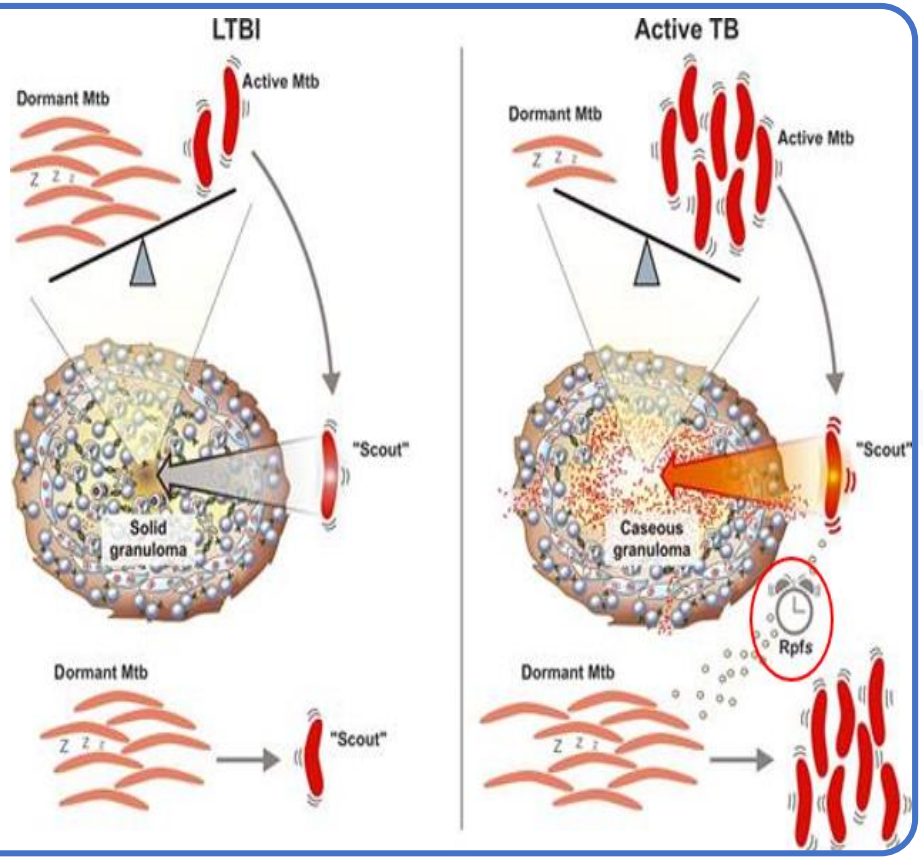
Канал ROX – обнаружение фрагмента ДНК МБТ гена ***regX3***

№ культуры	Контр. фага	Контр. без ПТП	ΔCt фага	$\Delta Ct = Ct_{проба\ с\ ПТП} - Ct_{контр}$							
				STR	INH	RIF	EMB	Amk	Mfx	Lfx	Kan
53	30.00	18.88	11.12	0.71	0.68	1.22	9.79	9.94	10.42	10.51	10.25
25	26.32	18.17	8.15	0.30	0.08	0.24	3.73	0.06	2.21	0.18	1.78

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДОРМАНТНОСТИ M.TUBERCULOSIS

Клетки-персисторы (дормантные клетки)

Очаг реактивации инфекции



Поиск **альтернативных методов** лечения, предупреждающих дормантность, с использованием:

- **литических микобактериофагов**
- **новых рекомбинантных белков**

Для полной эрадикации микобактерий туберкулеза

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Разработаны режимы профилактического лечения

Детей из очагов туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ
Условия:

- *изоляция из очага инфекции.*
- *лечение с учетом чувствительности МБТ к ПТП у источника инфекции*

Режимы

Z + E - 3- 4 мес.

Z+ PT – 3-4 мес.

Z+ E+PT - 3мес.

Z E – НЯ не наблюдались, все дети переносили лечение удовлетворительно;

Z Pt –побочные реакции наблюдались в **20%** случаев,

при схеме - **Z E Pt** - в **18 %** случаев

Через 2 года наблюдения заболевания у детей не выявлено

Детей с системными заболеваниями, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

- Разработан алгоритм диагностики и мониторинга ЛТИ,
- Определены критерии назначения профилактического лечения

Внедрен режим профилактического лечения с применением рифапентина (n=30):
Доза 10 мг/кг массы,
1 раз в неделю в течение 3-х мес. (12 доз)
Переносимость препарата удовлетворительная, нежелательных явлений не отмечали, заболевания ни в одном случае не выявлено

Обновлены
разделы по профилактике в КР
«Латентная туберкулезная инфекция у детей»

Клинические рекомендации

Латентная туберкулезная инфекция у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: R 76.1

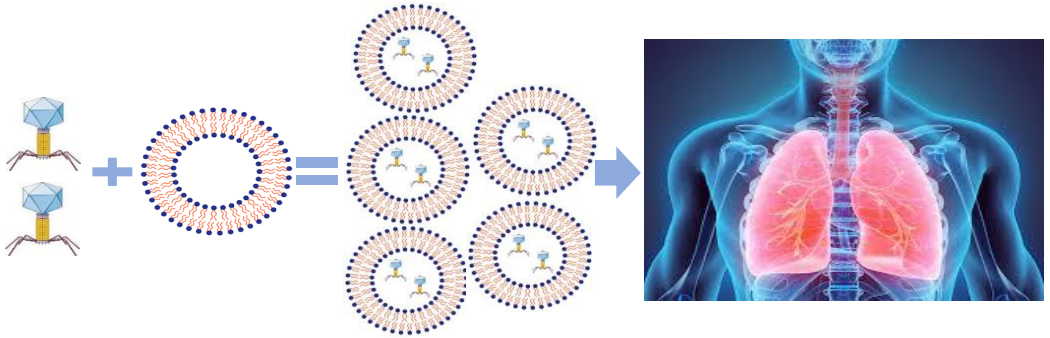
Возрастная группа: дети

Разработчик клинических рекомендаций:
- Российское Общество Фтизиатров

Год утверждения: 20__

БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ,

В ТОМ ЧИСЛЕ ЛЕКАРСТВЕННО УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ, НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИТИЧЕСКИХ МИКОБАКТЕРИОФАГОВ В ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ



Терапия микобактериофагом D29 в липосомальной форме:

- обеспечит бактерицидный эффект при любой ЛУ возбудителя
- предотвратит резистентность МБТ и переход возбудителя в дремлющее состояние
- не имеет побочных эффектов химиотерапии
- доставляется ингаляционным или эндотрахеальным способом к очагу инфекции

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

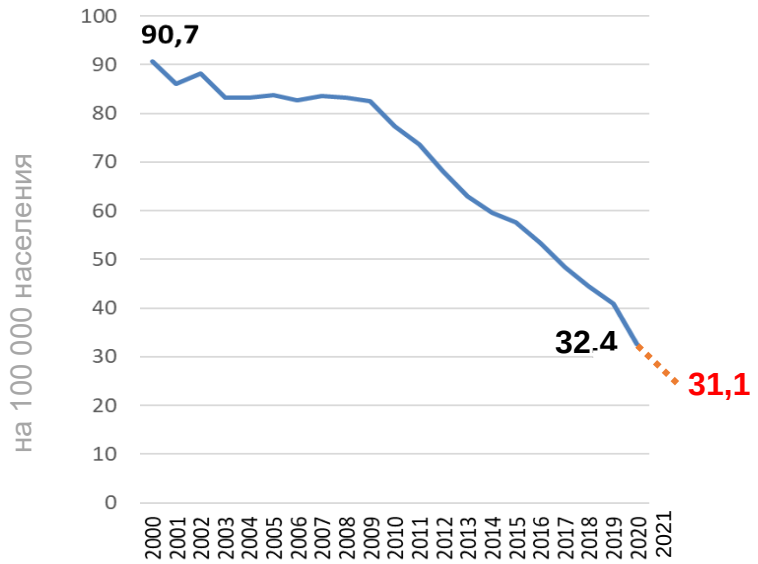
Vladimirsky M., Vasilyeva I. et al. Efficiency of bactericidal activity of liposomal mycobacteriophages against intracellular Mycobacteria tuberculosis in the model of macrophages RAW 264. Eur. Resp. J. 2019.

Основная задача:

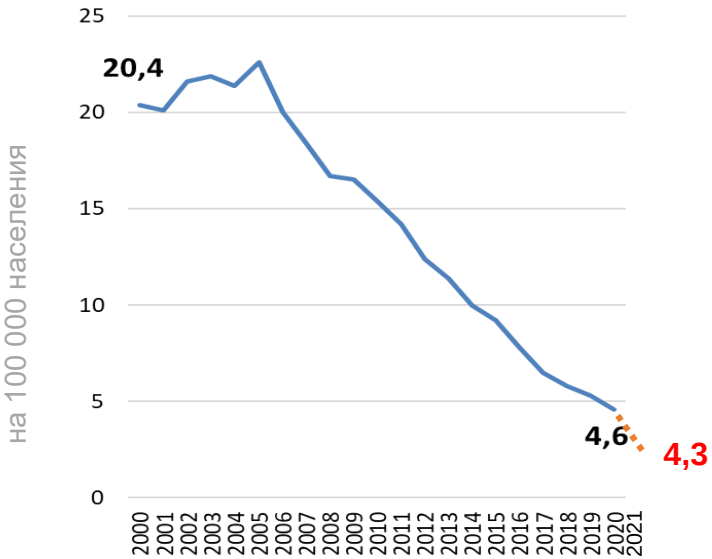
сохранить позитивный тренд в снижении заболеваемости
и смертности от туберкулеза

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА В РФ, 2000-2021 ГГ.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

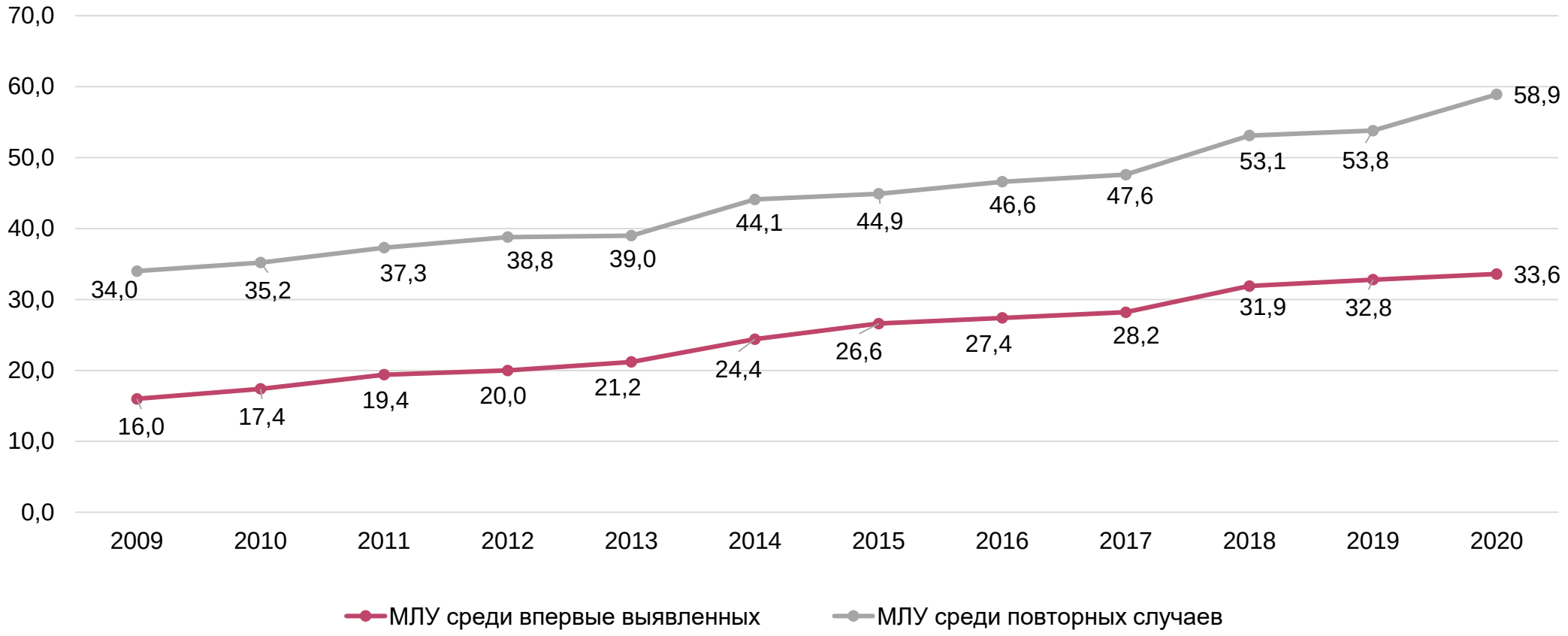


СМЕРТНОСТЬ



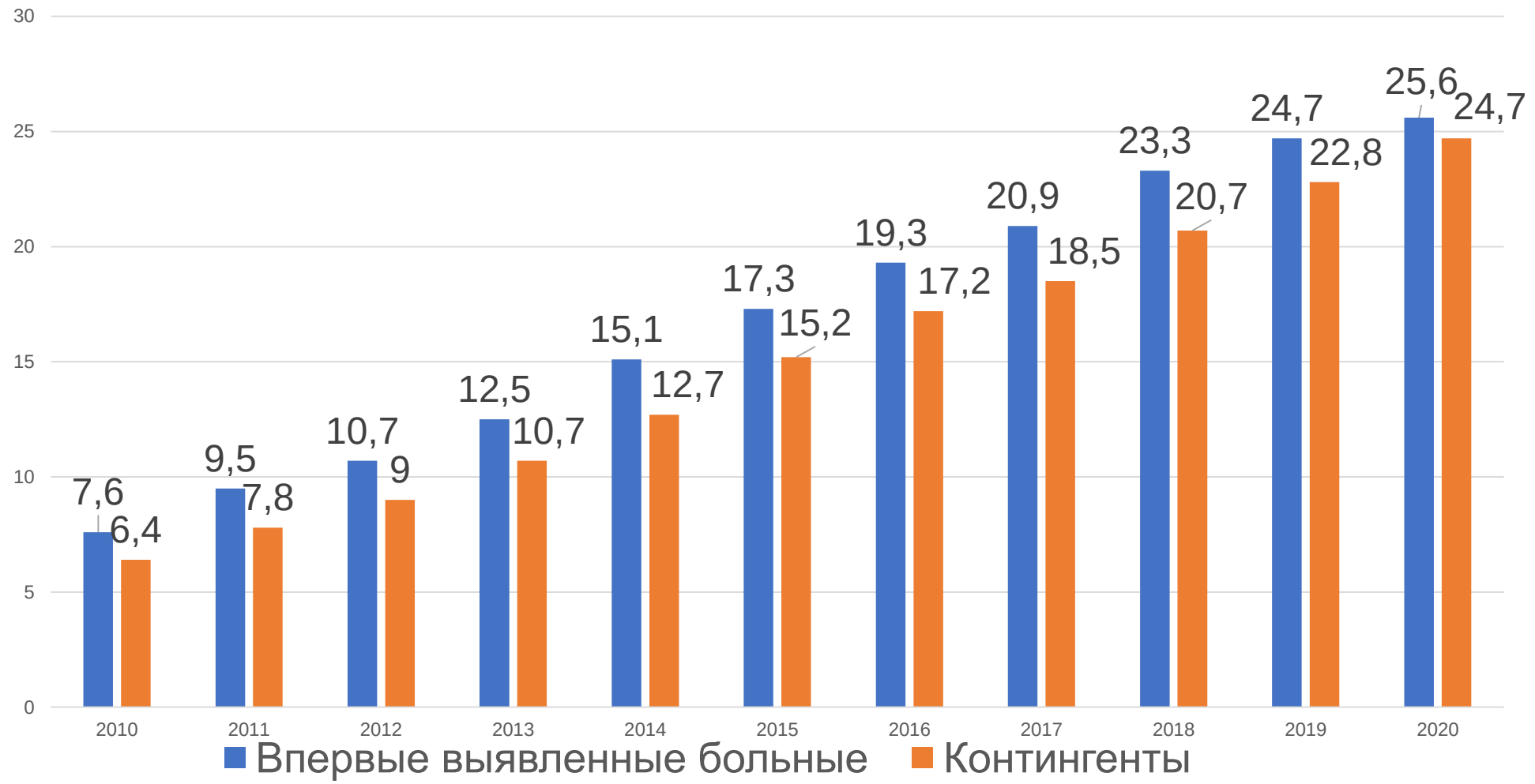
Форма 33 Росстата РФ

ДОЛЯ МЛУ ТБ СРЕДИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ И ПОВТОРНЫХ СЛУЧАЕВ В РФ, 2009-2020 ГГ.



Источник: Форма № 7-ТБ

ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

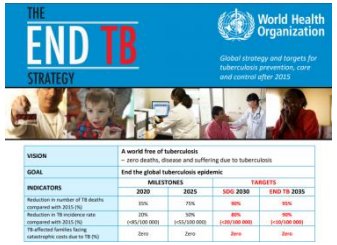


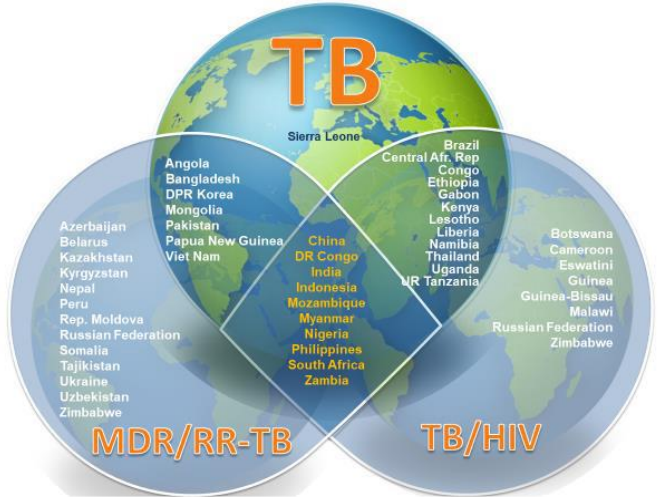
АКТУАЛИЗАЦИЯ ГЛОБАЛЬНЫХ ПЕРЕЧНЕЙ ВОЗ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В 2021 Г.

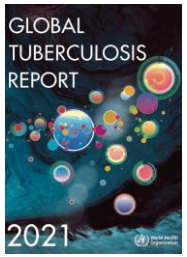
GLOBAL TB REPORT 2021

РОССИЯ ИСКЛЮЧЕНА ИЗ СПИСКА СТРАН С ВЫСОКИМ БРЕМЕНЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА

	2025	2035	Факт*, сравнение с 2015 годом	
			Россия	Мир
Снижение количества смертей от туберкулеза по сравнению с 2015 годом (%)	*75%*	*95%*	**42%**	**9,2%**
Снижение заболеваемости туберкулезом по сравнению с 2015 годом (%)	*50%*	*90%*	**30%**	**11%**







РФ ИСКЛЮЧЕНА ИЗ ПЕРЕЧНЯ СТРАН С ВЫСОКИМ БРЕМЕНЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА

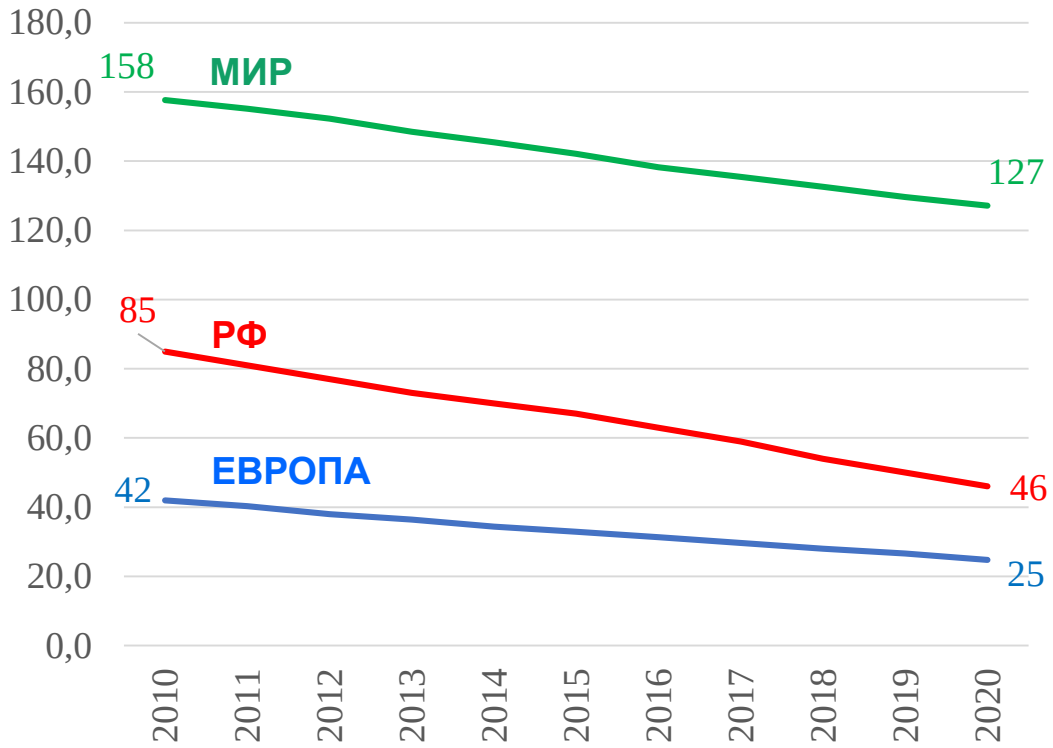
(GLOBAL TB DATABASE; ПЕРЕСМОТР ПО СОСТОЯНИЮ НА АПРЕЛЬ 2021 ГОДА)

№	Страна	Заболеваемость туберкулезом (в тыс.) в 2013
1	Индия	2100
2	Китай	980
3	Нигерия	590
4	Пакистан	500
5	Индонезия	460
6	ЮАР	450
7	Бангладеш	350
8	Филиппины	290
9	ДР Конго	220
10	Эфиопия	210
11	Мьянма	200
12	Мозамбик	140
13	**Российская Федерация**	**130**
14	Вьетнам	130
15	Кения	120
16	Бразилия	93
17	Танзания	81
18	Таиланд	80
19	Зимбабве	78
20	Уганда	62

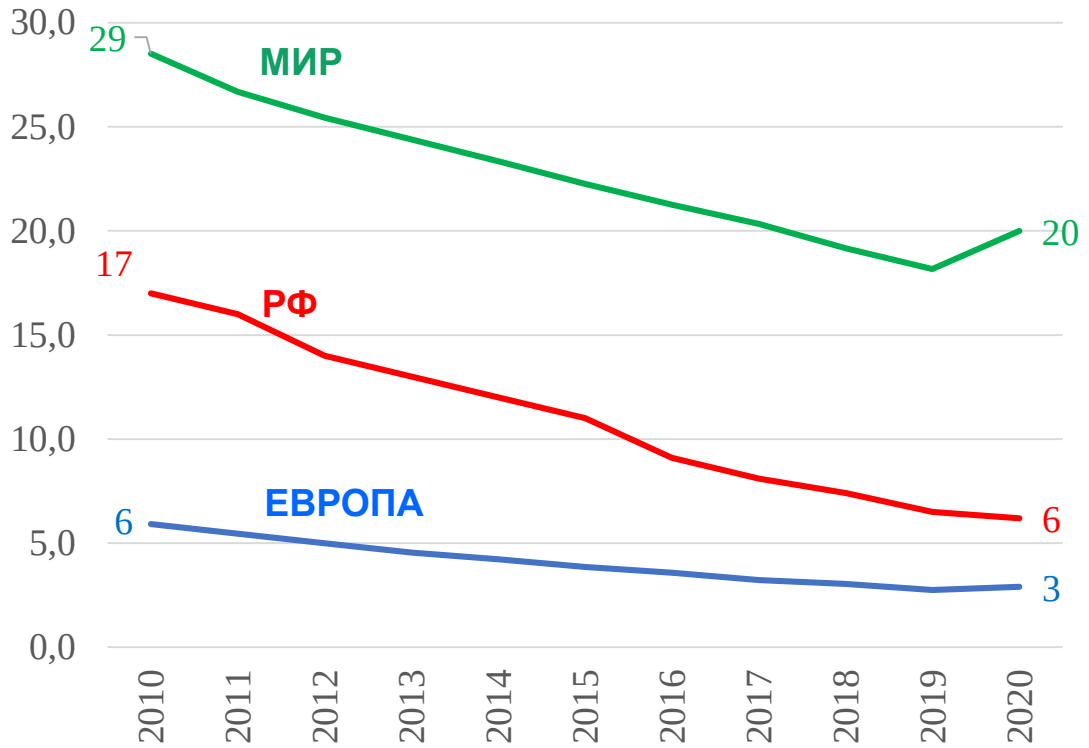
№	Страна	Заболеваемость туберкулезом (в тыс.) в 2020
1	Индия	2590
2	Китай	842
3	Индонезия	824
4	Филиппины	591
5	Пакистан	573
6	Нигерия	452
7	Бангладеш	360
8	ЮАР	328
9	ДР КОнго	286
10	Вьетнам	172
11	Мьянма	167
12	Эфиопия	151
13	Кения	139
14	КНДР	135
15	Танзания	133
16	Ангола	115
17	Мозамбик	115
18	Таиланд	105
19	Бразилия	96
20	Уганда	90
21	Афганистан	75
22	Непал	69
23	**Российская Федерация**	**68**

ТУБЕРКУЛЕЗ В РФ, ЕВРОПЕ И В МИРЕ
(GLOBAL TB REPORT, 2020)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ /НОВЫЕ СЛУЧАИ И РЕЦИДИВЫ/
(на 100 населения)

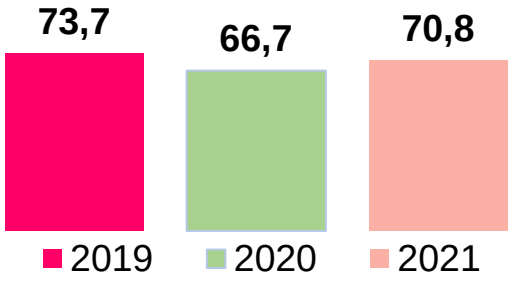


СМЕРТНОСТЬ
(на 100 населения)



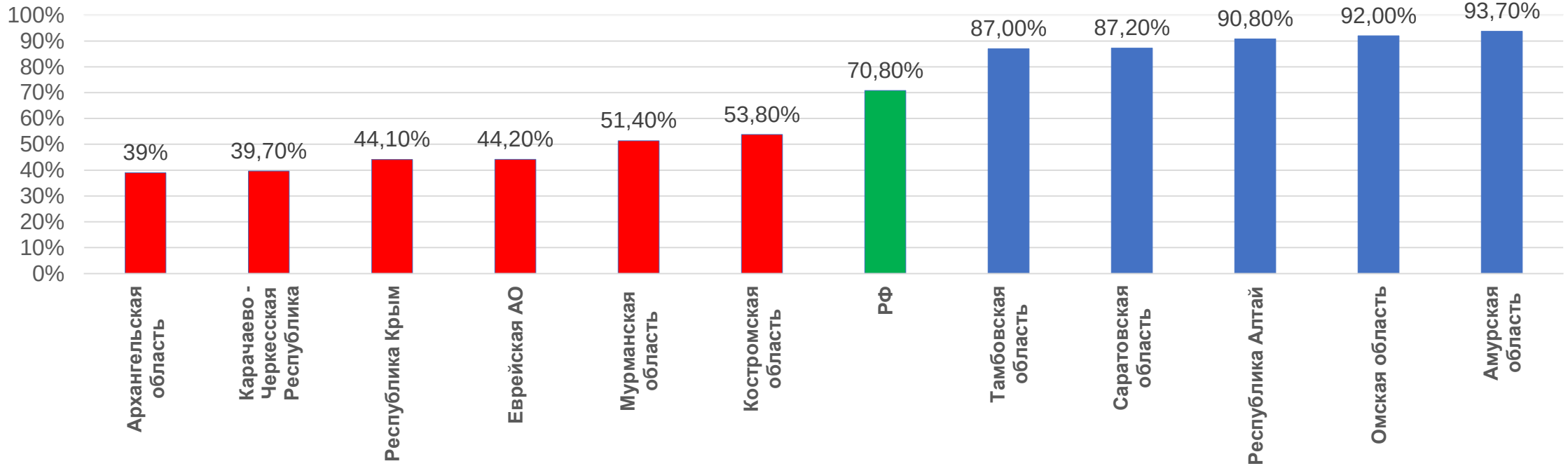
ОХВАТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМИ ОСМОТРАМИ НАСЕЛЕНИЯ НА ТУБЕРКУЛЕЗ В 2019, 2020, 2021 ГГ.

ОХВАТ ПРОФОСМОТРАМИ В РФ:



Доля выявленных больных ТБ при профосмотре	2019 год	2020 год	2021 год
Взрослые	60,8 %	**57,4 %**	**56,3%**
Дети (0-17 лет)	87,1%	87,4%	88%

Субъекты, демонстрирующие наименьший охват



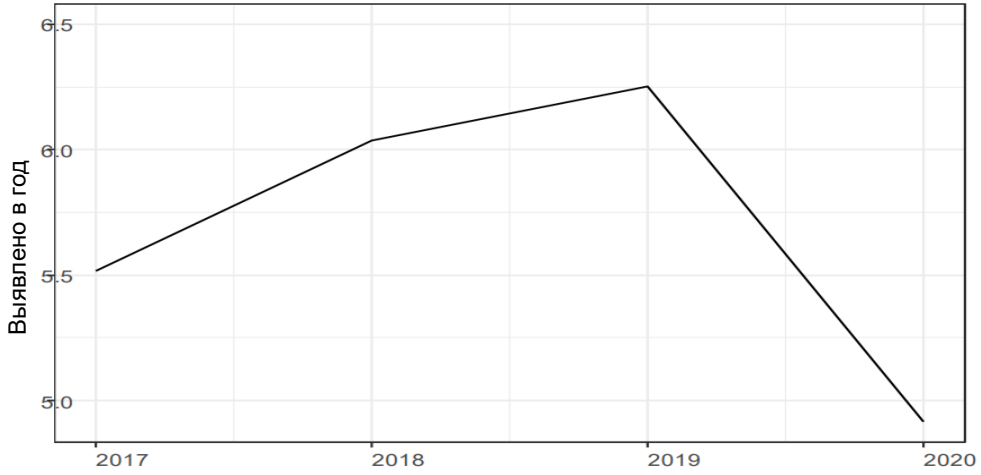
Субъекты, демонстрирующие наибольший охват

COVID-19 подчеркивает необходимость срочной перезагрузки глобальных усилий по борьбе с туберкулезом

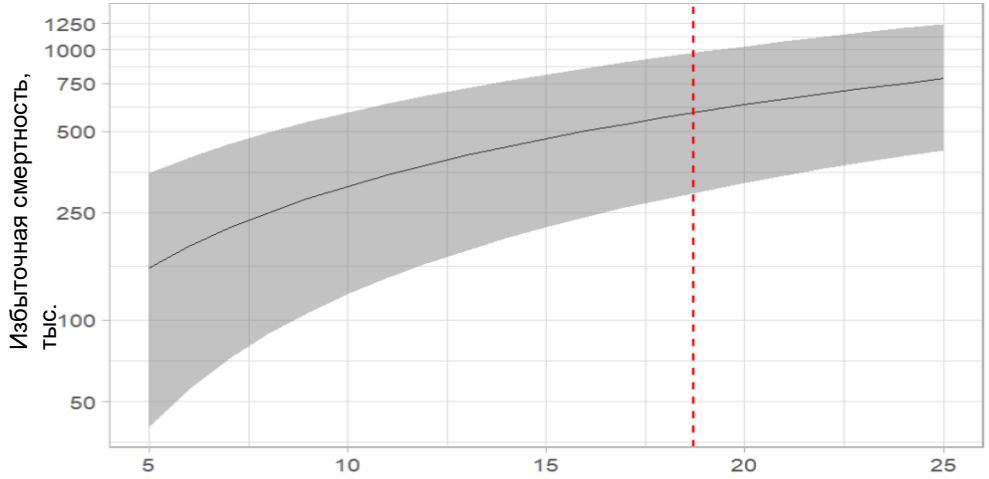
«Последствия COVID-19 выходят далеко за рамки смертей и болезней, вызванных самим вирусом….»

АНАЛИЗ ВОЗ ДАННЫХ ИЗ 84 СТРАН ПОКАЗЫВАЕТ, ЧТО ПАНДЕМИЯ COVID-19 ОКАЗАЛА СЕРЬЕЗНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОСНОВНЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СЛУЖБЫ

Выявление случаев заболевания в 84 странах, 2017-2020 годы



Расчетная избыточная смертность от туберкулеза во всем мире



процентный дефицит в выявлении случаев

Российская Федерация, 2017-2020 годы

22 марта 2021 г. Пресс-релиз ВОЗ

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/impact-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020.pdf?sfvrsn=3fdd251c_16&download=true

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ТБ/ВИЧ

Патогенетический аспект

Наличие коинфекции ВИЧ/ТБ искажает Т-клеточный ответ, в том числе функциональную активность CD4-лимфоцитов, при формировании иммунного ответа на SARS-CoV-2[1,2]

[1] *Riou C, du Bruyn E, Stek C, et al. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection. J Clin Invest. 2021;131(12):e149125. doi:10.1172/JCI149125*

[2] *Ambrosioni J, Blanco JL, Reyes-Urueña JM, et al. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV. Lancet HIV. 2021;8(5):e294-e305. doi:10.1016/S2352-3018(21)00070-9*

Клинический аспект

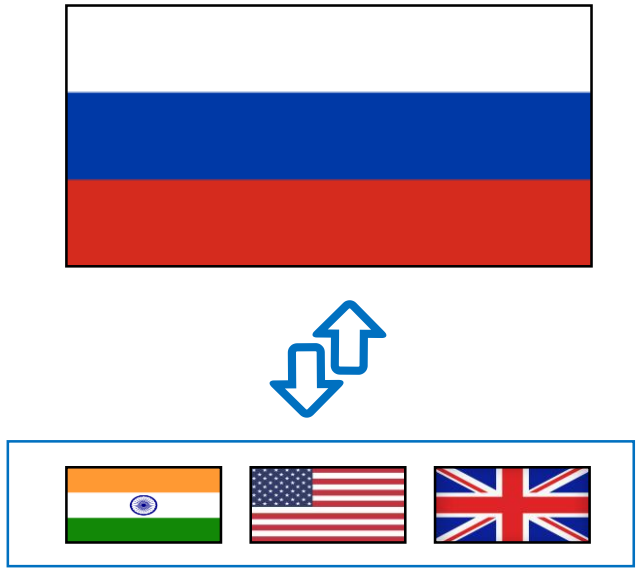
Увеличение риска смерти от COVID-19 в 2-3 раза для пациентов с коинфекцией ВИЧ и активной формой туберкулеза[3]

3 Boulle A., Davies M.A., Hussey H., Ismail M., Morden E., Vundle Z., Zweingethal V., Mahomed H., Paleker M., Pienaar D., et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. Clin. Infect. Dis. 2020:ciaa1198. doi: 10.1093/cid/ciaa1198

НОВЫЕ ВЫЗОВЫ

- **ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЕ/ ИННОВАЦИИ**
- **БЕЖЕНЦЫ**

НОВЫЕ ВЫЗОВЫ. ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЕ



РАЗРАБОТАНЫ:

- **Автоматическое устройства для экспресс-диагностики (point-of-care) туберкулеза** вместо технологии GeneXpert (США)
- **Уникальная технология определения возбудителя туберкулеза и его лекарственной резистентности к резервным препаратам** взамен систем Himedia Laboratories pvt.(Индия), BD (США)
- **Инновационный метод экспресс - диагностики микобактериозов** взамен технологии SENSITITRE, Trek Diagnostic Systems (Великобритания)

РЕЖИМЫ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ВЗРОСЛЫХ

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
Лекарственно-чувствительного туберкулеза	2-3 H R/Rb Z E[S]	4^1 H R / 4H R/Rpt Z/ 5^2 H R/Rpt Z^5 12^3 H R/Rb/ 12 H R/Rb Z^5 6^4 H R/Rb/Rpt Z^5
Изониазид-резистентного туберкулеза	3 R/Rb Lfx/Sfx/Mfx [E] [Z] [Km/ Am/Cm][Pto/Eto]	3-9 R/Rb Lfx/Sfx/Mfx [E] [Z] [Km/ Am/Cm][Pto/Eto]
МЛУ туберкулеза	8 Lfx/Mfx/Sfx Bq* Lzd Cs/Trd + 1 препарат [Dlm] [E] [Z] [Pto/Eto] [Cm/Km/Am] [PAS][Tpp]	12-18 Lfx/Mfx/Sfx Lzd [E] [Z] Cs/Trd [Pto/Eto] [PAS][Tpp]
Пре-ШЛУ туберкулеза	8 Bq* Lzd Lfx (1,0)/Mfx/Sfx Cs/Trd + 2 препарата [Dlm] [E] [Cm/Km/Am] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Lzd Lfx (1,0)/Mfx Cs/Trd [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]
ШЛУ-туберкулеза	8 Bq* или Lzd Cs/Trd Dlm + 2 препарата [E] [Cm/Km/Am] [Z] [Imp/Mp] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]	12-18 Cs/Trd + 2 препарата [Lzd] [E] [Z] [Pto/Eto] [PAS][Tpp]

- Влияние разных противотуберкулёзных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью *И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачева, Л.Н. Черноусова, Т.Р. Багдасарян* Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. - № 10. – С. 9 – 15.
- Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания /*Васильева И.А., Эргешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К. и др.* // Туберкулез и болезни легких.- 2012.-№4.-С.3-8.
- Зависимость результатов лечения больных туберкулезом легких от спектра лекарственной устойчивости возбудителя / *Васильева И.А., Самойлова А.Г., Багдасарян Т.Р., Зимина В.Н., Черноусова Л.Н* // Туберкулез и болезни легких.- 2011.-№ 10.-С.28-32.
- Факторы риска развития широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / Самойлова А.Г., Васильева И.А., Багдасарян Т.Р. // Туберкулёз и болезни лёгких. -М. -2011. - №5.-С.148.

РЕЖИМ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТЕЙ

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
I	2-3 H R/Rb Z E[S]	4* H R/Rpt 4*H R E 5** H R E 12 H R/Rb/Rpt 12 H R/Rb E [Z] 6 H R/Rb E [Z]
II	6 R E Z Lfx 3-4 R/Rb E Z Lfx/Sfx/Mfx [Pto/Eto]	6 R Z Lfx /Sfx/Mfx [E] [Pto/Eto] 9 R/Rb Z E [Lfx/Sfx/Mfx] [Pto/Eto]
III	2-3 H R/Rb Z E	4* H R/Rpt 5** H R Z/E 9 H R/Rb E [Z] 6 H R/Rb/Rpt E [Z]
IV	4-6 Lfx/Mfx/ Bq*** Lzd Cs/Trd Pto/Eto [Km/Am/Cm] [Z] [E] [PAS] [Dlm]	5-12 Lfx/Mfx/ Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Z] [Lzd]
V	6-8 Bq*** Lzd Lfx/Mfx/Cs/Trd Am/K/Cm Z [E] [Pto/Eto] [PAS] [AmxCm/Mfx] [Dlm]	9-12 Lzd Mfx/Lfx Cs/Trd Z [PAS] [E] [Pto/Eto] [Am x 99 p / Mp]

Результаты лечения туберкулеза у детей *Аксенова В.А., Русакова Ю.И., Аверьянов С.А.* Туберкулез и болезни легких. 2021. Т. 99. № 10. С. 7-13.

Эффективность и безопасность схемы химиотерапии с включением бедаквилина у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом *Аксенова В.А., Клевно Н.И., и др. Медицинский совет*. 2021. №16. С. 138-146.

Comparison of the pharmacokinetics of a child-friendly fixed-dose combination of rifampin and isoniazid and separate tablets in children with pulmonary tuberculosis
Pakhlavonova A., Aksenova V., Klevno N., Kazakov A., Popov S., Hotchenkov V., Ruzhitsky A.
European Respiratory Journal, Supplement. 2021. T. 58. № S65. C. OA1604.

Bedaquiline for multidrug-resistant tb in paediatric patientS
Moodliar R., Aksenova V., Frias IV M.V.G., Van de Logt J., Rossenu S., Lounis N., Birmingham E., Zhuo S., Mao G., Bakare N., Kambili C.
International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2021. T. 25. № 9. C. 716-724.

ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ ПО ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ С ОБЩЕЙ ЛЕЧЕБНОЙ СЕТЬЮ

МЕРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

- Охват профилактическими осмотрами населения как критерий оценки работы главных врачей ОЛС
- Денежные выплаты сотрудникам ОЛС при выявлении туберкулеза на ранних стадиях
- Привлечение общественных организаций для взаимодействия с группами риска по туберкулезу
- Обучающие мероприятия для работников общей лечебной сети
- IT-технологии с целью контроля проведения профилактических осмотров

Архангельская область

Воронежская область

Кемеровская область – Кузбасс

Ленинградская область

Санкт-Петербург

Тюменская область

Чукотский АО

Челябинская область