

# Диаскинтест

биотехнологические решения  
в ранней диагностике  
туберкулезной инфекции

Докторова Наталья  
медицинский советник отдела  
маркетинга и продвижения  
технологий инфекционного  
и диагностического направлений  
АО Генериум,  
кандидат медицинский наук

# Предпосылки разработки кожного теста для диагностики туберкулезной инфекции

1

## Туберкулез (ТБ) –

одна из главных проблем здравоохранения во всем мире

2

## Расшифрован геном

*Mycobacterium tuberculosis*

3

## Недостаточные диагностические возможности

методик раннего выявления туберкулезной инфекции

### In-vitro тесты

- Высокая стоимость
- Сложность выполнения (необходимость лабораторного оборудования)

### Туберкулиновый тест

- Низкая специфичность у БЦЖ-вакцинированных лиц
- Трудно стандартизировать

\* [Lönnroth K.](#), Castro K., Chakaya J., Chauhan L., Floyd K., Glaziou P. et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. Lancet. 2010; 375(9728): 1814-1829. doi:10.1016/S0140-6736(10) 60483-7.

# Этапы разработки кожного теста для диагностики туберкулезной инфекции

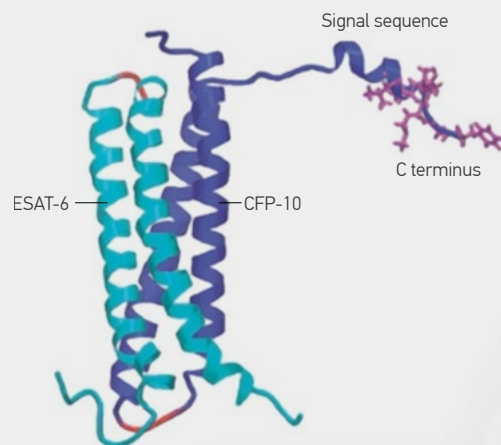
1

Схема эксперимента по идентификации антигенных детерминант *M. TUBERCULOSIS*



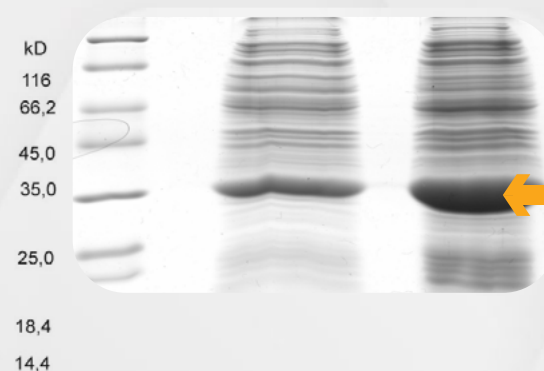
2

Структура гибридного белка ESAT-CFP



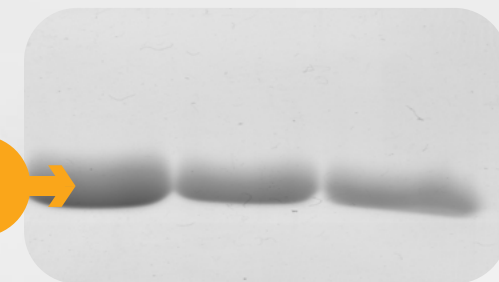
3

Экспрессия гибридного белка CFP-ESAT в клетках *E.coli*



4

Очищенный препарат гибридного белка CFP-ESAT для кожной диагностической пробы



# Результаты доклинических исследований Диаскинтеста (2005)

Наименование исследовательской организации	Исследование	Изучаемые животные	Результаты
Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов имени Л. А. Тарасевича  ЦНИИТ РАМН	Острая токсичность	Белые мыши	Признаков токсичности концентрата Диаскинтест® в дозах, превышающих дозу для человека в 2,5 раза, отсутствует.
		Морские свинки	
	Хроническая токсичность	Белые мыши	Признаков токсичности концентрата Диаскинтест® в дозах, превышающих дозу для человека в 2,5 раза, отсутствует.
		Морские свинки	
	Местная реакция	Морские свинки	Отсутствие местной реакции на концентрат Диаскинтест® у здоровых несенсибилизированных животных.
Сенсибилизирующие свойства	Морские свинки	Отсутствие сенсибилизирующих свойств концентрата Диаскинтест®.	
	Морские свинки-альбиносы		
Шоковая реакция	Морские свинки, инфицированные внутрибрюшинно штаммом M. tuberculosis H37Rv №102, 0,2 мл	Отсутствие шоковой реакции у животных, инфицированных M. Tuberculosis	

Оценка гиперчувствительности замедленного типа у морских свинок с помощью кожного теста с реагентом, содержащим рекомбинантные белки CFP10-ESAT6 из M.tuberculosis

Антиген	Диаметр кожной реакции у свинок (мм), иммунизированных:		
	M.bovis (BCG)	M.avium	M.tuberculosis
PPD-t (M.tuberculosis)	8,9 ± 1,3	8,0 ± 1,4	12,9 ± 1,2
PPD-b (M.bovis (BCG))	12,1 ± 1,3	9,5 ± 1,5	9,8 ± 1,5
PPD-a (M.avium)	8,8 ± 1,5	12,6 ± 1,4	9,2 ± 1,3
Hsp 70 (M.tuberculosis)	6,5 ± 1,3	7,2 ± 1,4	10,1 ± 1,4
CFP10-ESAT6	0,5 ± 1,0	0,6 ± 1,0	11,2 ± 1,3

# Клинические исследования аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) (2008)

Специфичность  
Диаскинтеста

**95% ДИ: 90-100%**

Чувствительность  
Диаскинтеста

**95% ДИ: 98-100%**

**Признаков  
неспецифической  
аллергии на Диаскинтест®  
не наблюдалось**

Категория пациентов	N = 150	Результаты кожных тестов					
		Диаскинтест			Проба Манту		
		Положительный	Сомнительный	Отрицательный	Positive	Susp	Negative
Взрослые пациенты с ТБ органов дыхания	59	59*			59		
Пациенты с ТБ с выраженными иммунопатологическими нарушениями	7	3		4	2		5
Взрослые и подростки с ТБ, завершившие терапию противотуберкулезными препаратами с признаками разрешения процесса	15	10**		5	15		
Пациенты без признаков активного туберкулеза	7			7	5	1	1
Дети и подростки с виражом пробы Манту при наличии данных подтверждающих отсутствие активного ТБ	13	13*			13		
Дети и подростки без ТБ, у которых положительная проба Манту наблюдалась несколько лет при наличии данных подтверждающих отсутствие активного ТБ	29		2	27	24	3	2
Дети с осложнениями на вакцинацию BCG	20			20	20		

\* реакция на Диаскинтест® более выражена по сравнению с пробой Манту (p < 0,05)

\*\* реакция на Диаскинтест® менее выражена по сравнению с пробой Манту (p < 0,05)

ТБ – туберкулез.

Киселев В.И и соавт. Проблемы туберкулеза, 2009.

# Аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест) общие сведения о препарате



## Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (рекомбинантный белок ESAT6-CFP10)

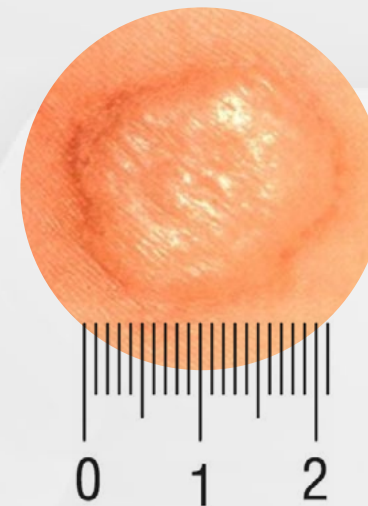
**Показания:** диагностика туберкулезной инфекции  
(включая латентную туберкулезную инфекцию)

**Введение:** внутрикожно (аналогично пробе Манту)

**Результат:** оценка папулы через 72 часа

### Диаскинтест оценка результата:

- Отрицательный – папула 0-1 мм (уколочная реакция)
- Сомнительный – гиперемия без папулы
- Положительный – папула любого размера



# Диаскинтест – регуляторный обзор

## Доклинические исследования

Токсичность, безопасность, чувствительность, специфичность и др.

## Клинические исследования

**Фаза I**  
здоровые добровольцы, пациенты с подтвержденным ТБ

**Фаза II**  
здоровые пациенты с активным туберкулезом

**Фаза III**  
различные группы пациентов

## Регистрационное удостоверение (РУ) в России

11.08.2008

> 60 000 000  
ТЕСТОВ

РУ Казахстан

РУ Узбекистан

РУ Молдова

РУ Беларусь

РУ Азербайджан

2006

2007

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

ТБ – туберкулез  
РУ – регистрационное удостоверение

Диаскинтест: биотехнологические решения в ранней диагностике туберкулезной инфекции



# Чувствительность Диаскинтеста в постмаркетинговых исследованиях: обзор

Годы	Авторы	Популяция	Количество пациентов	Чувствительность
2011	Литвинов В.И. и соавт., Москва	Взрослые с внелегочными формами ТБ	29	<b>89,7%</b> 95% ДИ: 75,2–100,0
2013	Слогоцкая Л.В. и соавт., Москва	Дети и подростки с ТБ	521	<b>96,5%</b> 95% ДИ: 94,5–97,8
2014	Слогоцкая Л.В. и соавт., Москва	Дети и подростки с ТБ	142	<b>97,2%</b> 95% ДИ: 92,7–99,2
2015	Слогоцкая Л.В. и соавт., Москва	Дети и подростки с ТБ	155	<b>96,1%</b> 95% ДИ: 92,7–99,2
2015	Шилова Е.П. и соавт., Новосибирск	Дети 0–14 лет с ТБ	56	<b>92,9%</b> 95% ДИ: 86,0–99,7
2017	Старшинова А.А. и соавт., Санкт-Петербург	Дети и подростки с ТБ	260	<b>100,0%</b>
2017	Старшинова А.А. и соавт., Санкт-Петербург	Взрослые с ТБ/МБТ+	53	<b>88,7%</b> 95% ДИ: 80,0–97,4

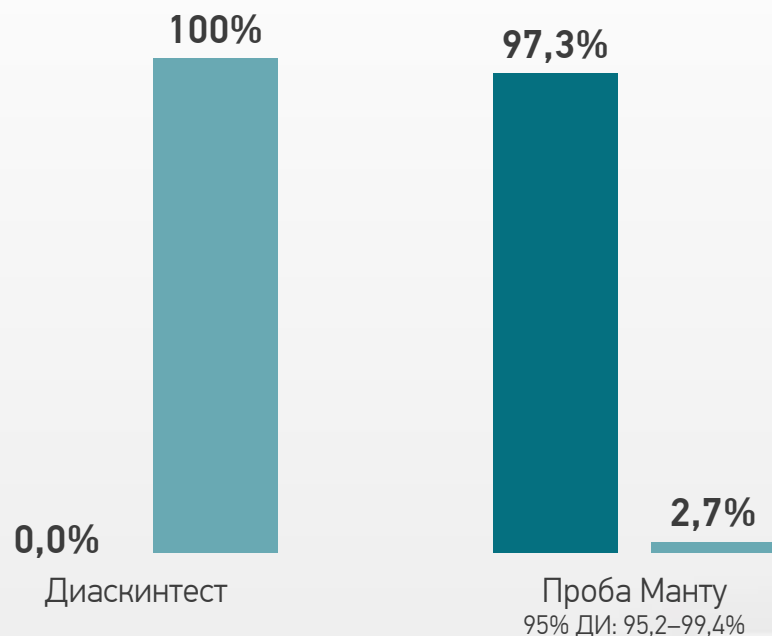
ТБ – туберкулез



# Специфичность Диаскинтеста

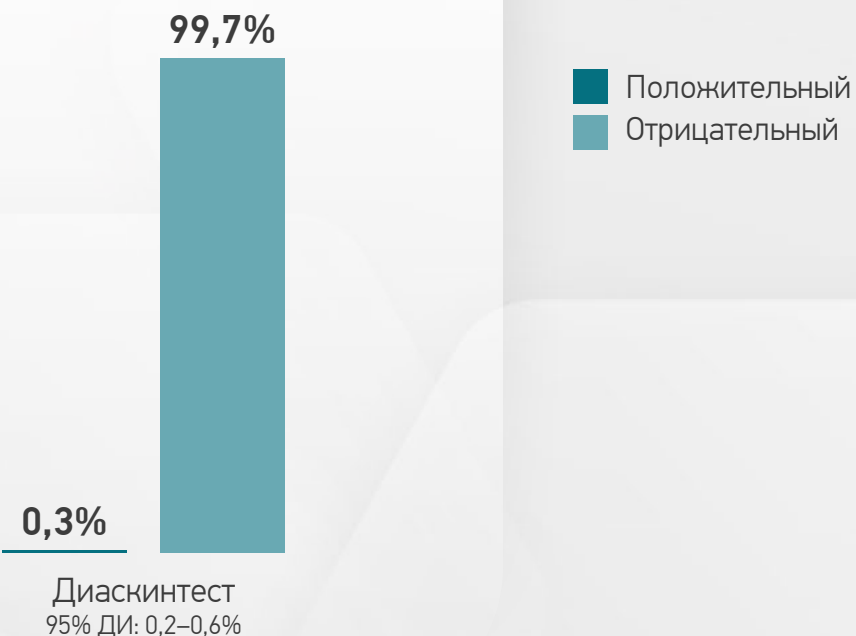
Здоровые дети, вакцинированные BCG\*

**226** детей  
(возраст  $2,23 \pm 0,73$ )



Здоровые взрослые\*\*

**7 249** взрослых



\* Слогодная Л.В. Дисс.... докт. мед. наук, Москва, 2011.

\*\* Богородская Е.М. и соавт. Туберкулез и социально-значимые болезни, 2017

# Диаскинтест и другие иммунологические тесты: сопоставимость (конкордантность) результатов

Годы	Авторы	Популяция	Количество пациентов	Тест сравнения	Конкордантность результатов	Каппа
2012	Слогоцкая Л.В. и соавт., Москва	Дети, подростки	122	QFT	94,3	0,709
2013	Слогоцкая Л.В. и соавт., Москва	Дети, подростки	210	QFT	90,5	0,670
2017	Старшинова А.А. и соавт., Санкт-Петербург	Взрослые, дети, подростки	423	QFT	93,4	0,862
2017	Старшинова А.А. и соавт., Санкт-Петербург	Взрослые, дети, подростки	406	T-SPOT.TB	96,2	0,889

Slogotskaya L.V., et al. European Respiratory Journal Sep 2014, 44 (Suppl 58) P.2597.  
Starshinova A.A., et al. Int J Mycobacteriol. 2018 Jan-Mar; 7(1):32-39.

# Результаты скрининга детей и подростков на туберкулез с применением Диаскинтеста в России

(мультицентровое исследование, 2010-2014)

# 763

Дети и подростки, состоящие на учете в группах риска по развитию туберкулеза, **проба Манту положительная**

# 103

Положительный Диаскинтест

# 13,5%

2 года наблюдения – отсутствие случаев заболеваний ТБ

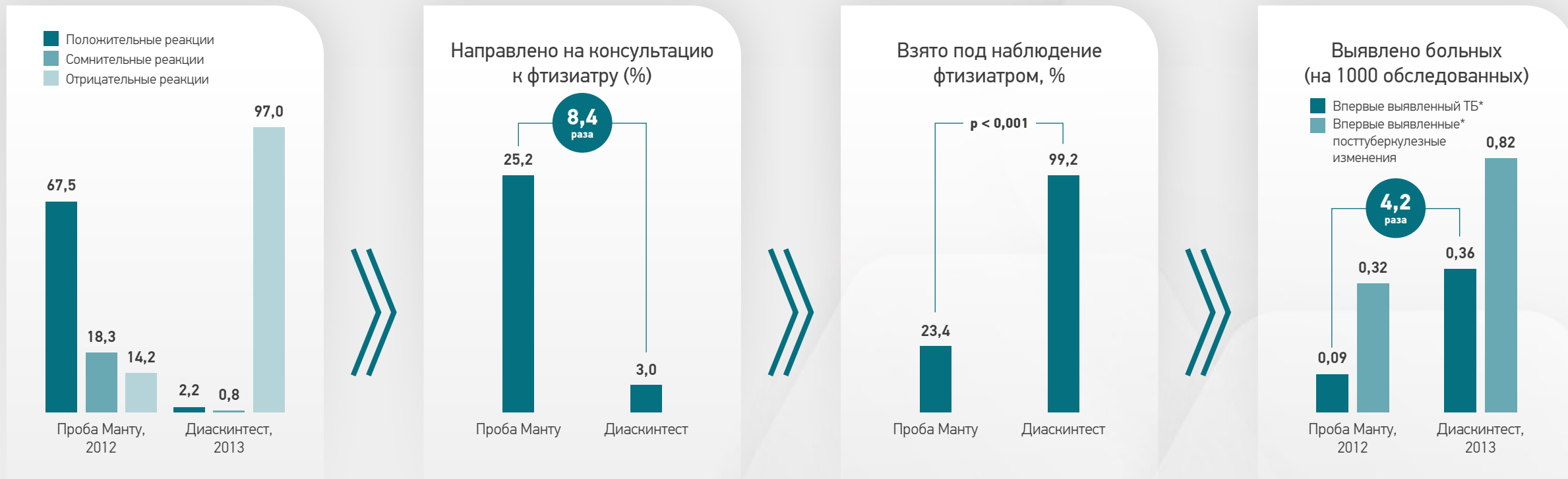
**Превентивная терапия**

Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Медицинский Совет, 2015.

Диаскинтест: биотехнологические решения в ранней диагностике туберкулезной инфекции

# Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением Диаскинтеста (Пермь, 2012-1013 гг.)

22 037 детей школьного возраста



**69,2% (n=18) детей с локальными проявлениями туберкулеза имели остаточные посттуберкулезные изменения, выявить которые традиционная массовая туберкулинодиагностика не позволяла.**

Бармина Н.А., Барышникова Л.А. и соавт. Туберкулез и болезни лёгких, 2016

\* ТБ – туберкулез

# Пострегистрационное мультицентровое открытое ретроспективное исследование чувствительности и сопоставимости (конкордантности) результатов Диаскинтеста и других иммунологических тестов для выявления туберкулеза

## Дизайн исследования



## Чувствительность иммунологических тестов у пациентов с туберкулезом легких, МБТ(+), %

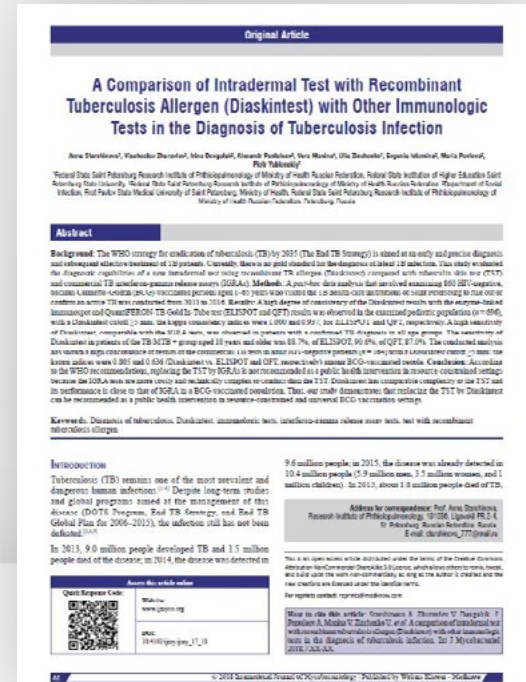
	Дети и подростки	Взрослые 18-65 лет
Туберкулиновый тест (2 TE)	100	84,9 (95% CI 75,1-94,7)
Диаскинтест	100	88,7 (95% CI 80,0-97,4)
QuantiFERON®-TB Gold	96,7 (95% CI 93,5-99,9)	87,7 (95% CI 77,0-96,9)
ELISPOT	100	90,6 (95% CI 82,5-98,6)

## Совпадение результатов Диаскинтеста с результатами других тестов, %

Вся популяция	ELISPOT	QuantiFERON®-TB Gold	Туберкулиновый тест 2 TE)
Дети и подростки	100,0	97,1	54,2%
Взрослые 18-65 лет	91,8	83,0	62,9

Starshinova A. et al. Int J Mycobacteriol. 2018 Jan-Mar;7(1):32-39.

Диаскинтест: биотехнологические решения в ранней диагностике туберкулезной инфекции



## Заключение авторов:

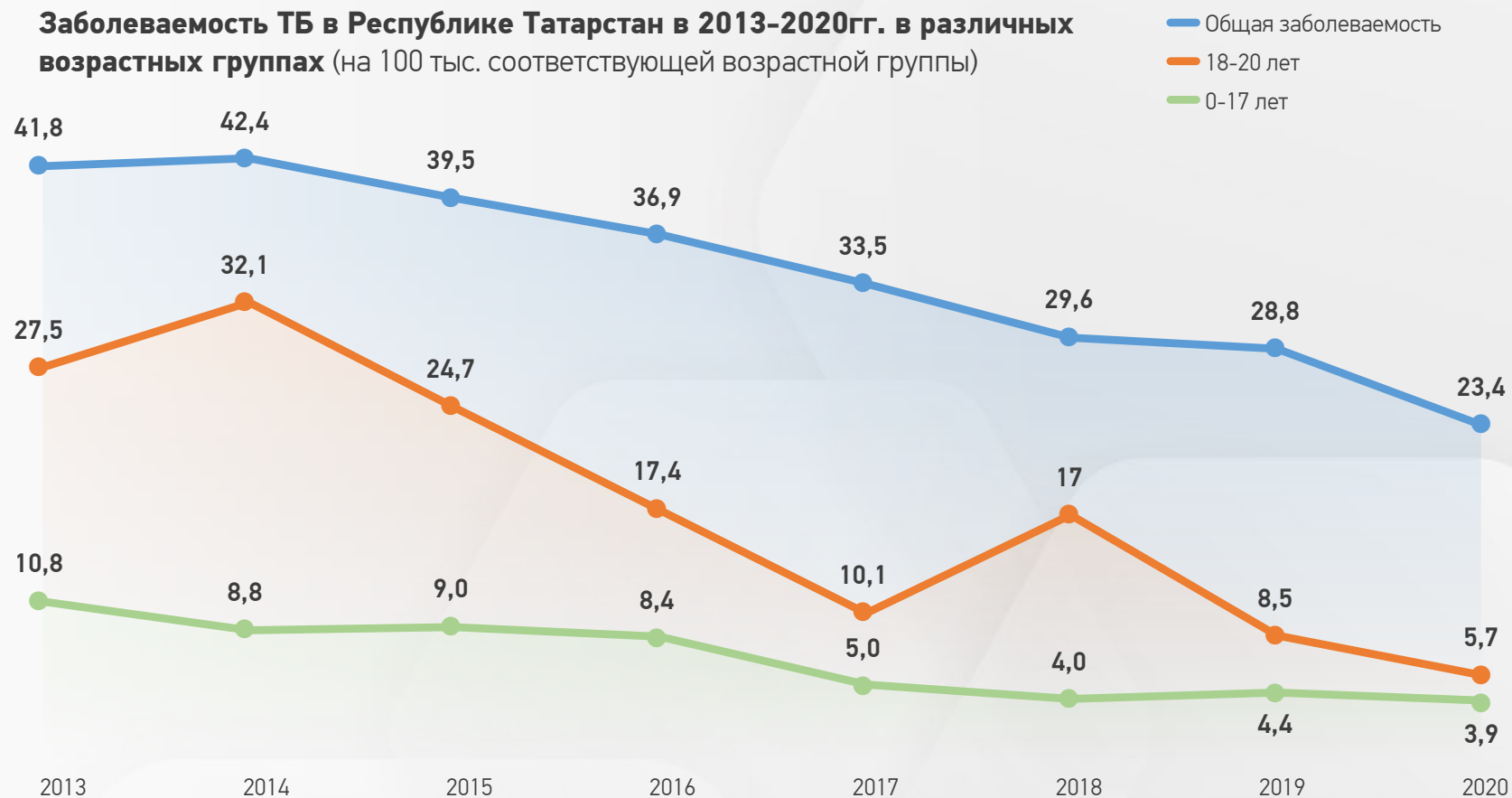
«данные свидетельствуют о том, что Диаскинтест имеет чувствительность, сравнимую с чувствительностью IGRA-тестов и высокий процент совпадения результатов. Полученные результаты подтверждают, что Диаскинтест может дать более обоснованный подход для последующего обследования и лечения людей, вакцинированных БЦЖ, по сравнению с туберкулиновой пробой.»



# Отсроченные результаты применения скрининга с применением Диаскинтеста на примере Республики Татарстан

За период с 2013 года общая заболеваемость **снизилась на 44%**

Заболеваемость лиц молодого возраста снизилась **более чем в 5,5 раза**



# Нормативная база и алгоритм выявления туберкулезной инфекции в России

Приказ Министерства здравоохранения РФ №951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», 2014

Клинические рекомендации «Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей», 2016

Приказ Министерства здравоохранения РФ №124н от 21.03.2017 «Об утверждении Порядка и сроков проведения профилактических осмотров граждан в целях выявления туберкулеза»

Клинические рекомендации «Туберкулез у детей», Москва, 2020

Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», Москва, 2020



## Дети до 7 лет

Скрининг по пробе Манту



измененная чувствительность к туберкулину



проба с Диаскинтестом



диагноз и определение тактики ведения ребенка



## Дети 8 лет и старше

Скрининг по пробе с Диаскинтестом



определение тактики ведения ребенка



## Взрослые

Флюорография



подозрение на ТБ



клинический минимум обследования на ТБ\* и проба с Диаскинтестом

\* Клинический минимум обследования на ТБ – исследование крови, мочи, лучевое обследование органов грудной клетки, исследование мокроты на МБТ  
ТБ – туберкулез, МБТ - Mycobacterium tuberculosis

# Результаты проведения противотуберкулезных мероприятий в России

Систематический скрининг детей на туберкулез в России в 2018 г. внесен в сборник ВОЗ в качестве одной из лучших практик по борьбе с туберкулезом среди детей и подростков в мире

По результатам актуализации глобальных перечней ВОЗ по туберкулезу в 2021 году – Россия вышла из списка 30 стран с высоким бременем туберкулеза

## Диаскинтест



2012

Премия Правительства РФ  
в области науки и техники



2014

Премия Галена  
(Prix Galen)



2018

Национальная премия  
«Призвание»



2018

Национальная премия в области  
импортозамещения «Приоритет»



# Заключение

1

Высокоэффективен для диагностики туберкулезной инфекции

2

Не вызывает ложноположительных реакций, связанных с БЦЖ-вакцинацией

3

Сочетает в себе простоту кожного теста с диагностической точностью тестов IGRA

4

Повышает качество выявления туберкулезной инфекции

5

Может быть использован для скрининга и идентификации групп риска, что позволяет рекомендовать его для программ ВОЗ в борьбе с туберкулезом



**Спасибо  
за внимание!**

[www.generium.ru](http://www.generium.ru)

