

# **Опыт и перспективы применения «ДИАСКИНТЕСТа» в России**

**Аксенова В.А.**

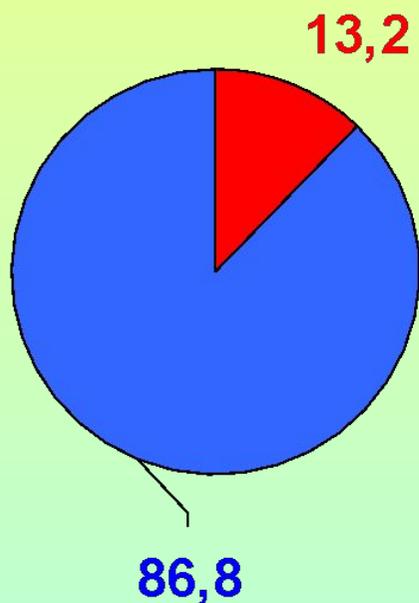
**Главный детский фтизиатр-эксперт Минздравсоцразвития Р Ф;  
НИИ фтизиопульмонологии Первого РГМУ им. И.М. Сеченова**

# **Задача фтизиатра**

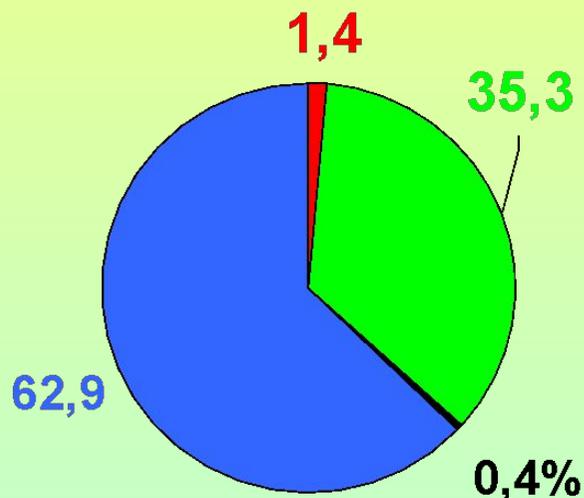
**Выявление пациентов с наибольшим риском  
развития туберкулеза  
из всех лиц с ЛТИ  
(10% от всех инфицированных МБТ).**

# Диагностическая работа. «0» ГДУ. Россия. 2009 год (%)

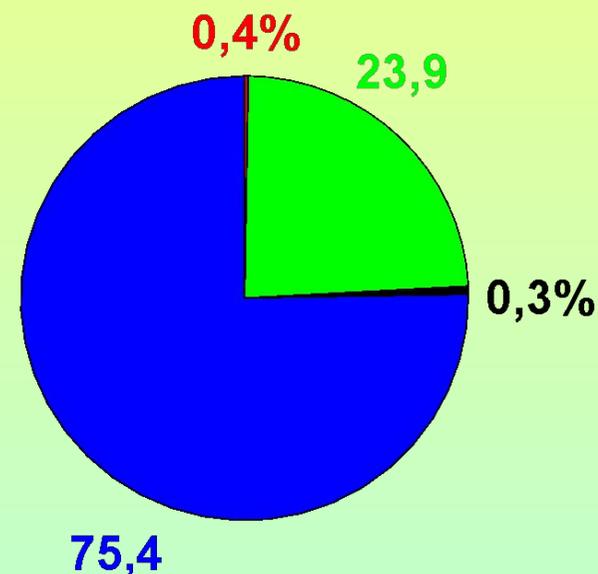
Взрослые 56479



Подростки 20252



Дети 146273



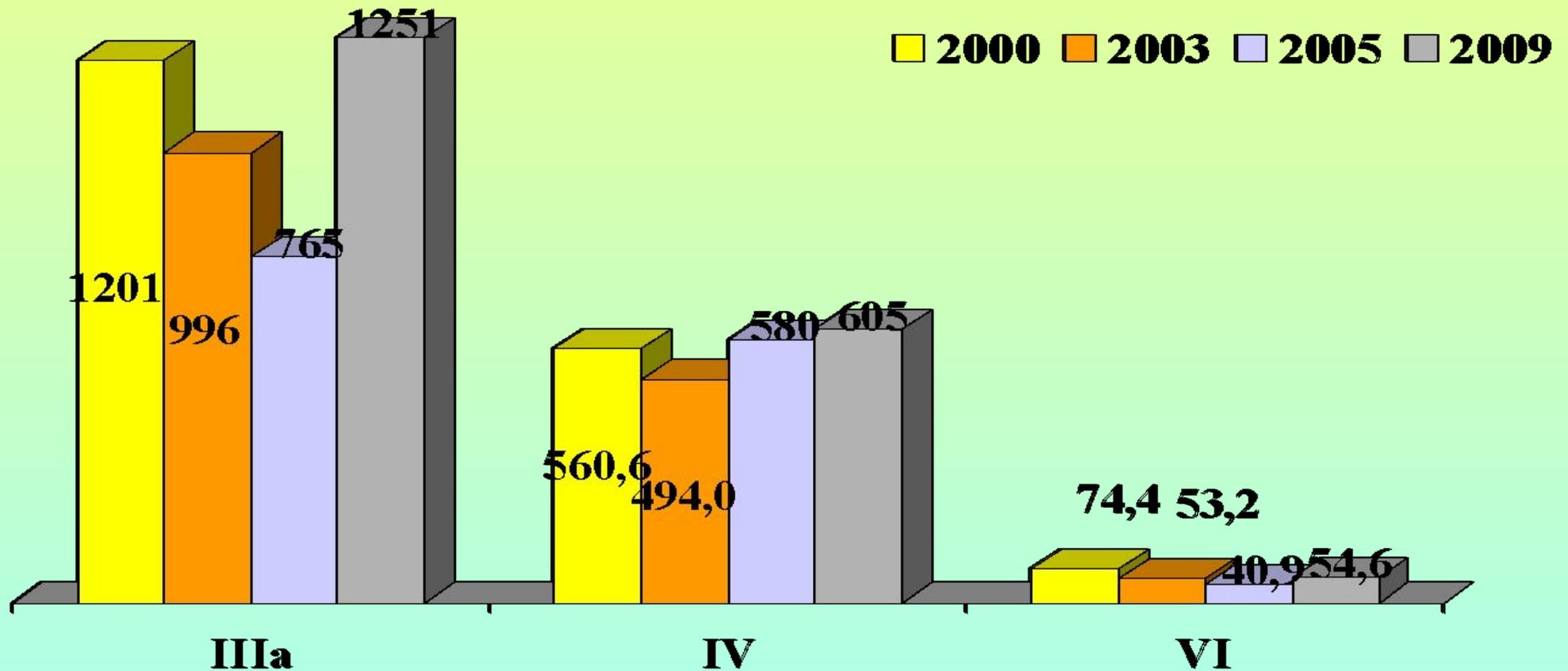
■ Переведено в I ГДУ    ■ Переведено в VI ГДУ  
■ Переведено в IIIA ГДУ    ■ Снято с учета

# Состав детских контингентов. 2009 год



# ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП РИСКА В РФ

На 100 000 человек соответствующей группы учета



# Соотношение возрастных групп

- **Население в целом**

**Взрослые : дети = 4 : 1**

- **Контингенты фтизиатра**

**Взрослые : дети = 1 : 1**

- **Число взрослых пациентов на одного врача 92,1**
- **Число детей на одного врача 374,9**

## Доля лиц подросткового возраста среди детско-подростковой части населения

Контингенты	Доля подростков
Население в целом	<b>20%</b>
Заболевшие туберкулезом	<b>39%</b>
«Группы риска» на участке фтизиатра	<b>12%</b>

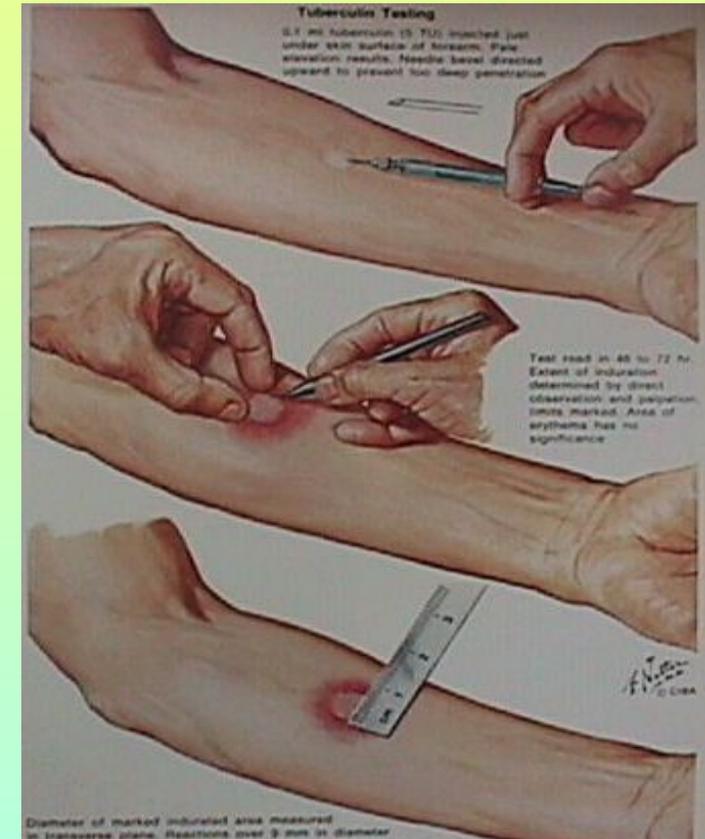
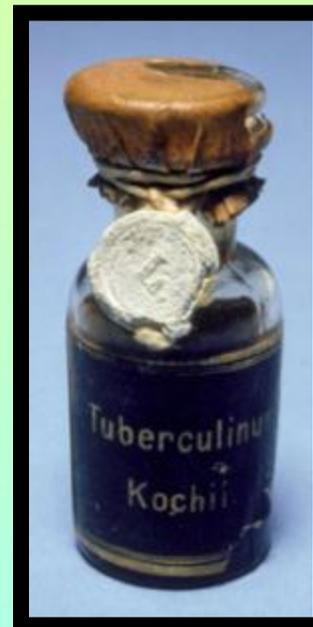
**Вышеизложенное диктует необходимость разработки дифференцированных подходов к профилактическим противотуберкулезным мероприятиям среди детей на участке фтизиатра, включая поиск новых критериев степени риска заболевания туберкулезом.**

# Методы ранней диагностики туберкулеза:

## 1910 – туберкулинодиагностика

### Низкая специфичность:

- *перекрестная активность с антигенами штаммов БЦЖ и нетуберкулезных микобактерий*
- *Труден в интерпритации результатов*
- *Метод зависит от исполнителя (как введение туберкулина, так и интерпретация)*



## Внутрикожная проба с туберкулином (2ТЕ ППД-Л)

- Расходы, связанные со скринингом, дополнительным обследованием и диспансерным наблюдением составляют в РФ свыше

**2 миллиардов** рублей

*(расчет затрат включал стоимость туберкулина, процедуры проведения пробы, курса превентивной терапии и минимальные цены тарифов на медицинские услуги в различных регионах)*

- При этом с помощью туберкулинового теста невозможно дифференцировать активный процесс, вакцинацию ВСГ, латентную инфекцию, перенесенный туберкулез, перекрестную сенсibilизацию другими микобактериями

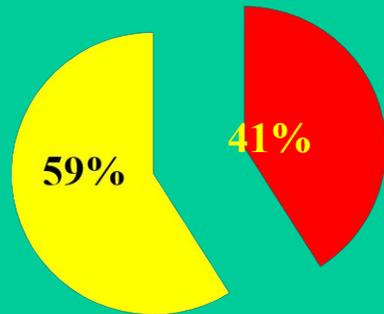
# ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ по туберкулинодиагностике



Реакция Манту

**41 % случаев-  
инфицирование  
M.tuberculosis**

Положительная реакция

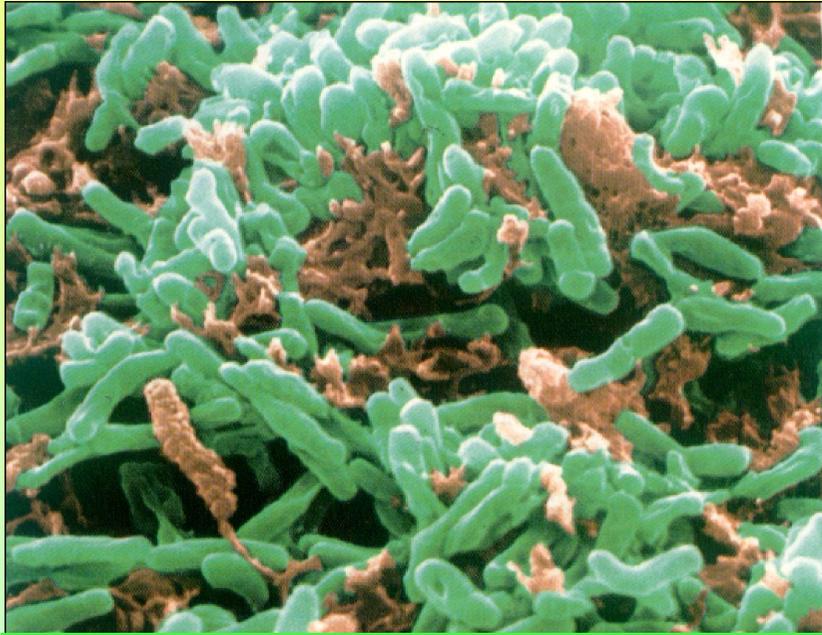


**59% случаев-  
поствакцинальн  
ый иммунитет  
или  
инфицирование  
непатогенными  
микобактериями**

*По данным :  
Лебедевой Л. В.  
«Чувствительность к  
туберкулину и  
инфицированность  
микобактериями туберкулеза у  
детей».*

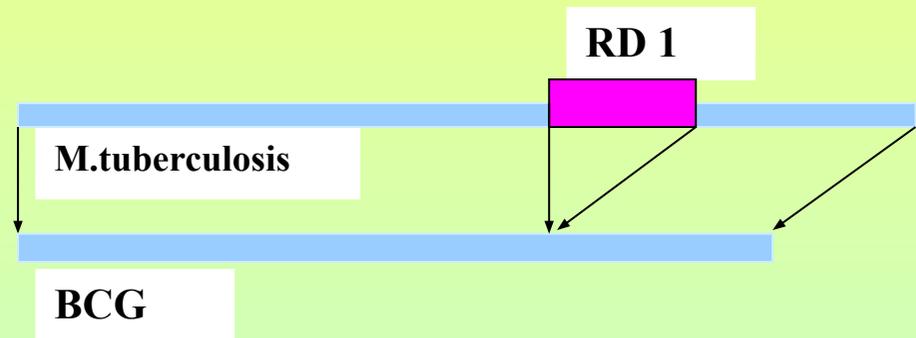
**Проблемы туберкулеза и  
болезней легких, №1, 2007**

# ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОГРАФИЯ M.TUBERCULOSIS



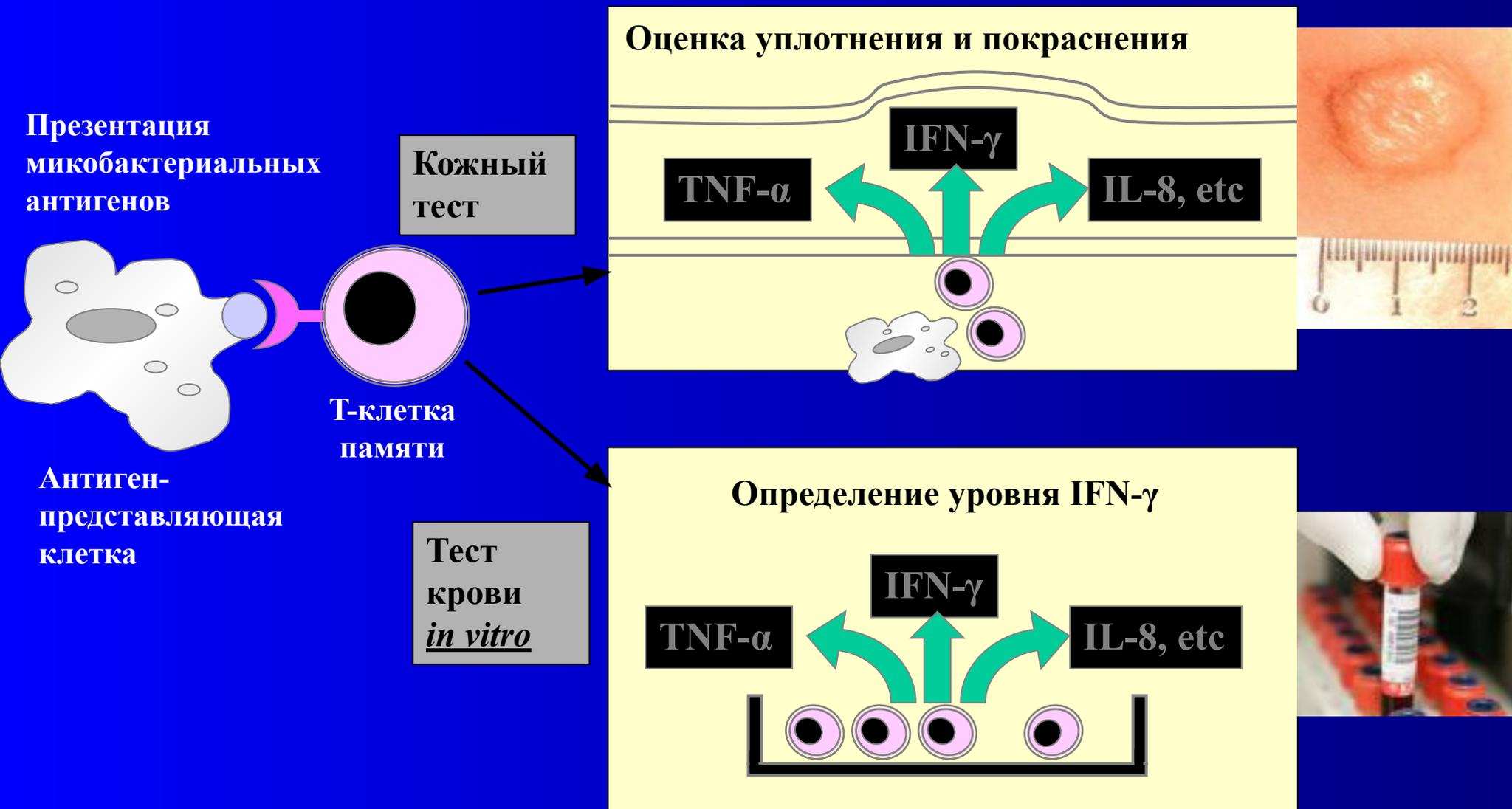
Отсутствуют морфологические и серологические различия между M.tuberculosis и BCG (M.Bovis)

## Генетические карты



RD1 – 10KB кодирует:  
- early secretory antigenic target (ESAT) – 6 kD  
- culture filtrate protein 10 (CFP) – 10 kD

# Современные диагностические тесты на основе рекомбинантных белков *in vivo*: Диаскинтест и *in vitro*: QuantiFERON и T-SPOT



# Метод QuantiFERON®-TB Gold IT

## Тест на высвобождение интерферона гамма in vitro IGRA (Interferon $\gamma$ Release Assay)



# QFT-Gold In Tube

- Синтетические белки ESAT-6, CFP-10 и TB7.7(p4).
- Тест IN VITRO.
- Простая процедура проведения анализа.
- Нет необходимости в приобретении специального дорогостоящего оборудования и дополнительных реагентов. **Необходимо только оборудование для проведения стандартного иммуноферментного анализа.**
- Противопоказаний к проведению теста нет.
- Необходимо только одно посещение врача.
- Объективный ответ – «Да» или «Нет». Отсутствует вариабельность в интерпретации результатов между различными специалистами.



# Диагностика латентного туберкулеза – метод QuantiFERON®-TB Gold IT



	Положительный результат	Доля пациентов с положительным результатом, у которых в течение 2 лет развился активный туберкулез
QFT	11% (66/601)	14,6%* (6 из 41 QFT положительных, отказавшихся от лечения)
TST	40,4% (243/601) (при 5 мм cut-off)	2,3%* (5 из 219 TST положительных нелеченых)

*Diel et al. AJRCCM 2008*

\* (p<0,003)

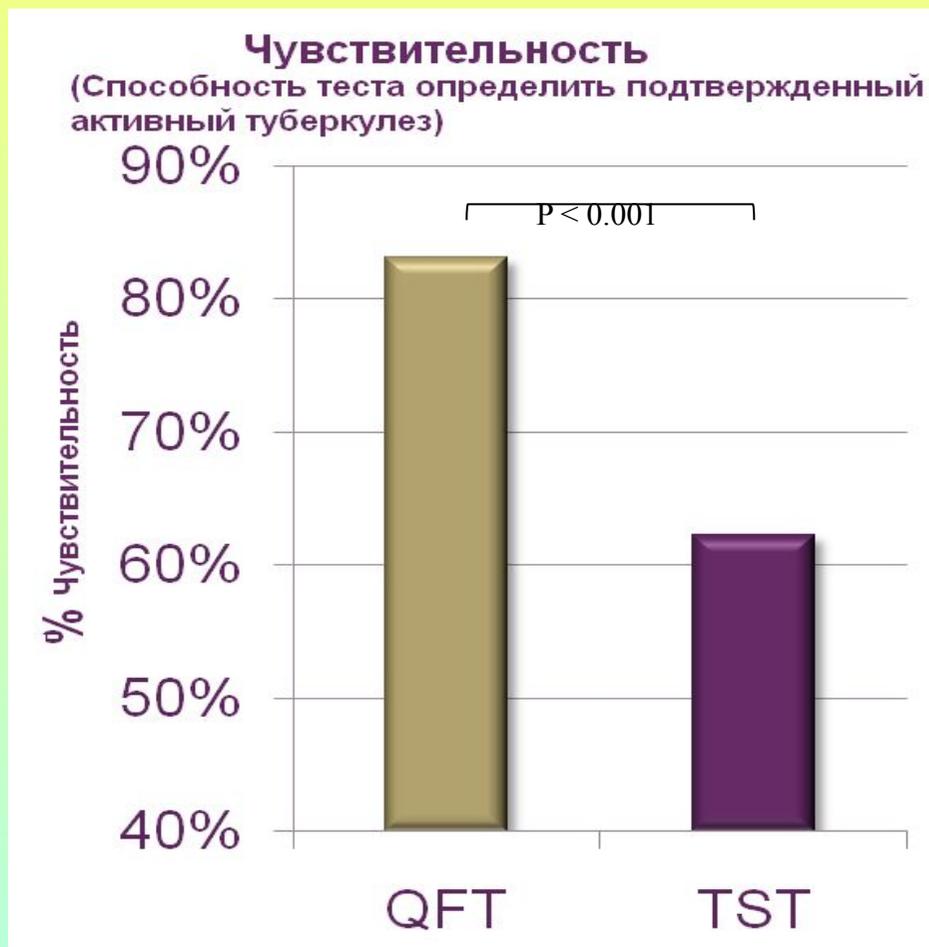
QFT в 6 раз точнее кожного теста

прогнозирует

развитие активного туберкулеза

# Чувствительность при активном туберкулезе

QFT на 34% более чувствителен, чем кожный тест при активном туберкулезе



# **Проблемы диагностики латентного туберкулеза методом QuantiFERON®-TB Gold IT**

**При скрининге на туберкулез тест часто оказывается отрицательным у лиц:**

- ВИЧ инфицированных**
- Пациентов с лекарственной иммуносупрессией**
- Детей младшего возраста и пожилых**

# T-SPOT®.TB



**T-SPOT.TB является  
диагностической системой для  
детекции *M. tuberculosis* с помощью  
определения Т-клеток:**

- упрощенный вариант метода *ex vivo* ELISPOT, **разработанный доктором Ajit Lalvani**
- система: диагностический набор + необходимое оборудование (центрифуга, инкубатор, микроскоп)
- произведено в соответствии с международной системой качества (ISO13485:2003, GMP)



*Clark et al.,*

## **Clinical and Experimental Immunology (2007)**

<b>Группы пациентов</b>	<b>№.</b>	<b>Чувствительность</b>
<b>Все ВИЧ пациенты с активным/возможным ТБ</b>	<b>44</b>	<b>90.3%</b>
<b>CD4 Т клетки &lt; 300 на 1 µl</b>	<b>22</b>	<b>95.4%</b>
<b>CD4 Т клетки &lt; 200 на 1 µl</b>	<b>14</b>	<b>92.9%</b>
<b>CD4 Т клетки &lt; 100 на 1 µl</b>	<b>8</b>	<b>87.5%</b>

**Данный тест является весьма эффективным походом для скрининга туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц даже с низким количеством CD4 клеток**

# Тест T-SPOT<sup>®</sup>.TB



## Данные НИИ фтизиопульмонологии МГМУ, 2009г.

Группа обследованных	Чувствительность (%)
Взрослые, ТОД (n = 85)	94,2
Взрослые, ТВЛ (n = 20)	90,0
Взрослые, ВИЧ+ (n = 20)	90,0
Дети ТОД (n=30)	93,3

# Тест T-SPOT<sup>®</sup>.TB



## Данные НИИ фтизиопульмонологии МГМУ

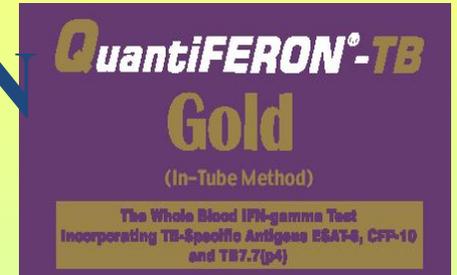
Группа обследованных	Специфичность (%)
Взрослые, БЦЖ+, Манту «+/-» (n = 30)	<b>93,3</b>
Дети, БЦЖ+, Манту «-» (n=30)	<b>100,0</b>

# Interferon- $\gamma$ Release Assays

**T SPOT<sup>TM</sup> TB**



**QuantiFERON<sup>®</sup>**



*В настоящее время тесты применяются более чем в 20 странах мира.*

**Tb Gold**

**In-Tube**

- Включен в клинический минимум обследования групп риска по заболеванию туберкулезом с 2007г:
- Великобритания
- Швейцария
- Канада

- Включен в клинический минимум обследования групп риска по заболеванию туберкулезом с 2005г:
- США
- Австралия
- Франция

**В России тесты прошли клинические испытания в НИИФП и находятся на регистрации в ГИСК им. Тарасевича**

# Диагностические тесты

на основе рекомбинантных белков

используемые *in vitro*: QuantiFERON и T-SPOT

- Высоко информативны
- Нетоксичны
- Безвредны
- Не обладают сенсibiliзирующими свойствами

## Однако:

- Высокая стоимость,
- Потребность в дополнительном оснащении клинической лаборатории
- Внутривенные манипуляции у детей

Не позволяют их использовать для массового обследования на туберкулез

# ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ РЕКОМБИНАНТНЫХ БЕЛКОВ *in vivo*

## *M.tuberculosis* Диаскинтест®



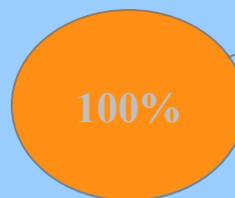
**Разработчик: РОССИЯ, НИИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ ММА им.И.М.СЕЧЕНОВА**

**Производитель: РОССИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
КОМПАНИЯ «ЛЕККО»**



**Реакция на белки,  
свойственные ТОЛЬКО  
*M.tuberculosis* (cfr,  
esat)**

**Положительная реакция**



**Все 100% случаев-  
инфицирование  
*M.tuberculosis***

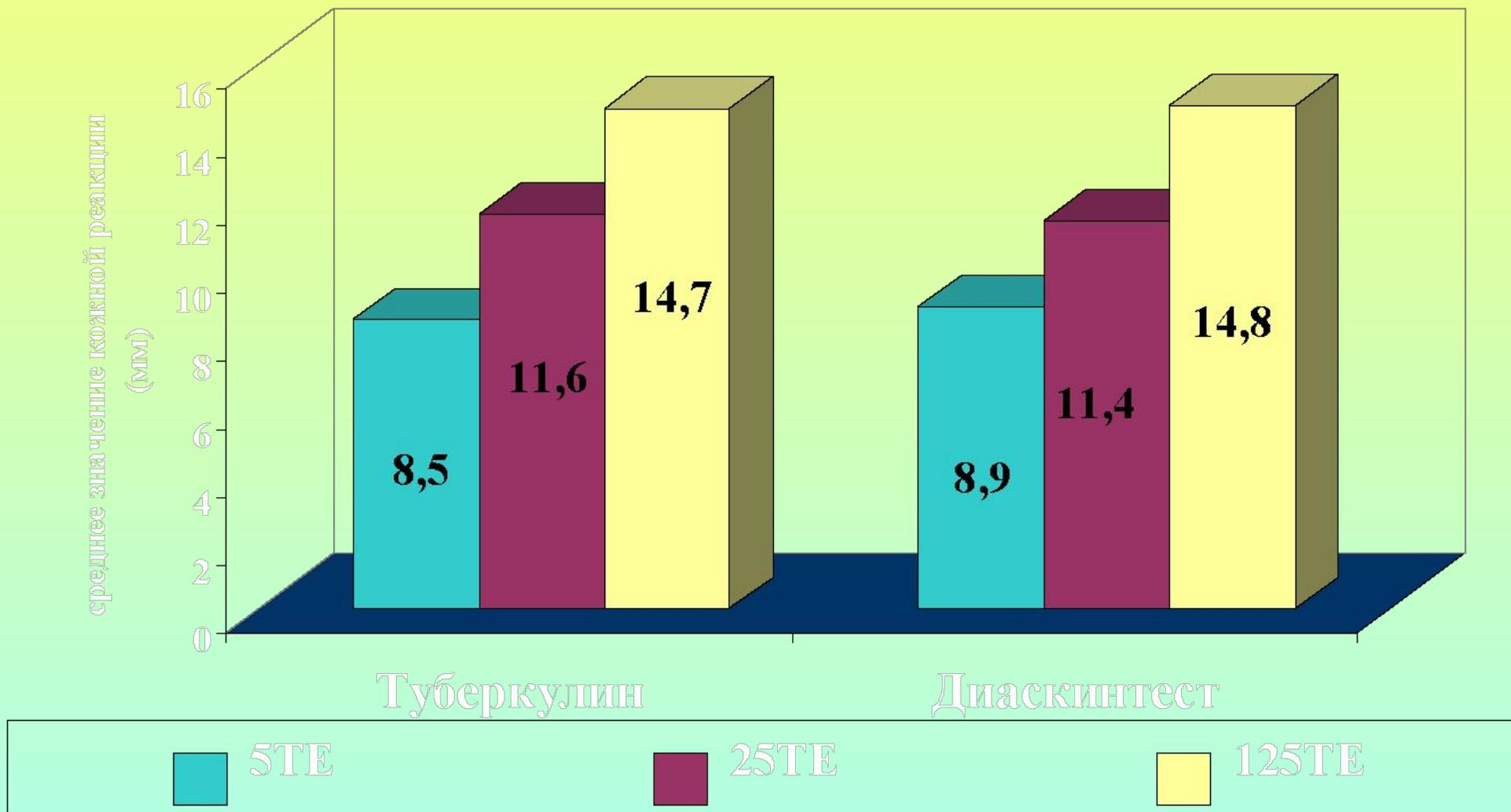
**Техника постановки кожного теста с  
препаратом «Диаскинтест» аналогична  
постановке реакции Манту .**

# Доклинические испытания ГИСК им. Л.А. Тарасевича

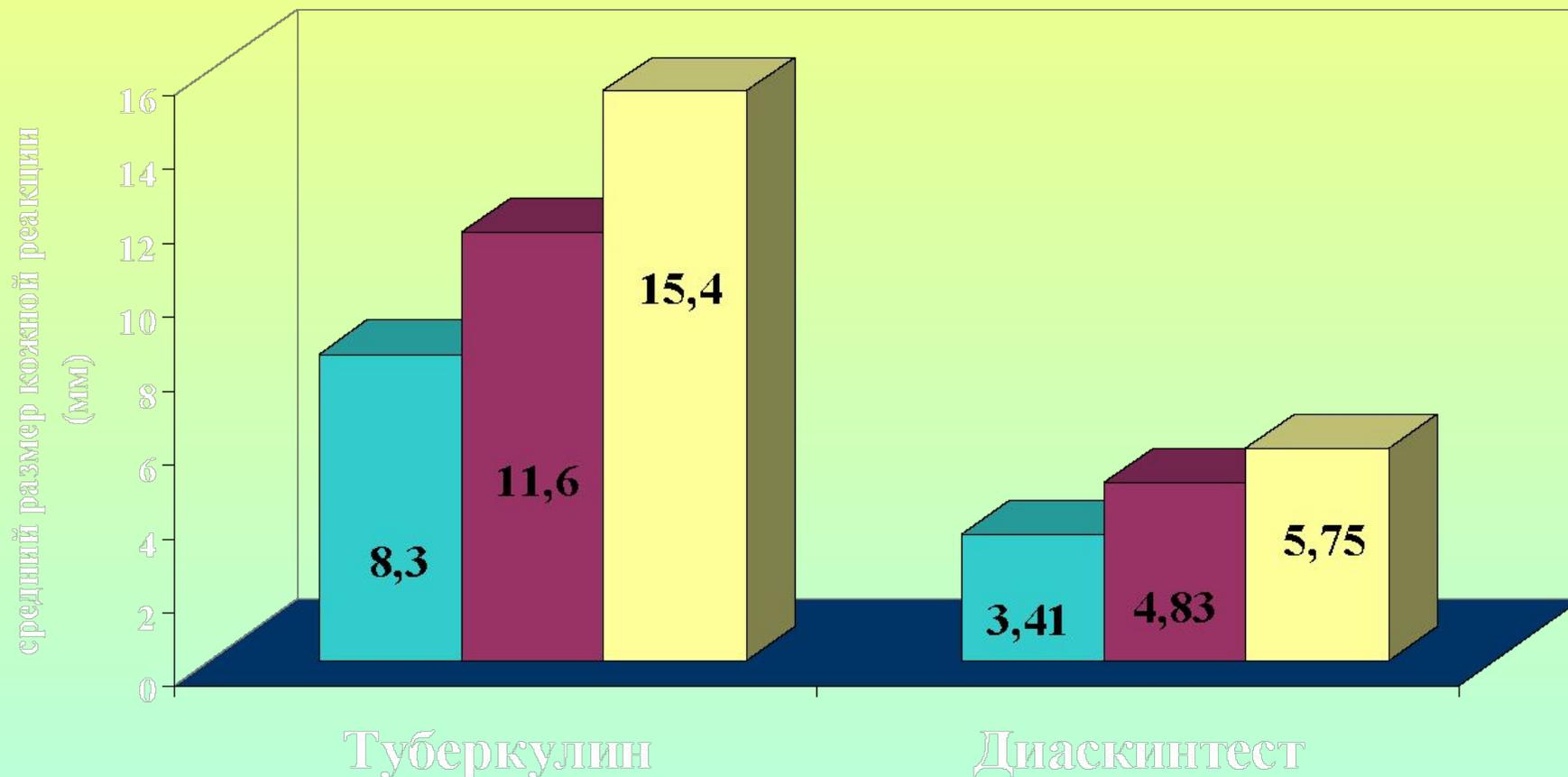
*Концентрированный препарат Диаскинтеста®:*

- *1. Нетоксичен*
- *2. Безвреден*
- *3. Не обладает сенсibiliзирующими свойствами*
- *4. Выявляет кожную ГЗТ у животных, зараженных вирулентными штаммами микобактерий туберкулеза*
- *5. В отличие от туберкулина животные, вакцинированные БЦЖ, не реагируют на Диаскинтест.*

# Животные заражены M.tuberculosis 2165



# Сенсибилизация животных *M.tuberculosis* $H_{37}Rv$ , убит нагреванием

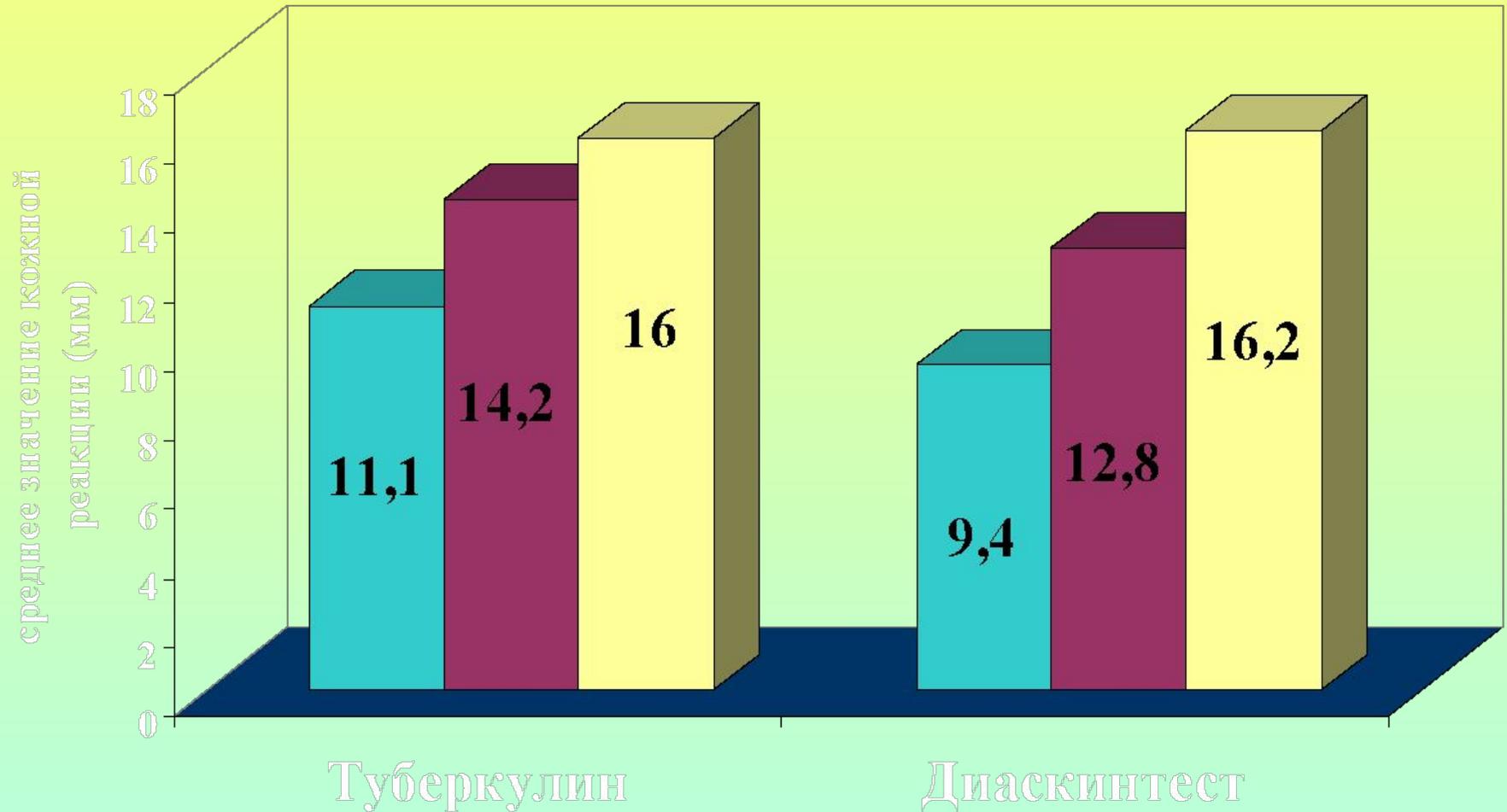


5TE

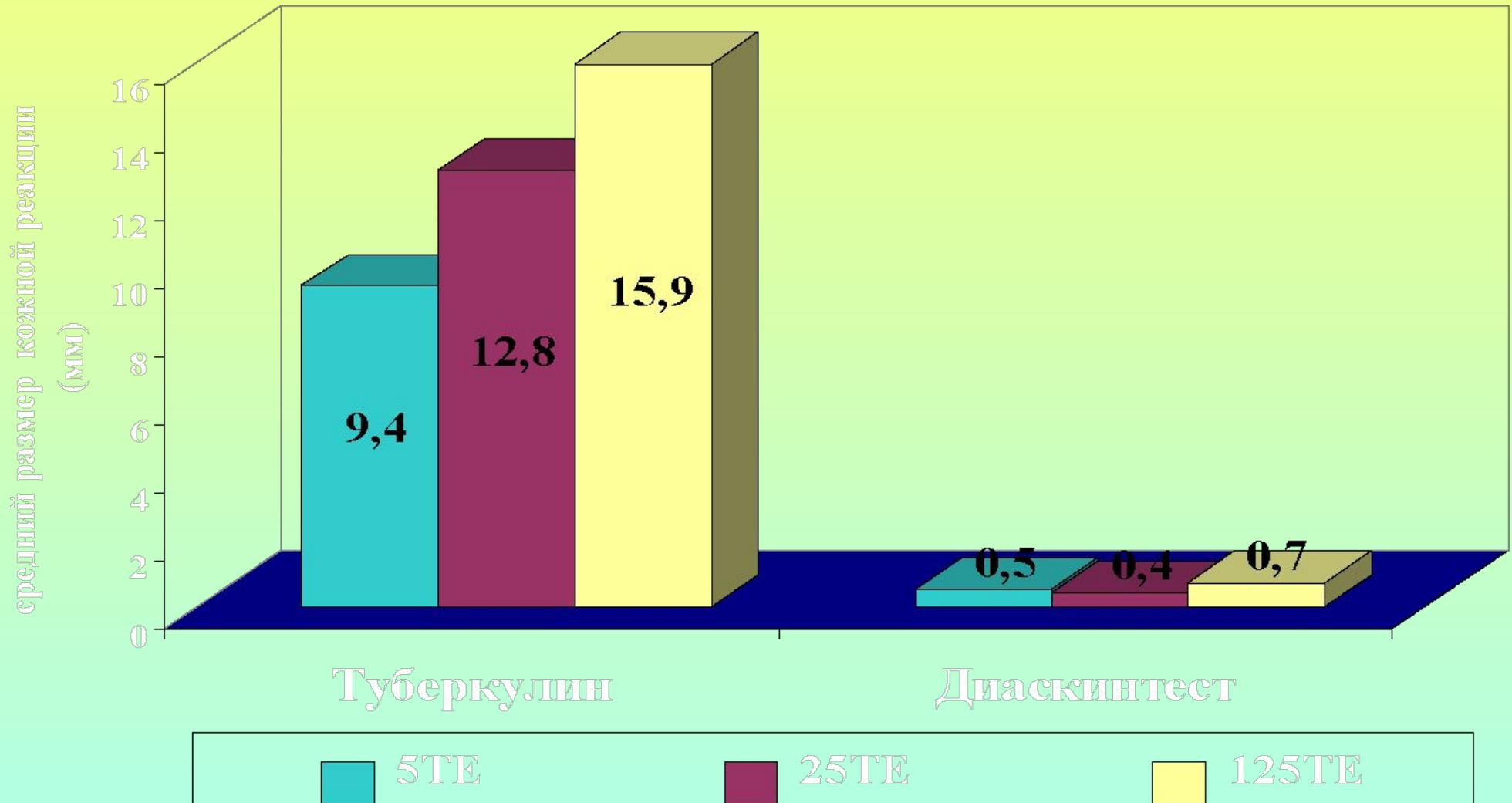
25TE

125TE

# Животные заражены *M.bovis bovinus*-8 внутрикожно



# Вакцинированные БЦЖ



**Клинические исследования и**  
**наблюдения**

**проводились в г.Москве и г.С-Петербурге,  
(2006-2008гг.)**

## Материалы и методы

<b>Группы</b>	<b>Количество</b>
Здоровые (взрослые в возрасте от 18 до 55 лет)	20
Больные туберкулезом легких (остро текущий, активный процесс без осложнений)	Взрослые -102 Дети и подростки -75
Больные с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулеза и (или) сопутствующими заболеваниями (СПИД)	Взрослые - 26

## **Чувствительность теста (положительный ответ при верифицированном диагнозе)**

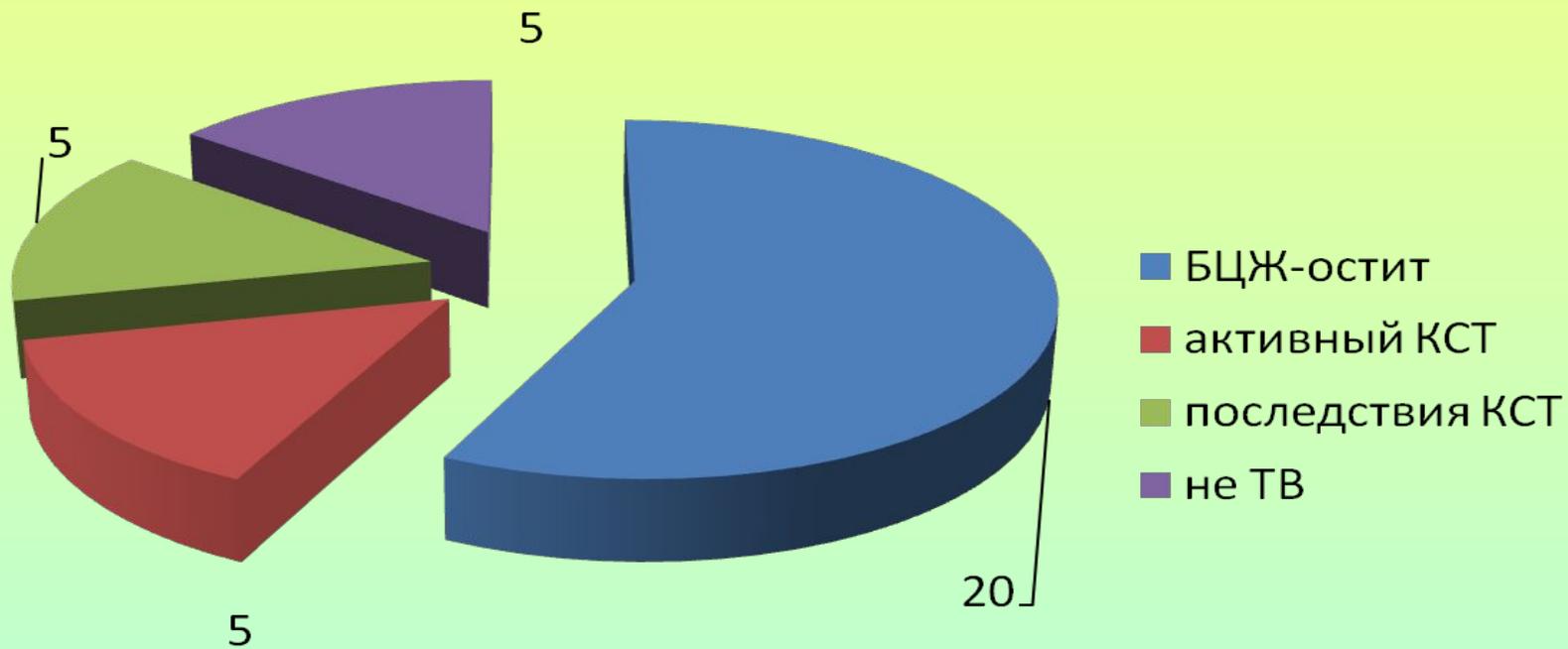
- **Больные туберкулезом легких с активным процессом без осложнений, с первичным туберкулезным комплексом, туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов – доверительный интервал чувствительности пробы у этой категории больных от 98% до 100% ( $p < 0,05$ )**
- **Больные туберкулезом легких в период разрешения процесса – ответная реакция на ДИАСКИНТЕСТ положительная, но менее выраженная ( $p < 0,05$ ) по сравнению с результатами, полученными вначале лечения**

## **Возможности применения кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ в интересах оптимизации идентификации туберкулезной инфекции**

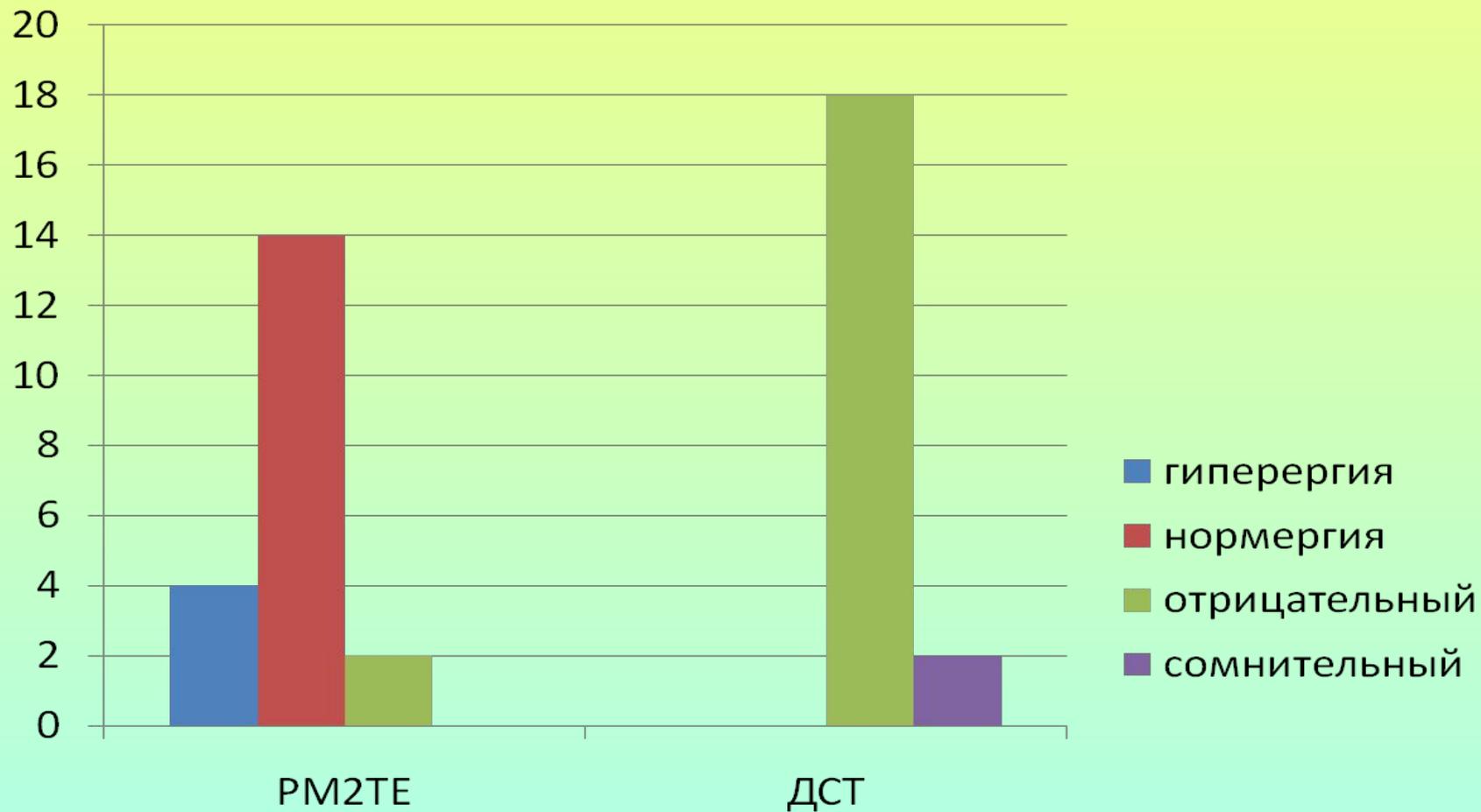
- 1. В качестве дополнительного метода для улучшения качества диагностики туберкулеза, оценки активности, динамики процесса и дифференциальной диагностики**
- 2. Для скрининга туберкулезной инфекции**

# Материал

Дети (n =35)



# PM 2TE и ДСТ при БЦЖ-оститах у детей



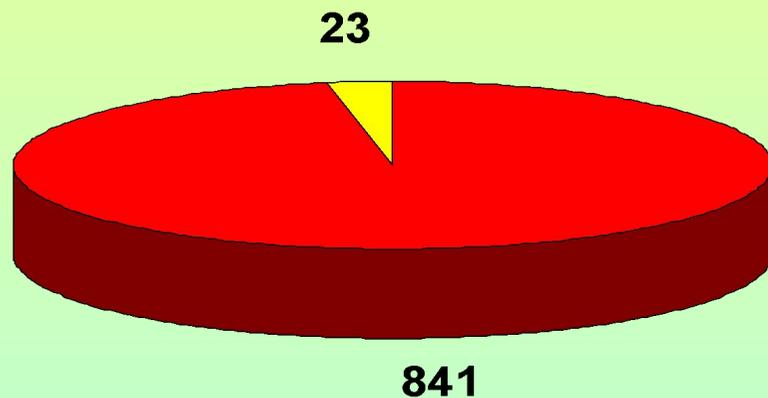
**Постмаркетинговые наблюдения по  
использованию ДИАСКИНТЕСТ®  
как скрингового метода в условиях общей  
лечебной сети**

**проводились в Рязанской и Самарской областях,  
клинике детских болезней ММА им.И.М.Сеченова:  
всего:1414 чел.**

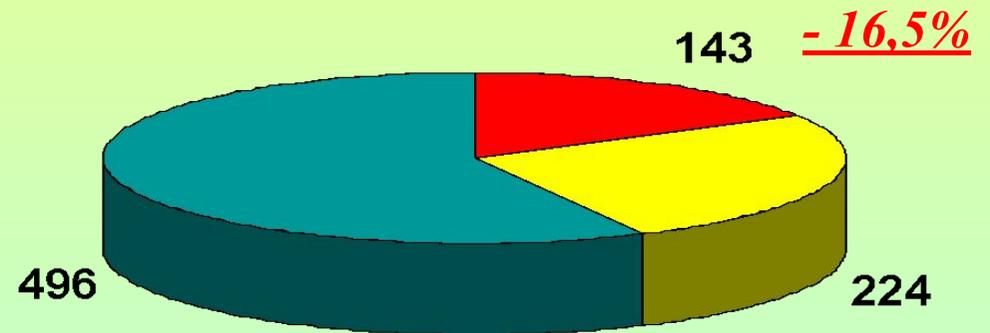
# Результаты наблюдений

864 ребенка

## Реакция Манту



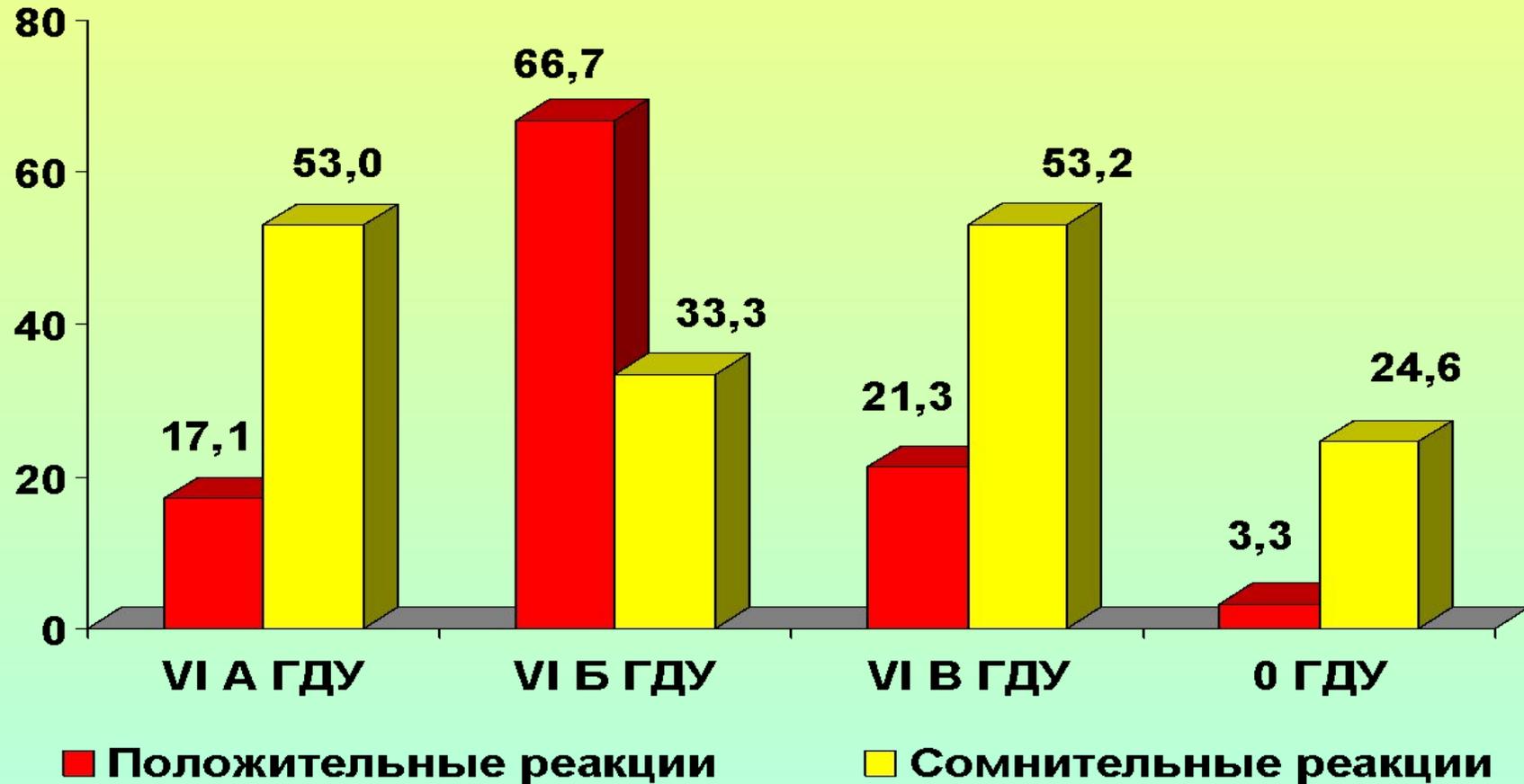
## Диаскинтест®



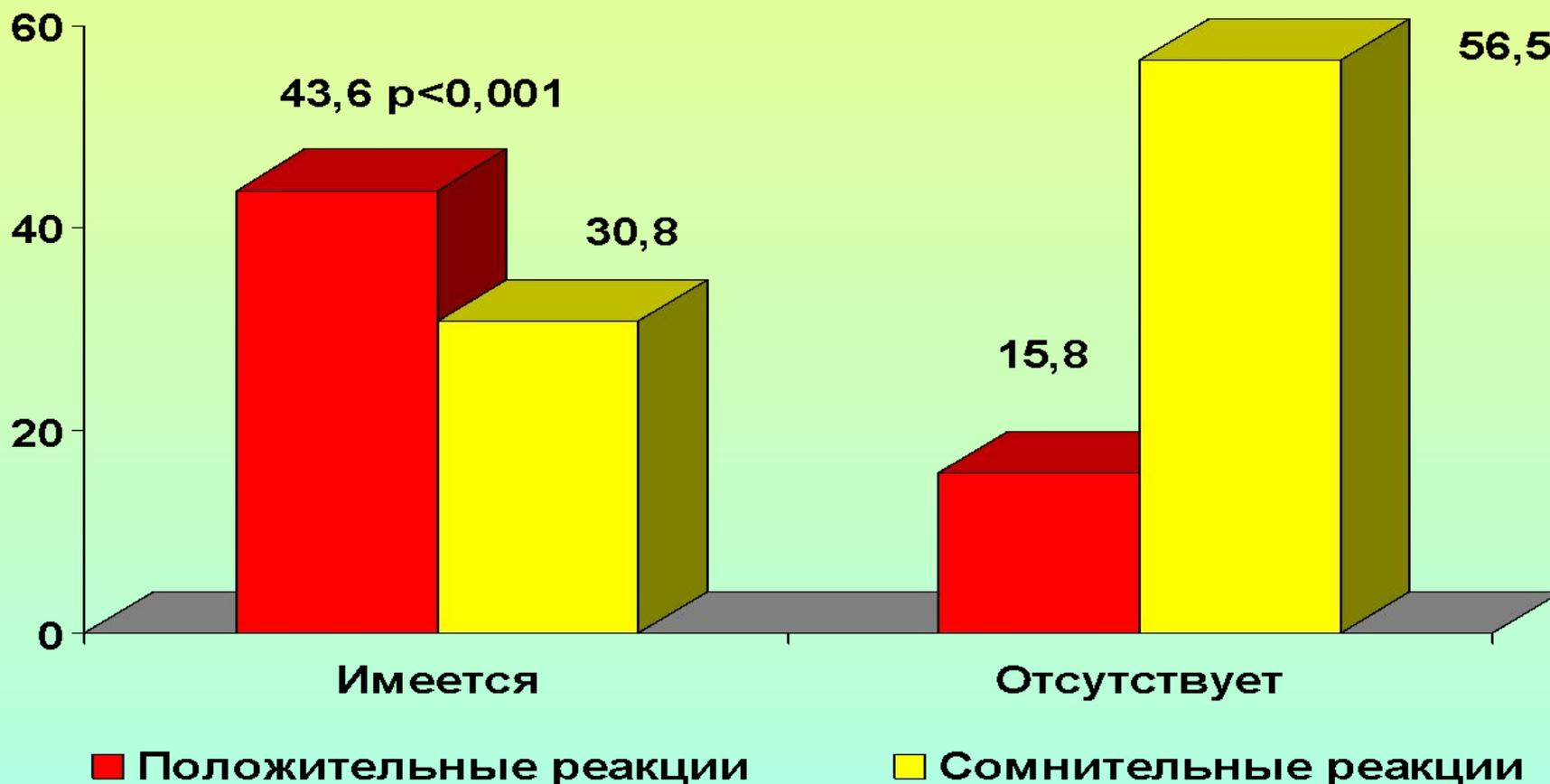
■ Положит. ■ Сомнит. ■ Отрицат.

Совпадение в 44% случаев

# Диаскинтест как новый метод обследования детей и подростков из «групп риска» на участке фтизиатра (n=345)

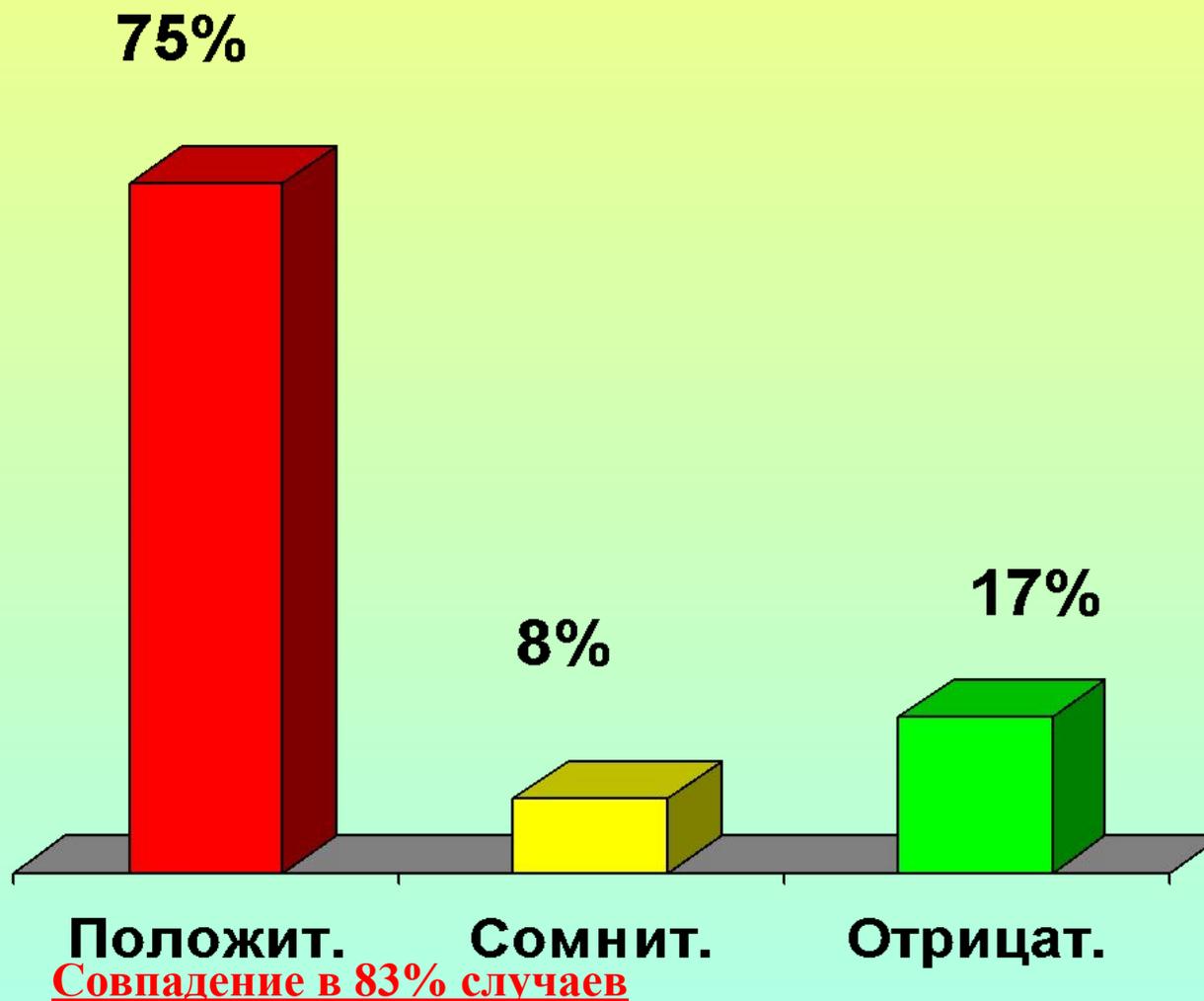


# Результаты пробы с диаскинтестом у здоровых детей в зависимости от выявления эпидемиологического фактора риска



# Диаскинтест® у детей при определении активности туберкулезного процесса

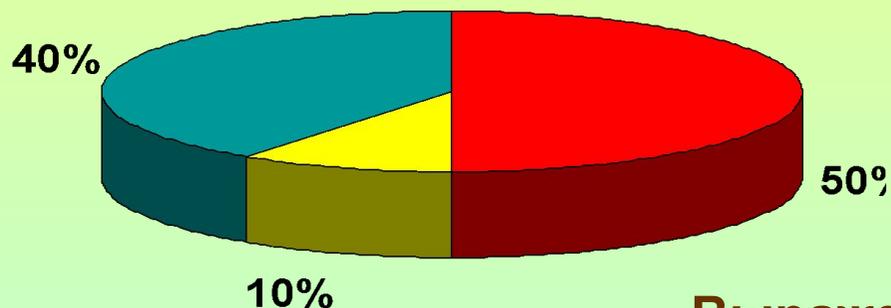
0 группа – 48 чел.



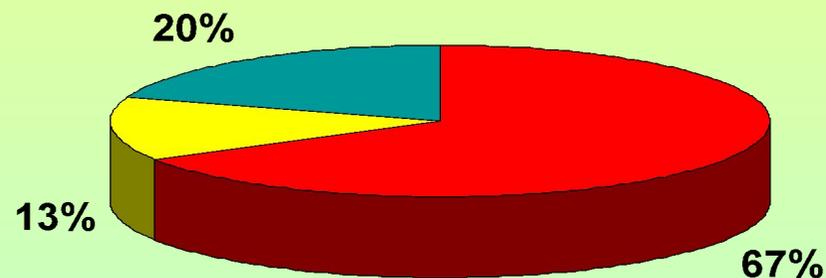
# Диаскинтест® у детей при определении активности туберкулезного процесса в зависимости от выраженности р. Манту

0 группа – 48 чел.

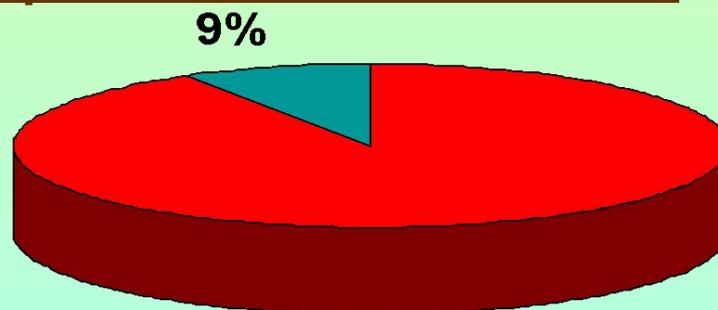
Низкая - менее 12 мм



Умеренная от 12 до 14 мм

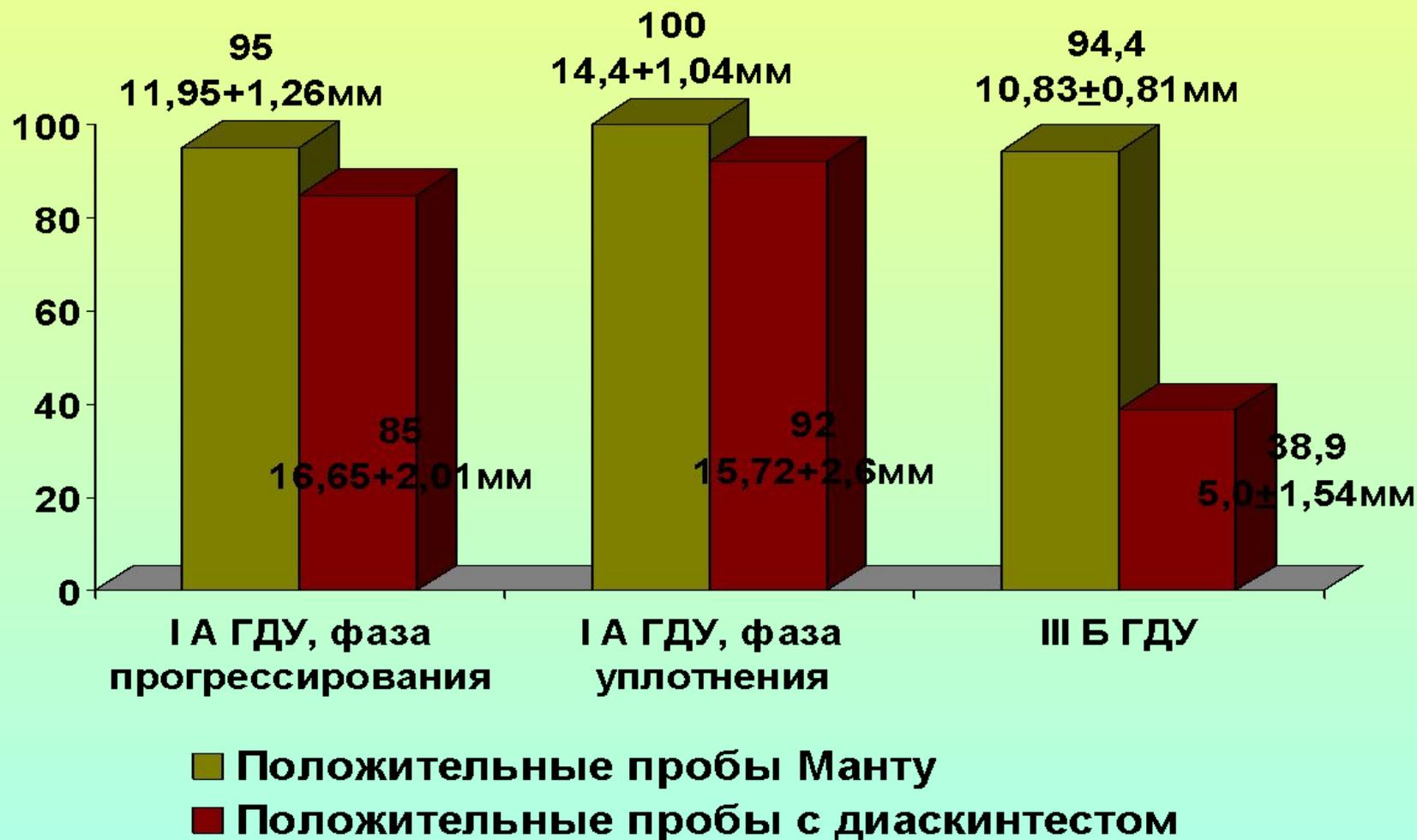


Выраженная - 15 мм и более



■ Положит. ■ Сомнит. ■ Отрицат. 91%

# Значение диаскинтеста как критерия активности локального туберкулеза (n=63)



**Результаты исследований методом ДИАСКИНТЕСТ® в условиях детского туберкулезного санатория «Пионер» подтвердили данные результаты:**

Контин- генты	Кол-во обследо- ванных	Результаты кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ		
		Положительный		Отрицательный
		Кол-во	%	Кол-во
группы риска	<b>282</b>	<b>182</b>	<b>64,5</b>	<b>100 (35,5%)</b>
больные с неактивным туберкулезом	<b>86</b>	<b>70</b>	<b>81,4</b>	<b>16 (18,6%)</b>
<b>Всего</b> КОНТИНГЕНТОВ	<b>368</b>	<b>252</b>	<b>68,5</b>	<b>116 (31,5%)</b>

# Выводы:

1. Диаскинтест® является безопасным препаратом;
2. Диаскинтест® может применяться в комплексе с туберкулинодиагностикой:
  - для определения активности туберкулёзной инфекции;
  - для определения активности локального туберкулёзного процесса;
  - для дифференциальной диагностики поствакцинной и инфекционной аллергии;

## Применение кожного теста «Диаскинтест®» в клинической практике

- **Приказ № 855 от 29 октября 2009 года Минздравсоцразвития России**
- **О внесении изменения в приложение №4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003г. № 109**

*В результате постмаркетингового исследования установлено, что:*

- *Каждый второй ребенок наблюдаемый в ПТД получает химиопрофилактику необоснованно;*
- *75% детей наблюдаемых в 3 группе диспансерного учета не получает должного лечения*

*(нуждаясь в проведении полноценной антибактериальной терапии в условиях стационара).*

**Возможности применения кожной пробы с препаратом  
ДИАСКИНТЕСТ в интересах оптимизации идентификации  
туберкулезной инфекции**  
**по результатам клинических исследований проведенных в г.  
Москве**

- 1. В качестве дополнительного метода для улучшения качества диагностики туберкулеза, оценки активности , динамики процесса и дифференциальной диагностики**
- 2. Для скрининга туберкулезной инфекции**

**Постмаркетинговые наблюдения по  
использованию ДИАСКИНТЕСТ®  
как скрингового метода в условиях общей  
лечебной сети**

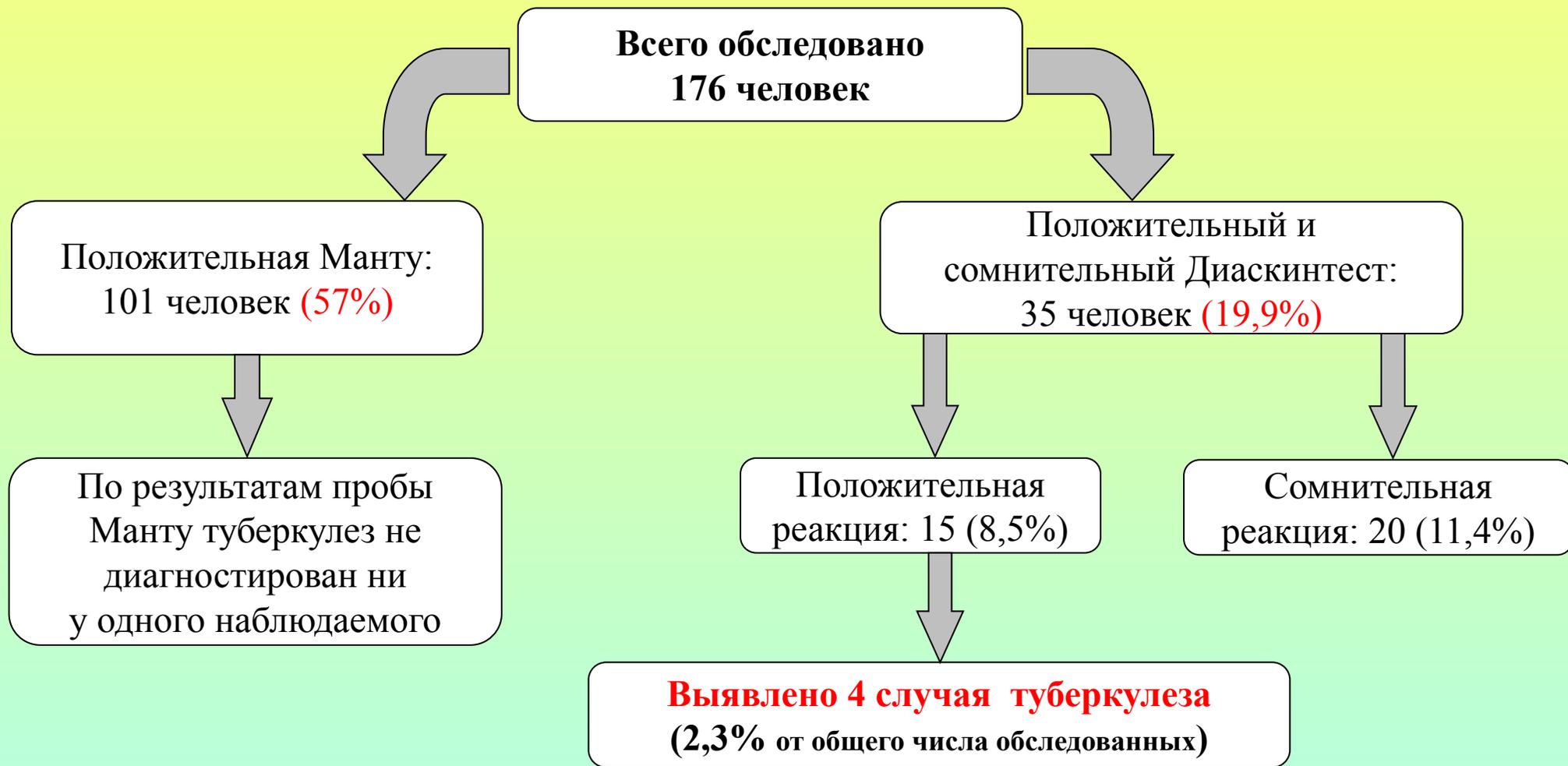
**проводились в Рязанской и Самарской областях,  
клинике детских болезней ММА им.И.М.  
Сеченова:**

# Результаты наблюдений с целью скрининг - выявления туберкулеза у детей и подростков в общей лечебной сети



Из 7 пациентов с подтвержденным туберкулезом, выявленных **ДИАСКИНТЕСТ®** (папула 15 и 17 мм), реакция Манту была с низкой чувствительности (менее 10мм).

# Результаты наблюдений с целью выявления туберкулеза у детей и подростков в с хроническими неспецифическими заболеваниями ( не подлежащими учету у фтизиатра)



пациенты: 1 – хронический гепатит, 2- затяжная пневмония, 1 – системное заболевание

## **Выводы:**

- **ДИАСКИНТЕСТ® при массовом обследовании более информативен, чем проба Манту с 2 ТЕ ;**
- **может быть использован в качестве скринингового метода для выявления туберкулеза у детей и подростков с 7 лет;**
- **лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями ( неспецифические группы риска)**

## Ретроспективный экономический анализ использования кожной пробы Манту и Диаскинтеста на примере общей школы Рязанской области

	Манту с 2 ТЕ			Диаскинтест		
	Кол-во	Стоимость за 1 ед. (руб.)	Общая стоимость	Кол-во	Стоимость за 1 ед. (руб.)	Общая стоимость
Стоимость исследования	<b>817</b>	1,5	1226	<b>817</b>	48	39216
Консультация фтизиатра	225	150	33750	29	150	4350
Общий анализ крови	225	50	11250	29	50	1450
Общий анализ мочи	225	20	4500	29	20	580
Рентгено-томографическое обследование	225	200	45000	29	200	5800
превентивное лечение	100	122	12200	6	122	732
Общая стоимость диагностических мероприятий:			<b>107 926 руб.</b>			<b>52 128 руб.</b>

**Исходя из полученных данных стоимость одного обследования с использованием пробы Манту составляет - 132 руб., Диаскинтеста - 64 руб.**

# Заключение

**Инновационные методы диагностики туберкулезной инфекции:**

***Диаскинтест® , QuantiFERON®-TB Gold IT,  
T-SPOT®.TB***

***высоко информативны и могут использоваться  
при ранней диагностике туберкулеза***

---

- **ДИАСКИНТЕСТ®** при массовом обследовании более информативен, чем проба Манту с 2 ТЕ ;
- **может быть использован в качестве скринингового метода для выявления туберкулеза у детей и подростков;**

**СПАСИБО!**

