

МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
БОРЬБЫ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ  
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ г. МОСКВЫ,  
ЗАО «МАСТЕРКЛОН»

*Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции.*

**Пособие для врачей**

Москва – 2009 г.

### **Учреждения разработчики пособия для врачей:**

ГУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения города Москвы, ЗАО «Мастерклон» (Россия)

**Составители:** доктор медицинских наук, профессор Б.Л.Медников, кандидат медицинских наук Л.В.Слогоцкая,

Материал отражает результаты многолетней работы большого коллектива специалистов по разработке и созданию препарата ДИАСКИНТЕСТ® (руководитель – академик РАН, РАМН **М.А.Пальцев**), проведению доклинических (руководитель – академик РАМН **Н.В.Медуницин**), клинических исследований (руководитель – академик РАМН **В.И.Литвинов**) и пострегистрационных наблюдений (руководитель – академик РАМН **М.И.Перельман**). В пособии для врачей представлены возможности использования кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® для идентификации туберкулезной инфекции, оценки активности процесса у больных туберкулезом, эффективности лечения в комплексе с другими методами, дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний, уточнения эпидемиологических показателей по туберкулезу.

Пособие адресовано врачам различных специальностей. Любые замечания и предложения можно направлять на электронный адрес: [nauka@masterpharm.ru](mailto:nauka@masterpharm.ru). Они будут с благодарностью приняты и учтены в дальнейшем.

### **Авторский коллектив**

- Академик РАН, РАМН, доктор медицинских наук, профессор **М.А.Пальцев**, доктор биологических наук, профессор **В.И.Киселев**, кандидат медицинских наук **П.М.Барановский**, **И.В.Рудых** (Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова)
- Академик РАЕН, кандидат биологических наук **А.М.Шустер**, академик РАЕН, кандидат биологических наук **В.А.Мартьянов**, кандидат биологических наук **А.В.Демин**, доктор медицинских наук, профессор **Б.Л.Медников**, кандидат химических наук **А.Н.Александров**, **С.А.Пупышев** (ЗАО «Мастерклон» )
- Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.И.Литвинов**, кандидат медицинских наук **Л.В.Слогоцкая**, доктор медицинских наук, профессор **П.П.Сельцовский**, **А.В.Филипов** (ГУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы),
- Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **М.И.Перельман**, доктор медицинских наук, профессор **В.А.Аксенова** (Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова)
- Член корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор **В.В.Ерохин**, доктор медицинских наук, профессор **Е.С.Овсянкина**, кандидат биологических наук **И.В.Бочарова**, доктор медицинских наук **М.Ф.Губкина** (ГУЗ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН»)
- Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Н.В.Медуницин**, доктор медицинских наук, профессор **Д.Т.Леви** (Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля биологических препаратов имени Л.А.Тарасевича)
- Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор **Ю.Н.Левашев**, доктор медицинских наук, профессор **А.Ю.Мушкин**, доктор медицинских наук, профессор **А.В.Елькин**, доктор медицинских наук, профессор **Т.И.Виноградова**. ("Санкт - Петербургский научно - исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи")
- **Ю.Л.Хохряков**, кандидат биологических наук **В.Т.Пантюшенко** (ЗАО «Фармацевтическая компания ЛЕККО»)
- **И.М.Федорин**, кандидат медицинских наук **Л.А.Барышникова**, доктор медицинских наук **Н.А.Мокина** (Учреждения здравоохранения Самарской области)
- **А.А.Прилуцкий**, **Е.Н.Долженко** (Учреждения здравоохранения Рязанской области)

## Оглавление

	Стр.
Введение	5
1. Характеристика препарата ДИАСКИНТЕСТ®	8
2. Доклинические исследования	9
3. Клинические исследования и пострегистрационные наблюдения	11
4. Рекомендации по применению пробы.	18
4.1. Техника проведения и оценка результатов.	18
4.2. Применение пробы при массовом обследовании населения, по клиническим показаниям, в группах риска заболевания	19
5. Приложения	22
5.1 Регистрационное удостоверение на препарат	22
5.2 Инструкция по применению препарата ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения)	24
5.3 Лицензия на осуществление деятельности по производству препарата	26
5.4 Сертификат производства иммунобиологического препарата ДИАСКИНТЕСТ®	27
6. Источники информации	28

## Введение

Внутрикожный тест с туберкулезным аллергеном для выявления гиперчувствительности замедленного типа может считаться эталонным методом при соблюдении следующих требований:

- *максимально высокая чувствительность - частота положительного результата у лиц впервые инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* и у больных туберкулезом с активным процессом;*
- *максимально высокая специфичность - частота отрицательного результата у лиц, не инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, излеченных от туберкулеза;*
- *отсутствие положительной реакции у лиц, вакцинированных BCG;*
- *минимальная частота проявлений неспецифической аллергии;*
- *минимальная частота избыточно сильных реакций.*

В текущей ситуации диагностика туберкулезной инфекции и риска развития туберкулеза осуществляется в условиях значительной неопределенности, связанной в основном с оценкой результатов туберкулиновой пробы (внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л-2). Из-за перекрестной сенсибилизации организма вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis* BCG (в случае прививки) и *Mycobacterium tuberculosis* (при инфицировании), положительная реакция на туберкулин может иметь место в обоих случаях. В связи с этим интерпретация туберкулиновой пробы весьма часто сопровождается принятием недостаточно обоснованных решений в отношении проведения дополнительного обследования и терапии противотуберкулезными препаратами.

Одним из направлений оптимизации диагностики туберкулезной инфекции является использование антигенов специфических для *Mycobacterium tuberculosis* (1,3,7). Расшифровка геномов разных видов микобактерий, позволили выделить у *Mycobacterium tuberculosis* область *RD1 (region of differenc)*, которая отсутствует у *Mycobacterium bovis* BCG. В этой области *Mycobacterium tuberculosis* кодирует синтез двух секреторных белков ESAT-6 (*early secreted antigenic target*) и CFP-10 (*culture filtrate protein*). На моделях зараженных туберкулезом животных установлено, что экспрессия белков ESAT-6 и CFP-10 связана именно с процессом размножения *Mycobacterium tuberculosis*.

Возможность использования белков ESAT-6 и CFP-10 для обнаружения туберкулезной инфекции изучена во многих странах. Исследования показали, что с помощью этих белков выявляется гиперчувствительность замедленного типа, связанная в основном с туберкулезной инфекцией (4,5,6). Наиболее перспективными считаются реагенты на основе белков CFP-10 и ESAT-6, а также синтетические пептиды (длиной по 15-20 аминокислот),

соответствующие этим белкам. Разницы в чувствительности и специфичности теста при использовании белков или пептидов не выявлено. В дальнейших исследованиях ESAT-6 и CFP-10 были обнаружены у ряда других патогенных и непатогенных микобактерий. При этом отмечено, что непатогенные микобактерии, присутствующие в окружающей среде, не мешают диагностике туберкулезной инфекции и трудности могут возникать только с *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* (таблица 1). Однако эти инфекции достаточно редки.

Таблица 1.

<b>ESAT-6 и CFP10 у различных микобактерий.</b>		
<i>Микобактерии</i>	<b>ESAT-6*</b>	<b>CFP10*</b>
<i>M. tuberculosis, M.africanum, M.bovis</i>	+	+
<i>M. leprae, M.marinum, M. kansasii</i>	+	+
<i>M.bovis BCG</i>	–	–
<i>M. abscessus, M.avium, M.branderi, M. celatum, M.chelonae, M. fortuitum, M.gordonae, M.intracellulare, M.malmoense, M.genavense, M.scrofulaceum, M.smegmatis, M.smegmatis, M.terrae, M.vaccae, M.xenopi.</i>	–	–

Примечание. \* наличие белков (+), отсутствие (–).

Для диагностики латентной туберкулезной инфекции были разработаны тесты *in vitro*, основанные на определении  $\gamma$ -интерферона (IFN- $\gamma$ ), секретируемого Т-лимфоцитами инфицированного человека при контакте с ESAT-6 и CFP-10. Мета – анализ данных о применении тестов QuantiFERON-TB и T-SPOT.TB (6) показал, что у больных активным туберкулезом их чувствительность выше туберкулинового теста. Они гораздо реже давали положительные реакции у лиц неинфицированных и привитых BCG. Основными их недостатками являются: высокая стоимость, потребность в оснащенной лаборатории, требования к обработке крови с целью поддержания жизнеспособности клеток, а также внутривенные манипуляции при заборе крови.

В Российской Федерации впервые в мировой практике разработан на базе двух рекомбинантных белков ESAT-6/CFP-10 препарат ДИАСКИНТЕСТ®, предназначенный для постановки внутрикожной пробы в интересах оптимизации диагностики туберкулеза; оценки активности процесса; дифференциальной диагностики туберкулеза; дифференциальной диагностики инфекционной аллергии и связанной с вакцинацией BCG (гиперчувствительности замедленного типа); наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами [регистрационное удостоверение ЛСР- 006435/08 от 11.08.2008г. (приложение 1)]. Инструкция по применению препарата (приложение 2) полностью отражает результаты проведенных исследований по предназначению и способу его применения. Препарат производится ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО» [лицензия на осуществле-

ние деятельности по производству препарата № ФС-99-04-000618 от 24.11.2008 г. (приложение 3), сертификат производства иммунобиологического препарата ДИАСКИНТЕСТ® № 002685 (приложение 4)].

## 1. Характеристика препарата ДИАСКИНТЕСТ®

Препарат представляет собой рекомбинантный белок CFP-10 - ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli* DLT 1270 (производное штамма DH10B, имеющий *lacI* ген в хромосоме). Гены CFP-10 и ESAT-6 были амплифицированы на ДНК *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv с помощью праймеров: CFP-F - gc gga tcc gat gac gat gac aaa gca gag atg aag acc gat gc и CFP-R - tca ggt acc gaa gcc cat ttg cga gga ca; ESAT-F - gg ggt acc gat gac gat gac aaa aca gag cag cag tgg aat ttc и ESAT-R - ccc aag ctt cta tgc gaa cat ccc agt ga. Полученные фрагменты были клонированы в плазмидный вектор pQE30 (Qiagen), позволяющий экспрессировать белки с добавлением 6 гистидиновых оснований (HIS) на N – конце. Рекомбинанты отбирались с помощью рестриктоного анализа. Отобранный клон pQE30- *esat* – *cfp* обеспечивал синтез гибридного белка ESAT - CFP ожидаемого размера около 27 kDa (рис.1).

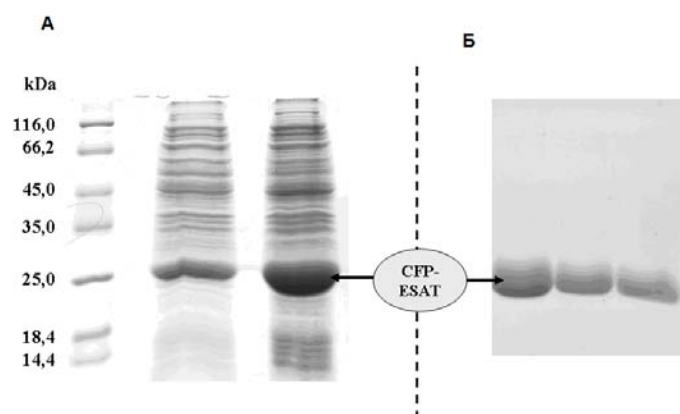


Рис. 1. Экспрессия гибридного белка CFP-10 – ESAT-6 в клетках E.coli (A); очищенный препарат гибридного белка (Б).

Посредством постановки внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® выявляется аллергическая реакция замедленного типа, которая развивается при туберкулезной инфекции параллельно с формированием иммунитета. Проба позволяет установить наличие инфекции даже в отсутствии клинических проявлений туберкулеза. К месту внутрикожного введения препарата направляются сенсibilизированные лимфоциты (CD4), вызывая местную специфическую реакцию в виде инфильтрата. Его формирование при положительной ответной реакции на введение препарата завершается через 2-3 суток. Гиперемия вокруг инфильтрата не является отражением аллергической реакции замедленного типа.

## 2. Доклинические исследования препарата.

Доклинические испытания препарата проводились в соответствии с требованиями РД 42-28-8-89 "Доклинические испытания новых медицинских иммунобиологических препаратов. Основные положения", Санитарным правилам СП 3.3.2.561-96 "Государственные испытания и регистрация новых медицинских иммунобиологических препаратов" и требованиями Государственного Фармакологического Комитета.

Исследовалась экспериментально-производственная серия ДИАСКИНТЕСТА - концентрата для приготовления стандартного разведения, изготовленная ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО». Препарат прошел испытания на соответствие, подлинность, стерильность, пирогенность, токсичность, специфическую безвредность (шоковая реакция), в нем определено содержание белка и молекулярная масса. Подтверждена стабильность штамма-производителя.

Доклинические исследования проведены на следующих видах животных: мыши белые, беспородные - 25 штук, мыши F1 СВА/57В16 - 65 штук; морские свинки; альбиносы - 205 штук; морские свинки белокожие-цветные - 20 штук. Животные для проведения испытаний поставлялись из питомника ГУ Научный центр биомедицинских технологий РАМН филиал «Андреевка» и содержались в обычных условиях с постоянным режимом температуры помещения 18-20°C, относительной влажностью 60-65 % и естественным освещением.

В доклинических исследованиях использовались:

- вакцина туберкулезная (BCG) сухая для внутрикожного введения производства "Медгамал" г.Москва;
- национальный стандарт очищенного туберкулина (ППД-Л-2) - 50 000 ТЕ в мл (разведения 2 ТЕ, 5 ТЕ, 25 ТЕ и 125 ТЕ);
- концентрат препарата ДИАСКИНТЕСТ, содержащий 1 мг белка в 1 мл (разведения 1:2500, 1:1000, 1:200, 1: 40 и 1:10);
- Штаммы микобактерий: *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv; *Mycobacterium bovis* BCG; *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*.

В результате доклинических исследований установлено, что препарат ДИАСКИНТЕСТ® не токсичен, не обладает сенсibiliзирующими свойствами, безопасен.

Исследование чувствительности и специфичности концентрата ДИАСКИНТЕСТ® проведено на морских свинках, вакцинированных живой вакциной BCG (*Mycobacterium bovis* BCG; сенсibiliзированных убитой нагреванием *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv; зараженных живой культурой *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium marinum*. Спустя 6 - 8 недель проведены внутрикожные пробы с ППД-Л-2

(5, 25 и 125 ТЕ) и препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, разведенным 1:40, 1:200 и 1:1000 (таблица 2).

Таблица 2.

*Чувствительность и специфичность препарата ДИАСКИНТЕСТ® в сравнении с туберкулином (ППД-Л-2) в доклинических исследованиях.*

<i>Группы животных</i>	<i>Результаты: положительный (+), отрицательный (-)</i>	
	<i>Туберкулин ППД-Л-2</i>	<i>ДИАСКИНТЕСТ®</i>
<i>Вакцинированные вакциной BCG <i>Mycobacterium bovis</i> BCG</i>	+	-
<i>Зараженные <i>Mycobacterium tuberculosis H<sub>37</sub>Rv</i></i>	+	+
<i>Сенсибилизированные убитой культурой <i>Mycobacterium tuberculosis H<sub>37</sub>Rv</i></i>	+	-
<i>Зараженные <i>Mycobacterium kansasii</i></i>	-	-
<i>Зараженные <i>Mycobacterium marinum</i></i>	-	-

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у животных, вакцинированных BCG, а также сенсибилизированных убитой нагреванием *Mycobacterium tuberculosis H<sub>37</sub>Rv*, не наблюдается кожной реакции на препарат ДИАСКИНТЕСТ®, при положительных реакциях на ППД-Л-2. У животных, зараженных *Mycobacterium tuberculosis H<sub>37</sub>Rv*, реакции на препарат ДИАСКИНТЕСТ® и ППД-Л-2 положительные, зависят от введенной дозы и сопоставимы с ними. Ответные реакции на препарат ДИАСКИНТЕСТ® увеличиваются с нарастанием туберкулезных поражений и гиперчувствительности замедленного типа. У животных, зараженных *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, ответная реакция на все разведения препарата ДИАСКИНТЕСТ® и ППД-Л-2 отсутствует. Известно, что эти возбудители не вызывают заболевания у морских свинок.

Результаты доклинического изучения препарата явились основанием для проведения клинических исследований.

### 3. Клинические исследования и пострегистрационные наблюдения.

Первая фаза клинических исследований безопасности, реактогенности и специфической активности препарата ДИАСКИНТЕСТ® (0,1 мкг в 0,1 мл и 0,2 мкг в 0,1 мл) проведена на ограниченном контингенте взрослых добровольцев (20 здоровых и 20 больных туберкулезом). Исследование подтвердило безопасность препарата и показало, что в дозе 0,1 мкг в 0,1 мл и 0,2 мкг в 0,1 мл препарат не вызывает положительных реакций у здоровых людей. У всех больных с активным туберкулезом легких наблюдался положительный результат пробы.

Вторая фаза клинических исследований реактогенности и специфической активности препарата ДИАСКИНТЕСТ® проведена у 30 взрослых больных туберкулезом легких. При сопоставлении данных, полученных в дозе 0,1 мкг в 0,1 мл и 0,2 мкг в 0,1 мл препарата, установлена более высокая чувствительность и специфичность препарата в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл. Положительная внутрикожная проба в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл отмечена у больных с активным туберкулезом легких, а отрицательная - у пациентов с завершенным (по клинико-рентгенологическим, бактериологическим и лабораторным показателям) туберкулезным процессом с большими и малыми остаточными изменениями в легких.

В третьей фазе клинических исследований изучена реактогенность, чувствительность и специфичность кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл у больных туберкулезом легких с участием подростков, детей больных туберкулезом органов дыхания, у подростков, детей инфицированных микобактериями туберкулеза, детей с осложнениями на вакцинацию BCG, подростков, детей, подлежащих туберкулинодиагностике. Исследование представляло собой перекрестное, сравнительное (с туберкулиновой пробой 2ТЕ ППД-Л-2), многоцентровое, открытое. Обследовано 150 человек (взрослые – 31 в возрасте от 18 до 50 лет; подростки и дети – 119).

Диагностика туберкулеза основывалась на оценке клинических и рентгенологических данных (клиническая форма, активность процесса), обнаружении *Mycobacterium tuberculosis*, а также на динамике процесса в ходе лечения противотуберкулезными препаратами.

Выявление лиц впервые инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* осуществлялось по результатам реакции Манту с туберкулином (2ТЕ ППД-Л-2) – «вираж» туберкулиновой пробы и дополнительного обследования, включая компьютерную томографию.

Критериями диагностики BCG-оститов явились: документально подтвержденный факт вакцинации BCG в роддоме; отсутствие указаний на контакт с больными туберкулезом; появление первых признаков заболевания в возрасте до 3 лет; наличие ограниченных деструктивных костных очагов; выявление специфических изменений при гистологическом исследовании удаленного патологического материала; отсутствие выделения культуры

*Mycobacterium tuberculosis* или выделение *Mycobacterium bovis* BCG при бактериологическом исследовании хирургического материала.

Постановка проб с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® и туберкулином (2ТЕ ППД-Л-2) проводилась на обеих руках (внутренняя поверхность средней трети предплечий) туберкулиновыми шприцами разового использования. В кожу левого предплечья вводилось 0,1 мл (0,2 мкг) препарата ДИАСКИНТЕСТ®, в кожу правого предплечья – 0,1 мл туберкулина (2ТЕ ППД-Л-2). Наблюдение за общей и местной реакцией осуществлялось после введения препаратов в течение 72 часов. С учетом предыдущих этапов клинических исследований использована следующая оценка внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (таблица 3).

*Таблица 3.*

*Оценка результатов внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®.*

<i>Результаты</i>	<i>Реакция Манту (2ТЕ ППД-Л-20) - согласно инструкции по применению теста в Российской Федерации</i>	<i>Оценка внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ (0,2 мкг в 0,1 мл)</i>
<i>Отрицательный</i>	<i>Полное отсутствие инфильтрата (папулы) или гиперемии</i>	<i>Отсутствие инфильтрата и (или) гиперемии</i>
<i>Сомнительный</i>	<i>При инфильтрате 2-4 мм или только гиперемии любого размера без инфильтрата</i>	<i>Гиперемия (любого размера) без инфильтрата или инфильтрат размером 2-4 мм.</i>
<i>Положительный</i>	<i>Наличие инфильтрата 5 мм и более. Слабоположительный - инфильтрат 5-9 мм; средней интенсивности – 10-14 мм; выраженный – 15-16 мм; гиперергический у детей и подростков – 17 мм и более, у взрослых – 21 мм и более, а также при везикуло-некротических реакциях с лимфангоитом или без него.</i>	<i>Наличие инфильтрата размером 5 мм и более. При размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и (или) лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата реакция считается гиперергической</i>

При статистической обработке результатов использовались: точные доверительные интервалы доли, биномиальное распределение; доверительный интервал для разницы долей; непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений (2). Результаты представлены в таблице 4.

Чувствительность внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® изучена у 79 пациентов. Проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® была положительной у 59 больных туберкулезом органов дыхания (18- взрослых, 41 – детей и подростков) с активным и не осложненным процессом и у 13 детей и подростков, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (вираж туберкулиновой пробы). Ответная реакция на ДИАСКИНТЕСТ® была

достоверно более выраженной ( $P < 0,05$ ), чем на туберкулин (ППД-Л-2). Доверительный интервал чувствительности теста, рассчитанный для этой группы больных, составил 98%-100% ( $P < 0,05$ ). Избыточно сильные реакции на ДИАСКИНТЕСТ® отмечены у 4 больных. Проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® оказалась отрицательной у больной с казеозной пневмонией. Из 6 больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией у 3 пациентов с наиболее выраженными иммунопатологическими нарушениями проба была отрицательной, у 3 – положительной.

**Таблица 4.**

**Результаты кожных проб с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® и туберкулином (2ТЕ ППД-Л-2)**

Группы	Количество (всего /взрослые/ под- ростки и дети)	Результаты ответных реакций на пробы					
		Проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (ко- личество обследован- ных)			Проба Манту с тубер- кулином 2ТЕ ППД-Л-2 (количество обследо- ванных)		
		+	+/-	-	+	+/-	-
<i>Больные туберкулезом органов дыхания (не ос- ложненные формы)</i>	<i>59/18/41</i>	<i>59*</i>			<i>59</i>		
<i>Больные туберкулезом легких с выраженными иммунопатологическими нарушениями (тяжелый процесс, ВИЧ-инфекция).</i>	<i>7/7/0</i>	<i>3</i>		<i>4</i>	<i>2</i>		<i>5</i>
<i>Больные туберкулезом органов дыхания, завер- шившие терапию проти- вотуберкулезными препа- ратами, с признаками разрешения процесса.</i>	<i>15/3/12</i>	<i>10**</i>	<i>1</i>	<i>4</i>	<i>15</i>		
<i>Пациенты с завершённым (по клиничко - рентгеноло- гическим, бактериологи- ческим и лабораторным показателям) туберкулез- ным процессом с больши- ми и малыми остаточ- ными изменениями в лег- ких</i>	<i>7/3/4</i>			<i>7</i>	<i>5</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
<i>Подростки, дети с вира- жом туберкулиновой про- бы (2ТЕ ППД-Л-2)</i>	<i>13/0/13</i>	<i>13*</i>			<i>13</i>		
<i>Подростки, дети, подле- жащие туберкулинодиаг-</i>	<i>29/0/29</i>		<i>2</i>	<i>27</i>	<i>24</i>	<i>3</i>	<i>2</i>

<i>ностике</i>							
<i>Дети с осложнениями на вакцинацию ВСГ (ВСГ - оститы)</i>	<i>20/0/20</i>			<i>20</i>	<i>20</i>		

*Примечание: (+) – ответная реакция на пробу положительная; (+/-) – сомнительная; (-) - отрицательная; \* - реакция на ДИАСКИНТЕСТ® более выраженная (P<0,05) по сравнению с туберкулиновой пробой; \*\* - реакция на ДИАСКИНТЕСТ® менее выраженная (P<0,05) по сравнению с туберкулиновой пробой.*

Возможность использования пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® для оценки эффективности проводимого лечения изучалась у 15 больных туберкулезом органов дыхания, завершивших терапию противотуберкулезными препаратами, с признаками разрешения процесса. Положительный результат отмечен у 10 больных, причем реакция на препарат была достоверно менее выраженной, как по сравнению с туберкулиновой пробой, так и с результатами пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, полученными у больных туберкулезом легких вначале лечения противотуберкулезными препаратами. У 4 больных результат пробы был отрицательным, у одного больного – сомнительным.

Специфичность пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® исследовалась у 7 пациентов с завершенным (по клинико-рентгенологическим, бактериологическим и лабораторным показателям) туберкулезным процессом с большими и малыми остаточными изменениями в легких, у 29 детей и подростков, подлежащих туберкулинодиагностике, у 20 детей больных ВСГ-оститами. Установлено, что доверительный интервал специфичности пробы у данной категории обследованных составляет 90-100% (P<0,05).

У 7 пациентов с завершенным туберкулезным процессом результат пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® был отрицательным, а с туберкулином 2ТЕ (ППД-Л-2) у 5 – положительным, у одного – сомнительным, у одного - отрицательным.

Среди 29 детей и подростков, подлежащих туберкулинодиагностике, у 24 наблюдалась сохраняющаяся или усиливающаяся туберкулиновая чувствительность по сравнению с результатами предыдущих проб. Дополнительное обследование данных за туберкулезный процесс не выявило. Результат ответной реакции на ДИАСКИНТЕСТ® был отрицательным у 22 и сомнительным у 2. У 5 из 29 детей и подростков реакция на туберкулин была сомнительной у 3, отрицательной у 2, на ДИАСКИНТЕСТ® - отрицательной у 5.

Особое значение в клиническом исследовании придавалось изучению специфичности пробы у лиц с гиперчувствительностью замедленного типа, связанной с вакцинацией ВСГ. Установлено, что у всех обследованных детей больных ВСГ-оститами внутрикожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® оказалась отрицательной, а реакция с туберкулином (2ТЕ ППД-Л) - положительной (таблица 4).

## Клинические примеры.



1. Больной С., 7 лет. Диагноз: Туберкулема в 3 сегменте правого легкого (до лечения). Правое предплечье – положительный результат пробы Манту (2ТЕ ППД-Л-2), папула – 14 мм. Левое предплечье - положительный результат пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, папула - 19 мм.



2. Больной Н., 9 лет. Диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (до лечения). Правое предплечье – положительный результат пробы Манту (2ТЕ ППД-Л-2), папула – 18 мм. Левое предплечье - положительный результат пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, папула - 22 мм.



3. Пациентка А., 17 лет наблюдалась и обследовалась в противотуберкулезном диспансере с 2004 по 2008 гг. Ежегодно регистрировалась положительная реакция Манту (2ТЕ), получала превентивное лечение противотуберкулезными препаратами. Результаты обследования в 2008 г.: правое предплечье положительный результат пробы с туберкулином (2ТЕ) – папула - 12 мм; левое предплечье – отрицательный результат пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®



4. Больной Г., 7 лет. Лечился в Центральном научно - исследовательском институте туберкулеза РАМН в 2007 г. Диагноз: Туберкулез легких, очаговый (2,5 сегменты правого легкого, 3,6 сегменты левого легкого), фаза кальцинации. Проведен курс (6 месяцев) лечения противотуберкулезными препаратами. Результаты обследования после лечения: правое предплечье положительный результат пробы с туберкулином (2ТЕ) – папула – 10 мм; левое предплечье – отрицательный результат пробы с препаратом ДИАСКИН-ТЕСТ®



5. Д., 8 лет. Направлена на обследование в противотуберкулезный диспансер по поводу усиливающейся реакции Манту (2ТЕ). Результаты обследования: правое предплечье положительный результат пробы с туберкулином (2ТЕ) – папула – 15 мм; левое предплечье – отрицательный результат пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®



6. Пациентка Ш., 9 лет. При обследовании данных за локальный туберкулез не выявлено. Находится под наблюдением в группе риска развития заболевания туберкулезом. Правое предплечье – положительный результат пробы Манту (2ТЕ), папула – 11 мм. (выраж туберкулиновой пробы). Левое предплечье - положительный результат пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, папула - 15 мм.



7. М., 12 лет. Здорова. Правое предплечье – положительный результат пробы Манту (2ТЕ), папула – 11 мм (сохраняющаяся чувствительность к туберкулину по сравнению с результатами предыдущих проб). Левое предплечье - проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®, - отрицательная.

Таким образом, в результате проведенных клинических исследований установлено:

- ДИАСКИНТЕСТ® в разведении 0,2 мкг в 0,1 мл вызывает у больных туберкулезом (активный процесс), у лиц, инфицированных микобактериями туберкулеза кожную реакцию гиперчувствительности замедленного типа (чувствительность теста) в доверительном интервале от 98% до 100% наблюдений ( $P < 0,05$ );
- среди лиц с положительным ответом на ДИАСКИНТЕСТ® частота избыточно сильных реакций (везикуло-некротические изменения, лимфангоит, лимфаденит) составляет в доверительном интервале от 2% до 14% ( $P < 0,05$ );
- у больных туберкулезом с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса и (или) ВИЧ-инфекцией кожная чувствительность к препарату ДИАСКИНТЕСТ® может отсутствовать (отрицательная проба);
- по результатам исследования установлена высокая специфичность внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (доверительный интервал - от 90% до 100% при  $P < 0,05$ );
- противопоказаний для проведения внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® 0,2 мкг в 0,1 мл не установлено.

В настоящее время проводятся пострегистрационные наблюдения с целью внедрения внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® в практику работы противотуберкулезных учреждений. Обследовано 1500 человек:

- дети, подростки, нуждающиеся в уточнении характера туберкулиновой чувствительности; в диагностике и уточнении активности туберкулеза; состоящие в бытовом контакте с больными активной формой туберкулеза;
- больные (взрослые, подростки, дети) с активным туберкулезом легких, костей и суставов, мочеполовых органов;
- лица, нуждающиеся в проведении дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний.
- лица, излеченные от туберкулеза легких.

Полученные данные соответствуют результатам клинических исследований и подтверждают конкретную клиническую целесообразность применения кожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® с целью:

- диагностики туберкулеза и оценки активности процесса;

- дифференциальной диагностики туберкулеза;
- дифференциальной диагностики гиперчувствительности замедленного типа, связанной с вакцинацией BCG и туберкулезной инфекцией;
- наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами.

#### **4. Рекомендации по применению пробы.**

Представленная в данном разделе информация предназначена для использования, как в повседневной клинической практике, так и в перспективе, когда внутрикожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® будет применяться при обследовании населения.

##### **4.1. Техника проведения и оценка результатов.**

Для проведения внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® применяют однограммовые шприцы разового использования с тонкими иглами с коротким косым срезом. Перед употреблением необходимо проверить дату их выпуска и срок годности.

Забор препарата из флакона: резиновую пробку флакона с препаратом тщательно обтирают марлей, смоченной 70% этиловым спиртом. Извлечение раствора из флакона производят шприцем, которым осуществляют пробу и иглой №0845. Набирают 0,2 мл (две дозы) препарата ДИАСКИНТЕСТ®, меняют иглу шприца, выпускают раствор до метки 0,1 мл в стерильный ватный тампон. Флакон с препаратом после вскрытия сохраняют в асептических условиях не более 2 ч.

Пробу проводят в положении сидя. На внутренней поверхности средней трети предплечья участок кожи обрабатывают 70% этиловым спиртом, просушивают стерильной ватой. Тонкую иглу вводят строго внутрикожно срезом вверх в верхние слои натянутой кожи параллельно ее поверхности. После введения отверстия иглы в кожу из шприца вводят 0,1 мл раствора препарата ДИАСКИНТЕСТ®. При правильной технике в коже образуется папула в виде «корочки» размером не менее 7-9 мм в диаметре беловатого цвета. Пробу проводит специально обученная медицинская сестра.

Результат пробы оценивают через 72 ч с момента ее проведения врач или обученная медицинская сестра. При наличии инфильтрата, его поперечный размер (по отношению к оси предплечья) измеряют прозрачной линейкой с миллиметровыми делениями. При отсутствии инфильтрата измеряют и регистрируют гиперемии. Ответная реакция на пробу считается: отрицательной – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии «уколочной реакции»; сомнительной – при наличии гиперемии (любого размера без инфильтрата) или инфильтрата размером 2-4 мм; положительной – при наличии инфильтрата размером 5 мм и более. При размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-

некротических изменениях и (или) лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата реакция на препарат считается гиперергической.

Кожные проявления неспецифической аллергии (в основном гиперемия) на препарат, как правило, наблюдаются сразу после пробы и через 48-72 ч. обычно исчезают. У больных туберкулезом с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса и (или) сопутствующими заболеваниями (ВИЧ-инфекция и др.) кожная чувствительность к препарату ДИАСКИНТЕСТ® может отсутствовать (отрицательная проба).

#### **4.2. Применение пробы при массовом обследовании населения, по клиническим показаниям, в группах риска заболевания туберкулезом**

Пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® применяют для выявления начальных и локальных форм туберкулеза у детей и подростков. Пробу проводят на внутренней поверхности предплечья: правое и левое предплечье чередуют.

Проба проводится специально обученным медицинским персоналом. Из имеющихся штатов поликлиник и детских учреждений выделяется медицинский персонал и составляется график его работы в детских коллективах. Неорганизованным детям раннего и дошкольного возраста пробу проводят в детской поликлинике, а в сельской местности - в районных сельских участковых больницах и фельдшерско-акушерские пунктах.

Методическое руководство проведением пробы осуществляет врач-педиатр противотуберкулезного диспансера (кабинета). При отсутствии противотуберкулезного диспансера (кабинета) работу выполняет заведующий поликлиническим отделением по детству (районный педиатр) совместно с участковым врачом-фтизиатром.

Постановку пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® следует планировать до проведения профилактических прививок. Если профилактические прививки проведены, то пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® осуществляют не ранее, чем через 1 месяц после прививки.

Здоровым детям и подросткам с отрицательным результатом пробы профилактические прививки (кроме ВСГ) можно проводить непосредственно после оценки и учета результата пробы. Детям и подросткам с положительной и сомнительной пробой при исключении локальных проявлений туберкулезной инфекции возможность проведения прививок решается не раньше, чем через 6 месяцев.

Результаты пробы у детей и подростков фиксируют в медицинской документации. При этом отмечают: а) предприятие-изготовитель препарата ДИАСКИНТЕСТ®, номер серии, срок годности; б) дату проведения пробы; в) введение препарата в правое

или левое предплечье; г) результат пробы. При достижении ребенком 15-летнего возраста сведения передают в подростковые кабинеты амбулаторно-поликлинических учреждений и по месту учебы подростка.

Проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® безвредна. Противопоказаниями для ее постановки при массовом обследовании детей и подростков являются: острые и хронические (в период обострения) инфекционные заболевания за исключением случаев подозрительных на туберкулез; соматические и другие заболевания в период обострения; распространенные кожные заболевания; аллергические состояния; эпилепсия. В коллективах, где имеется карантин по детским инфекциям, проба проводится только после снятия карантина.

С целью раннего выявления туберкулеза пробу с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® ставят всем вакцинированным против туберкулеза детям с 12-месячного возраста и подросткам ежегодно независимо от предыдущего результата. Детям, не привитым вакциной ВСГ в период новорожденности, пробу ставят 2 раза в год, начиная с 6-месячного возраста до вакцинации ВСГ ребенка. Проведение пробы целесообразно осуществлять в одно и то же время года, преимущественно осенью.

Детей и подростков с впервые положительной или сомнительной пробой направляют к фтизиатру. Лица, у которых после проведения диагностических мероприятий (рентгено-томографическое обследование, общие клинические анализы крови и мочи) исключен локальный туберкулезный процесс, считаются инфицированными и берутся на учет в противотуберкулезном диспансере.

В процессе диспансерного наблюдения в противотуберкулезных учреждениях, когда по результатам комплексного динамического обследования локальный туберкулезный процесс не диагностируется, могут наблюдаться следующие события:

- Уменьшение ответной реакции на препарат и переход в течение 1,5 лет в отрицательный результат свидетельствует о том, что ребенок, подросток здоров, был инфицирован, не нуждается в наблюдении у фтизиатра.
- Сохранение или усиление положительной ответной реакции характерно для латентной инфекции. При этом сохраняется высокая вероятность трансформации латентной инфекции в активный процесс.

По клиническим показаниям пробу проводят независимо от срока постановки предшествующей пробы в противотуберкулезных диспансерах, поликлиниках, соматических и инфекционных стационарах. Основными показаниями для проведения пробы как дифференциально-диагностического теста являются:

- уточнение диагноза туберкулеза, оценки его активности и эффективности лечения в комплексе с другими методами;
- дифференциальная диагностика туберкулеза с осложнениями, связанными с вакцинацией BCG, и другими заболеваниями;
- хронические заболевания различных органов и систем при неэффективности традиционных методов лечения при наличии факторов риска по инфицированию *Mycobacterium tuberculosis* и заболеванию туберкулезом (контакт с больным туберкулезом, отсутствие вакцинации против туберкулеза, социальные факторы риска и др.);

Обследование в условиях общей лечебной сети проводится детям, находящимся в следующих группах риска заболевания туберкулезом:

- больные сахарным диабетом, язвенной болезнью, болезнями крови, системными заболеваниями, ВИЧ-инфицированные, больные, получающие гормональную терапию (более месяца);
- больные с хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, субфебрилитетом неясной этиологии;
- дети, не вакцинированные против туберкулеза.


В приютах, центрах временной изоляции правонарушителей, приемниках - распределителях и в других учреждениях детям и подросткам из социальных групп риска, не имеющим медицинской документации, пробу проводят при поступлении в учреждение и далее 2 раза в год в течение 2-х лет, затем ежегодно.

Детям и подросткам из социальных групп риска (включая мигрантов и беженцев), имеющим медицинскую документацию пробу проводят, если после предыдущей пробы прошло более 6 месяцев, с последующей постановкой пробы 1 раз в год при регулярном медицинском наблюдении.

Потребность в препарате ДИАСКИНТЕСТ® исчисляется из расчета две дозы по 0,2 мкг в 0,1 мл на каждого обследуемого. При этом учитывается, что во флаконе содержится 30 доз (3мл), которые используют на обследование 15 человек.

## 5. Приложения

### 5.1. Регистрационное удостоверение на препарат.

	
Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации	Номер ЛСР-006435/08
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития	Дата регистрации: 11.08.2008
<b>РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ</b> лекарственного средства	Дата оформления регистрационного удостоверения 11.08.2008
<b>1. Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение</b>	
ЗАО "Фармацевтическая фирма "ЛЕККО", Россия 601125, Владимирская обл., Петушинский район, поселок Вольгинский	
<b>2. Название лекарственного средства (оригинальное название, если имеется)</b>	ДИАСКИНТЕСТ®
<b>3. Международное непатентованное название или другое (если имеется)</b>	Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении
<b>4. Код АТХ</b>	V01AA20
<b>5. Состав лекарственного средства (действующие/вспомогательные вещества)</b>	
1 доза препарата содержит: рекомбинантный белок CFP10-ESAT6 [продуцируемый генетически модифицированной культурой Escherichia coli BL21 (DE3)/pCFP-ESAT, разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе с рН 7.4-7.5, с консервантом (фенол), содержащий два антигена CFP10 и ESAT6] 0.2 мкг, вспомогательные вещества (натрия фосфорнокислый двузамещенный 2-водный 0.3876 мг, натрия хлорид 0.46 мг, калий фосфорнокислый однозамещенный 0.063 мг, полисорбат 80 0.005 мг, фенол 0.25 мг, вода для инъекций - до 0.1 мл)	
<b>6. Лекарственная форма</b>	
раствор для внутрикожного введения	
<b>7. Форма выпуска</b>	
Дозировка (содержание действующего вещества)	Первичная упаковка, количество доз в упаковке, комплектность упаковки
-	флаконы 3 мл [30 доз] - 1 - N1;
-	флаконы 3 мл [30 доз] - 5 - N1, N2
<b>8. Ограничения использования лекарственного средства</b>	
<i>Условия отпуска</i>	<i>Особенности применения</i>
-	Для лечебно-профилактических и санитарно-профилактических учреждений

**9. Сведения о местах производства лекарственного средства:**

1.	Название, адрес юридического лица, осуществляющего завершающие стадии производства и серийный выпуск лекарственного средства	ЗАО "Фармацевтическая фирма "ЛЕККО", Россия 601125, Владимирская обл., Петушинский район, поселок Вольгинский
	Стадия производства:	Производитель
2.	Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	ЗАО "Фармацевтическая фирма "ЛЕККО", Россия 601125, Владимирская обл., Петушинский район, поселок Вольгинский
	Стадия производства:	Фасовка и (или) упаковка
3.	Название, адрес юридического лица (места фактического производства), осуществляющего одну или несколько стадий производства лекарственного средства	ЗАО "Фармацевтическая фирма "ЛЕККО", Россия 601125, Владимирская обл., Петушинский район, поселок Вольгинский

ЛСР-006435/08-110808

**10. Реквизиты нормативной документации**

Указанное в настоящем регистрационном удостоверении лекарственное средство зарегистрировано в установленном законодательством Российской Федерации порядке. Срок действия регистрационного удостоверения не ограничен при условии сохранения в неизменности всех указанных сведений (за исключением раздела 10). В случае появления каких-либо изменений, юридическое лицо, указанное в разделе 1 настоящего регистрационного удостоверения, должно своевременно представить информацию о таких изменениях в федеральный орган исполнительной власти Российской Федерации, осуществляющий контроль и надзор в сфере обращения лекарственных средств. Действие настоящего регистрационного удостоверения может быть приостановлено, либо настоящее регистрационное удостоверение может быть отозвано в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

Возмещение ущерба, связанного с вредом, нанесенным здоровью человека вследствие применения лекарственных средств и противоправных действий субъектов обращения лекарственных средств, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации

Руководитель



Н.В.Юргель

0002488

## 5.2. Инструкция по применению препарата.

«УТВЕРЖДАЮ»



№ \_\_\_\_\_

### ИНСТРУКЦИЯ по применению ДИАСКИНТЕСТ® Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения.

**ДИАСКИНТЕСТ®** Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT, разведенный в стерильном изотоническом фосфатном буферном растворе, с консервантом (фенол). Содержит два антигена, присутствующие в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующие в вакцинном штамме БЦЖ.

**Регистрационный номер:**

**Состав:** одна доза (0,1 мл) препарата содержит: рекомбинантный белок CFP10-ESAT6 - 0,2 мкг, натрий фосфорнокислый двузамещенный 2-водный, натрия хлорид, калий фосфорнокислый однозамещенный, полисорбат 80, фенол (0,25мг), вода для инъекций - до 0,1 мл.

**Описание:** Бесцветная прозрачная жидкость.

**Фармакологическая группа:** МИБИ - аллерген.

**Код АТХ:** V01AA20

**Иммунологические свойства.** При внутрикожном введении ДИАСКИНТЕСТ® вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией специфическую кожную реакцию, являющуюся проявлением гиперчувствительности замедленного типа. У лиц, вакцинированных БЦЖ и неинфицированных микобактериями туберкулеза, реакция на препарат ДИАСКИНТЕСТ® отсутствует.

**Назначение.** ДИАСКИНТЕСТ® предназначен для постановки внутрикожной пробы с целью:

- диагностики туберкулеза и оценки активности процесса;
- дифференциальной диагностики туберкулеза;
- дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии (гиперчувствительности замедленного типа);
- наблюдения за эффективностью лечения в комплексе с другими методами.

**Способ применения и дозировка.** Препарат вводят строго внутрикожно. Кожную пробу проводят по назначению врача обученная медицинская сестра, имеющая доступ к проведению внутрикожных тестов. Для проведения пробы применяют туберкулиновые шприцы и тонкие короткие иглы с косым срезом. Перед употреблением необходимо проверить дату их выпуска и срок годности.



### 5.3. Лицензия на осуществление деятельности по производству препарата.



## 5.4. Сертификат производства иммунобиологического препарата

СИСТЕМА СЕРТИФИКАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ  
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ  
ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ОРГАН КОНТРОЛЯ МИБП  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ  
МЕДИЦИНСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ  
им. Л. А. ТАРАСЕВИЧА

№ РОСС RU. 0001. ИПОО

**СЕРТИФИКАТ**  
ПРОИЗВОДСТВА  
МЕДИЦИНСКОГО ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

СП № 002685 01897209 Код ОКП

Действителен до 30 сентября 2011 года

Удостоверяется, что производство **ДИАСКИНТЕСТ®**  
**аллергена туберкулезного рекомбинантного** в  
**стандартном разведении,**  
**раствора для внутрикожного введения**

ЛСР-006435/08-110808  
ФСП/ТУ  
выпускаемого ЗАО «Фармацевтическая фирма «Лекко»  
601125, Владимирская обл., Петушинский р-н, пос.  
Вольгинский

соответствует требованиям, установленным нормативной документацией.

Организация-изготовитель обязана обеспечить соответствие реализуемой продукции требованиям нормативных документов, на соответствие которым она была сертифицирована.  
Маркирование продукции знаком соответствия не производится.  
В случае невыполнения условий, лежащих в основе выдачи сертификата, он аннулируется органом, выдавшим сертификат.

Руководитель  
органа сертификации МИБП

*И. В. Медушицкий*



## 6. Источники информации.

1. Brosch, R., Gordon S. V., A. Billault, T. Gamier, K. Eiglmeier, C. Soravito, B. G. Barrel, and S. T. Cole. Use of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics.// *Infect. Immun.*- 1998.- V. 66.- p.2221-2229.
2. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. McGraw-Hill Medical.-2001.-489 p.
3. Harboe, M., T. Oettinger, H. G. Wiker, I. Rosenkrands, P. Andersen. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG.// *Infect. Immun.* -1996.- V. 64.- p. 16-22.
4. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet*. 2006.- V.367/-p. 1328-1334.
5. Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.2005.-V.-24.-p.529-536.
6. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: Areas of Uncertainty and Recommendations for Research. *Ann Intern Med*. 2007.- V.-146.- p.340-354.
7. Skjot, R., Oettinger T., Rosenkrands I., Ravn. P., et al. Comparative evaluation of low-molecular-mass T-cell antigens from *Mycobacterium tuberculosis* identifies members of the ESAT-6 family as immunodominant.// *Infect. Immun.*- 2000.- V 68.- p.214-220.