

Б.Л.Медников

Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции

ЗАО "Мастерфарм", научно-клинический отдел: 119019, Москва, ул. Ленинка, 3, стр. 11

B.L.Mednikov

Use of recombinant allergen (Diaskintest®) for identification of tuberculosis infection

Summary

Findings presented in this article have substantiated the use of Diaskintest® in combination with other methods of diagnosis and differentiated diagnosis of tuberculosis, evaluating activity of the disease and efficiency of treatment and of screening high risk populations.

Key words: Diaskintest®, tuberculosis.

Резюме

Представленные данные обосновывают применение кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в комплексе с другими методами для диагностики туберкулеза, активности процесса, эффективности лечения, дифференциальной диагностики и в качестве скрининг-теста высокого риска развития активного туберкулеза.

Ключевые слова: Диаскинтест®, туберкулез.

Острота проблемы туберкулеза определяет значимость отношения к данному заболеванию, в первую очередь к его диагностике. Одним из направлений совершенствования диагностики туберкулеза является изучение клеточных иммунных ответов на специфические для *Mycobacterium tuberculosis* белки, в частности ESAT-6 (*early secreted antigenic target*), CFP-10 (*culture filtrate protein*). Гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе RDI (*region of difference*) генома, отсутствующем в геноме *Mycobacterium bovis* BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий [1, 2]. В настоящее время используются тесты (*in vitro*), основанные на регистрации в крови индукции гамма-интерферона (IFN- γ) белками ESAT-6, CFP-10 (QuantiFERON-TB) или клеток, продуцирующих IFN- γ , белками ESAT-6, CFP-10, TB7.7 (T-SPOT.TB) с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Результаты применения этих тестов, получивших название IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*), свидетельствуют о высокой их чувствительности и специфичности по сравнению с туберкулиновой пробой [3–6]. Получены данные о безопасности и эффективности внутрикожной пробы с антигеном ESAT-6 у людей [7].

В Российской Федерации разработан препарат Диаскинтест® на базе рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10. При внутрикожном введении препарат вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией местную воспалительную реакцию, свидетельствующую о наличии и выраженности гиперчувствительности замедленного типа именно на специфические для *M. tuberculosis* белки [8, 9].

Целью исследования было представление возможности применения кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в интересах оптимизации идентификации туберкулезной инфекции.

Задачи исследования:

1. Провести анализ методов диагностики туберкулезной инфекции в текущей ситуации.
2. Обосновать применение кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в качестве дополнительного метода для улучшения качества диагностики туберкулеза, оценки активности, динамики процесса и дифференциальной диагностики.
3. Изучить перспективы использования пробы в качестве маркера высокого риска развития активного туберкулеза.

Материалы и методы

Препарат Диаскинтест® представляет собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli*. Лекарственная форма — раствор для внутрикожного введения. Состав: 1 доза (0,1 мл) содержит 0,2 мкг рекомбинантного белка CFP-10-ESAT-6, натрия хлорид, натрий фосфорнокислый 2-замещенный 2-водный, калий фосфорнокислый 1-замещенный, полисорбат 80, фенол, воду для инъекций. Препарат производится фармацевтической фирмой "ЛЕККО" (Россия).

В работе использованы результаты перекрестных сравнительных (с туберкулиновой пробой 2ТЕ ППД-Л) многоцентровых открытых клинических исследований (I–III фазы) с участием 220 и постре-

гистрационных наблюдений – 557 человек. Все обследованные стратифицированы по группам (табл.).

Специфичность пробы исследовалась у лиц с отсутствием отклонений в состоянии здоровья и признаков перенесенного туберкулеза, у больных саркоидозом, пневмонией и у детей с осложнениями на вакцинацию BCG (BCG-оститы). Чувствительность теста определялась у больных туберкулезом легких с активным процессом без осложнений, с иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулеза или сопутствующими заболеваниями (СПИД), внелегочным туберкулезом, у пациентов в период разрешения процесса и завершения инволюции туберкулезных изменений в легких.

В качестве суррогата "латентного туберкулеза с высоким риском развития активного процесса" выбраны дети с первичным туберкулезным комплексом, с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, получающие лечение. Обследованы дети и подростки 0-й (уточнение характера туберкулиновой чувствительности) и 6-й (повышенный риск заболевания туберкулезом) групп диспансерного наб-

людения [10], не получавшие противотуберкулезные препараты до постановки пробы с препаратом Диа-скинтест®.

Техника проведения пробы была такой же, как при пробе Манту (2ТЕ ППД-Л). Результат оценивали через 72 ч с момента ее проведения путем измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. Ответная реакция считалась отрицательной при отсутствии инфильтрата, положительной – при наличии инфильтрата. Гиперемия без инфильтрата при отсутствии явно положительной динамики в течение 72 ч оценивалась как сомнительная реакция [11].

При анализе данных использовались: точные доверительные интервалы (ДИ) доли (биномиальное распределение), ДИ для разницы долей, непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений [12], эконометрическое моделирование [13].

Результаты и обсуждение

Анализ методов идентификации туберкулезной инфекции

Взаимоотношения между методами диагностики туберкулезной инфекции и реальным наличием или отсутствием туберкулеза выясняются с помощью изучения их чувствительности и специфичности, степени доступности, стоимости [14]. В частности, эффективность микроскопии мазка мокроты определяется уровнем профессиональной оценки клинической вероятности болезни до назначения исследований.

Возрастание доступности метода [10] обычно приводит к снижению избирательного подхода к его назначению, при этом затраты становятся весьма значительными [15]. Метод культивирования возбудителя имеет конкретную целесообразность – получение сведений об устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам, дифференциальная диагностика туберкулеза легких с другими заболеваниями, идентификация *M. tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий. Молекулярно-биологические методы (ДНК-гибридизация, изотермальная амплификация, лигазная цепная реакция, полимеразная цепная реакция, метод прямого ДНК-фингер-принтинга) требуют дальнейших доказательств клинической эффективности и экономической целесообразности [16].

В Российской Федерации в качестве ежегодного скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков, которые в подавляющем большинстве вакцинированы и ревакцинированы BCG, используется внутрикожная проба Манту с туберкулином 2ТЕ ППД-Л. Считается, что такое обследование оправдано распространенностью туберкулеза среди населения РФ. Для туберкулинового теста характерна относительно высокая чувствительность и весьма низкая специфичность. С помощью туберкулинового теста должным образом дифференцировать

Таблица
Характеристика обследованных лиц

Группы	n
Здоровые	
взрослые, возраст 18–55 лет	20
Больные туберкулезом легких (остро текущий процесс без осложнений)	
взрослые	102
дети и подростки	75
Больные с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса и / или сопутствующими заболеваниями (СПИД)	
взрослые	26
Больные внелегочным туберкулезом (активный процесс)	
взрослые	30
Больные туберкулезом легких (период разрешения процесса)	
взрослые	44
дети и подростки	48
Пациенты без признаков активности туберкулезного процесса в период завершения инволюции туберкулезных изменений в легких	
взрослые	13
подростки и дети	12
Больные с первичным туберкулезным комплексом, с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов	
дети	29
Больные неспецифическими заболеваниями органов дыхания	
взрослые	26
подростки и дети	12
Больные с BCG-оститами	
дети	20
Пациенты, состоящие на учете в противотуберкулезных учреждениях в соответствии с приказом МЗ РФ от 21.03.03 № 109 (0-я и 6-я группы)	
подростки и дети	320

активный процесс, вакцинацию BCG, латентную инфекцию, перенесенный туберкулез, перекрестную сенсибилизацию другими микобактериями невозможно. Интерпретация результатов пробы обычно сопровождается принятием недостаточно обоснованных решений в отношении проведения дополнительного обследования и превентивной терапии. Существующая неопределенность негативно влияет на качество жизни детей, подростков, родителей и "готовность населения" к постановке туберкулиновых проб.

Данные о количестве детей и подростков, направляемых ежегодно к фтизиатру, для уточнения характера туберкулиновой пробы варьируются в различных регионах РФ в широком диапазоне. В связи с этим в исследовании использованы ориентировочные ежегодные средние значения. В частности, на консультацию к фтизиатру для уточнения характера туберкулиновой чувствительности направляются 10 %, не ставятся на учет после дополнительного обследования — 6,64 %, состоят на учете в противотуберкулезных учреждениях — 3,36 % от общего количества детей и подростков, которым ежегодно проводится проба Манту с туберкулином (2ТЕ ППД-Л). В соответствии с этим составлена модель общих затрат, связанных со скринингом, обследованием и диспансерным наблюдением. Так как тарифы в субъектах РФ отличаются по составу, структуре, правилам индексации, факторам дифференциации, в исследовании использованы минимальные цены тарифов.

Модель общих затрат (Cost Tt) представлена следующим образом:

$$n \times [\text{Cost } T_1 + \text{Cost } T_2 \times (k_1 - k_2 - k_3) + \text{Cost } T_3 \times k_2 + \text{Cost } T_4 \times k_3],$$

где

Cost T_1 — стоимость туберкулина 0,2 мл, туберкулинового шприца, постановки и чтения результатов пробы у 1 обследуемого;

Cost T_2 — стоимость обследования пациента, направленного на консультацию к фтизиатру для уточнения характера туберкулиновой пробы и не взятого на учет в противотуберкулезных учреждениях;

Cost T_3 — стоимость диспансерного наблюдения 1 пациента 0-й группы;

Cost T_4 — стоимость диспансерного наблюдения 1 пациента 6-й группы.

n — количество детей и подростков, обследуемых при скрининге;

k_1 — доля лиц, направленных на консультацию к фтизиатру для уточнения оценки и характера туберкулиновой пробы;

k_2 — доля лиц, включенных в 0-ю группу диспансерного наблюдения для уточнения характера туберкулиновой пробы;

k_3 — доля лиц, включенных в 6-ю группу диспансерного наблюдения.

Расчеты показали, что в год на туберкулинодиагностику, дальнейшее обследование и диспансерное наблюдение, расходуется ориентировочно > 2 млрд р.

Использование кожной пробы с препаратом Диаскинтест® для улучшения качества диагностики туберкулеза, оценки активности, динамики процесса и дифференциальной диагностики

Изучение специфичности пробы показало, что Диаскинтест® не вызывает ответной кожной реакции у здоровых добровольцев, у больных пневмонией, саркоидозом, BCG-оститами. У больных туберкулезом легких (остро текущий процесс без осложнений), с первичным туберкулезным комплексом, туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов ответная реакция на Диаскинтест® была положительной и более выраженной, чем на туберкулин ($p < 0,05$). ДИ чувствительности пробы у этих больных составляет от 98 до 100 % ($p < 0,05$). При этом избыточно сильные реакции (инфильтрат > 15 мм, а также везикуло-неротические изменения, лимфангоит, лимфаденит независимо от размеров инфильтрата) могут наблюдаться в ДИ от 2 до 14 % ($p < 0,05$). У больных туберкулезом легких в процессе лечения ответная реакция на Диаскинтест® оставалась положительной, но менее выраженной ($p < 0,05$) по сравнению с результатами, полученными вначале лечения и туберкулиновой пробы. Из 25 пациентов с завершённым туберкулезным процессом у 12 результат был отрицательным, у 13 — положительным, при этом туберкулиновая проба оставалась положительной у всех пациентов.

При внелегочном туберкулезе ДИ вероятности положительного ответа составляет от 66 до 94 % ($p < 0,05$). По-видимому, существующие трудности в доказательности диагноза внелегочного туберкулеза и его активности оказывают влияние на интерпретацию результатов пробы. Из 26 обследованных больных туберкулезом (казеозная пневмония — у 2, диссеминированный процесс — у 4, туберкулез легких и ВИЧ-инфекция — у 20) отмечены следующие результаты: у 6 больных с тяжелым течением туберкулеза проба с препаратом оказалась отрицательной, при стабилизации процесса она стала положительной у 3, сомнительной — у 2 и оставалась отрицательной у 1 больного. Из 20 больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией отрицательный результат наблюдался у 10 пациентов с наиболее выраженными изменениями в иммунной системе, у 8 — был положительным и у 2 — сомнительным.

Установленные отношения между чувствительностью и специфичностью кожной пробы с препаратом Диаскинтест® позволяют рекомендовать ее применение в комплексной диагностике туберкулеза, дифференциальной диагностике с гиперчувствительностью замедленного типа, связанной с вакцинацией BCG, а также с другими заболеваниями. Трудности могут возникать при дифференциальной диагностике *Mycobacterium kansasii* и *Mycobacterium marinum*, имеющих также белки ESAT-6, CFP-10. Но так как эти инфекции весьма редки, вероятность ложноположительного результата пробы сведена к минимуму. Кожную пробу с препаратом Диаскинтест® целесообразно также использовать в качестве дополнительного критерия в оценке динамики болезни. Результаты пробы у пациентов в период за-

вершения туберкулезного процесса могут отражать вероятность как благоприятного исхода (отсутствие реакции), так и продолжающегося процесса или риска рецидива болезни (при сохраняющейся положительной пробе).

Выраженность клеточно-опосредованной реакции при туберкулезе обычно ассоциируется с определенными вариантами течения туберкулезного процесса и состоянием иммунной системы. Полученные данные свидетельствуют о том, что проба может быть ложноотрицательной при иммунопатологических состояниях, модифицирующих специфическое воспаление. Однако с учетом встречаемости этих событий, прогностическая ценность отрицательного результата пробы остается высокой.

При явной клинической целесообразности применения пробы при обследовании больных ее влияние на общую стоимость болезни зависит от конкретной ситуации. Стоимость может, как снижаться, так и оправданно увеличиваться за счет затрат на дополнительную единицу эффекта от получаемой информации.

Использование кожной пробы с препаратом Диаскинтест® для скрининга туберкулезной инфекции

Среди различных вариантов течения туберкулезного процесса, которые обусловлены сложными "взаимоотношениями" возбудителя и организма человека, наибольшая неопределенность событий характерна для "латентной туберкулезной инфекции". Ее диагностика в текущей ситуации основана на формализованной оценке результатов туберкулиновой пробы. Условно различают высокую и низкую степень риска трансформации латентно протекающего туберкулеза в активный процесс [7]. В отсутствие эталонного метода диагностики "латентного туберкулеза" выявление с помощью пробы с препаратом Диаскинтест® лиц с высоким риском развития активного процесса считалось возможным, по аналогии с ее результатами у больных с первичным туберкулезным комплексом, туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ДИ чувствительности пробы — 98–100 %; $p < 0,05$). Среди детей и подростков, находящихся в 0-й группе диспансерного наблюдения для уточнения характера туберкулиновой чувствительности, высокий риск развития активного процесса составил 9,5 % (положительный ответ на пробу с препаратом Диаскинтест®), требовал уточнения в 2,9 % наблюдений (сомнительный результат пробы). Среди обследованных 6-й группы — 14,9 % и 2,3 % соответственно.

Применение пробы с препаратом Диаскинтест® для скрининга туберкулезной инфекции изучалось с помощью эконометрического моделирования. Модель замещала реальную ситуацию в строго определенном смысле — влияние пробы на клинико-экономические характеристики в вероятной ситуации. Рассмотрены 2 варианта:

1. Использование пробы в качестве одного из дополнительных методов идентификации туберку-

лезной инфекции, уточняющих результаты туберкулинового теста.

2. Проба с препаратом Диаскинтест® заменяет туберкулиновый тест при массовом обследовании детей и подростков.

Первый вариант. Тактика последовательного применения нескольких тестов требует соблюдения определенных положений [14]. Считается, что она предпочтительна в клинических ситуациях, не требующих быстрой оценки состояния обследуемого. Вначале целесообразно использовать тест с большей специфичностью. Применение IGRA в качестве уточняющих тестов результатов туберкулиновой пробы объясняется их высокой стоимостью и ограниченной доступностью (потребность в оснащенной лаборатории, требования к обработке крови с целью поддержания жизнеспособности клеток, внутривенные манипуляции при заборе крови). Весьма важным условием "последовательного подхода" является высокая вероятность завершения дальнейшего обследования и наблюдения при отрицательном результате уточняющего теста, а при положительном — необходимость его использования для комплексной оценки дальнейших действий и событий.

Так как проба с препаратом Диаскинтест® высокоспецифична и доступна для применения, основное внимание уделено анализу затрат (Cost TDt), связанных с использованием пробы в качестве уточняющего теста результатов скрининга с туберкулином:

$$n \times [\text{Cost } T_1 + \text{Cost } D_1 \times (k_1 - k_4 - k_5) + \text{Cost } D_2 \times k_4 + \text{Cost } D_3 \times k_5],$$

где

Cost T_1 — стоимость туберкулина 0,2 мл, туберкулинового шприца, постановки и чтения результатов пробы у 1 обследуемого;

Cost D_1 — стоимость препарата Диаскинтест® 0,2 мл и обследования 1 пациента, направленного на консультацию к фтизиатру для уточнения характера туберкулиновой пробы и не взятого на учет в противотуберкулезных учреждениях;

Cost D_2 — стоимость диспансерного наблюдения 1 пациента с сомнительным результатом пробы с препаратом Диаскинтест®;

Cost D_3 — стоимость диспансерного наблюдения 1 пациента с положительным результатом пробы с препаратом Диаскинтест®.

n — количество детей и подростков, обследуемых при скрининге;

k_1 — доля лиц, направленных на консультацию к фтизиатру для уточнения оценки и характера туберкулиновой пробы;

k_4 — доля лиц, включенных в группу диспансерного наблюдения с сомнительным результатом пробы с препаратом Диаскинтест®;

k_5 — доля лиц, включенных в группу диспансерного наблюдения по результатам положительной пробы с препаратом Диаскинтест®.

Проведенный анализ показал, что улучшение качества идентификации туберкулезной инфекции при данном варианте применения пробы с препаратом

Диаскинтест® достигается при тех же затратах, как и при использовании только туберкулиновой пробы.

Второй вариант. Выявляемая кожной пробой с препаратом Диаскинтест® гиперчувствительность замедленного типа на специфические для возбудителя белки при скрининге является 1-м этапом идентификации туберкулезной инфекции. При дальнейшем обследовании наиболее вероятными событиями являются: верифицированный активный туберкулезный процесс определенной локализации и туберкулезная инфекция при отсутствии клинических проявлений. При этом положительный результат пробы, когда локализация процесса не установлена, целесообразно рассматривать как маркер высокого риска развития активного процесса. Сомнительный результат требует обследования на туберкулез и уточнения в дальнейшем характера чувствительности к препарату. По мере внедрения в практику пробы с препаратом Диаскинтест® в качестве скрининг-теста вероятное количество детей и подростков, направляемых в противотуберкулезные учреждения, будет уточняться. При этом очевидно, что полезность затрат на проведение такого скрининга значительно возрастет по сравнению с текущей ситуацией.

Заключение

Считается, что современный тест для идентификации туберкулезной инфекции должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью, быть ускоренным, относительно недорогим, однозначным, стабильным, пригодным для широкомасштабного производства, требовать минимального лабораторного обеспечения и обучения персонала. Проведенные исследования показали, что кожная проба с препаратом Диаскинтест® вполне соответствует этим требованиям. Рассмотренные модели эффективности и экономической целесообразности применения пробы предусматривают возможность их совершенствования и уточнения при получении дополнительных данных.

Представленная информация призвана способствовать использованию кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в реальной практике при обследовании больных для установления диагноза туберкулеза, наблюдения за динамикой процесса, дифференциальной диагностики, а также в качестве скрининг-теста выявления активного туберкулеза и высокого риска его развития.

Литература

1. *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; 146: 340–354.
2. *Skit R., Oettinger T., Rosenkrands L. et al.* Comparative evaluation of low-molecular-mass T-cell antigens from *Mycobacterium tuberculosis* identifies members of the ESAT-6 family as immunodominant. *Infect. and Immun.* 2000; 68: 214–220.
3. *Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R.* Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in German. *Chest* 2007; 131: 1424–1434.
4. *Ferrara G., Losi M., D'Amico R. et al.* Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367: 1328–1334.
5. *Kowada A., Takahashi O., Shimbo T. et al.* Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan. *Mol. Diagn. Ther.* 2008; 12: 235–252.
6. *Meier T., Eulenbruch H.P., Wrighton-Smith P. et al.* 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; 24: 529–536.
7. *Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al.* Double-blind randomized Phase I study comparing rESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberculosis* 2008; 88: 249–261.
8. Инструкция по применению Диаскинтест®. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения. Утв. глав. сан. врачом 19.06.08 № 01-11/99-08, М.; 2008.
9. *Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др.* Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест для диагностики туберкулеза. *Пробл. туб.* 2009; 2: 1–8.
10. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 №109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". М.; 2003.
11. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.09 № 855 "О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109". М.; 2009.
12. *Glantz S.A.* Primer of biostatistics. McGraw-Hill Medical; New York: 2001.
13. *Айвазян С.А., Мхитарян В.С.* Прикладная статистика и основы эконометрики. М.; 1988.
14. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: 1998.
15. *Медников Б.Л.* Пути оптимизации лекарственной терапии туберкулеза легких. М.; 2006.
16. *Литвинов В.И., Мороз А.М. (ред.).* Лабораторная диагностика туберкулеза (опыт работы Моск. науч.-практ. центра борьбы с туберкулезом Комитета здравоохранения г. Москвы). М.; 2001.

Сведения об авторе

Медников Борис Львович – д. м. н., проф., директор ЗАО "Мастер-фарм" по научным и клиническим исследованиям; тел.: (495) 781-10-91; e-mail: nauka@masterpharm.ru

Поступила 04.06.10
© Медников Б.Л., 2010
УДК 616-002.5-07



НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Диаскинтест®



Высоко чувствителен

Положительная проба наблюдается 98-100% у больных активным туберкулезом с неосложненным течением и у лиц с высоким риском развития активного туберкулеза

Высоко специфичен

Специфичность теста находится в доверительном интервале от 90 до 100% при достоверности 95%

Препарат не вызывает реакции связанной с вакцинацией БЦЖ

www.diaskintest.ru

* Клинические исследования 3 фазы (2008 год, Московский городской научно-применительный центр борьбы с туберкулезом, Департамент здравоохранения г. Москвы, Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Санкт-Петербургский НИИ фтизиатрии и пульмонологии)

ОАО «Фармстандарт» 141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Лихачевский проезд, д. 5 «Б»
телефон: (495) 970 00 30, факс (495) 970 00-32 e-mail: info@pharmstd.ru, www.pharmstd.ru