

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ХЕМОКИНА CXCL-10 (IP-10) У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Авербах М.М. (мл.), Панова Л.В., Губкина М.Ф.

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Резюме. Хемокин CXCL-10 (IP-10) является одним из дополнительных гуморальных маркеров, применяемых наряду с определением антиген-индуцированного IFN γ для диагностики латентной туберкулезной инфекции человека. Динамика изменения IP-10 и его прогностическое значение в процессе лечения различных форм туберкулеза, особенно детско-подросткового возраста, является малоизученной проблемой. В настоящем исследовании выявлено увеличение спонтанной и антиген-индуцируемой продукции IP-10 у детей и подростков, больных туберкулезом, по сравнению с латентной формой туберкулеза с последующим ее значительным снижением в случаях успешной противотуберкулезной химиотерапии. При деструктивных формах туберкулеза, имеющих торпидное и прогрессирующее течение, подобная динамика отсутствовала.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, хемокины

DYNAMIC CHANGES OF CHEMOKINE CXCL-10 (IP-10) IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIFFERENT FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Averbakh M.M. (Jr), Panova L.V., Gubkina M.F.

Central Research Institute for Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

Abstract. CXCL10 (IP-10) chemokine is one of additional humoral markers applied along with determination of antigen-induced IFN γ for diagnosis of latent tuberculosis infection in humans. Dynamics of the IP-10 changes and its prognostic value in planning treatment for various forms of tuberculosis is a scarcely studied problem, especially, in children and adolescents. Present study has revealed an increase in spontaneous

Адрес для переписки:

*Авербах Михаил Михайлович (мл.)
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»
107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-72.
Факс: 8 (499) 785-91-08.
E-mail: amm50@mail.ru*

Address for correspondence:

*Averbakh Mikhail M. (Jr.)
Central Research Institute for Tuberculosis
107564, Russian Federation, Moscow, Yausa Allee, 2.
Phone: 7 (499) 785-90-72.
Fax: 7 (499) 785-91-08.
E-mail: amm50@mail.ru*

Образец цитирования:

*М.М. Авербах (мл.), Л.В. Панова, М.Ф. Губкина,
«Динамические изменения хемокина CXCL-10 (IP-10)
у детей и подростков, больных различными формами
туберкулеза органов дыхания» // Медицинская
иммунология, 2016. Т. 18, № 3. С. 279-286.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-279-286*

© Авербах М.М. и соавт., 2016

For citation:

*M.M. Averbakh (Jr), L.V. Panova, M.F. Gubkina, "Dynamic
changes of chemokine CXCL-10 (IP-10) in children and
adolescents with different forms of pulmonary tuberculosis",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2016, Vol. 18, no. 3, pp. 279-286.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-279-286*

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-279-286>

and antigen-induced IP-10 production in children and adolescents with overt tuberculosis, when compared with latent course of tuberculosis, followed by its significant reduction in cases of successful chemotherapy of tuberculosis. Such dynamics was not evident in destructive forms of tuberculosis manifesting as torpid and progressive infection.

Keywords: tuberculosis, children, adolescents, chemokines

Введение

Интерферон-гамма индуцибельный протеин 10 (IP-10), или CXCL10, является членом семейства СХС α -хемокинов, которые стимулируют миграцию и адгезию активированных Th1-клеток посредством связывания с CXCR3 рецептором [4]. IP-10 секретируется непосредственно макрофагальными клетками, инфицированными вирусами и бактериями, и еще в большей степени после того, как Т-клетки распознают специфические пептиды на поверхности антиген-презентирующих клеток. Секреция IP-10 усиливается Т-клеточным IFN γ и многочисленными провоспалительными цитокинами IL-2, IFN α , IFN β , IL-27, IL-17, IL-23, вырабатываемыми аутокринно антиген-презентирующими клетками TNF α и IL-1 β [5]. Ruhwald M. и соавт. (2007) скринировали с помощью метода мультиплексного исследования различные наборы цитокинов и хемокинов в супернатантах крови больных туберкулезом, полученных в результате постановки квантиферонового теста (QFT-IT), и выявили высокую концентрацию IP-10 по сравнению с контрольной группой [9]. В последующих исследованиях на взрослом контингенте больных туберкулезом, в группах контактирующих с больными, и одновозрастном контроле было подтверждено, что IP-10 специфически достоверно выше индуцируется у больных туберкулезом и дает сравнимые результаты с QFT-IT тестом [11].

В нескольких работах проведено изучение диагностической ценности IP-10 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет в странах с высокой и низкой заболеваемостью туберкулезом. Для определения антиген-стимулированной продукции хемокина использовали метод мультиплексного анализа в сравнении с определением IFN γ в QFT-IT тесте. Было показано, что у детей и подростков, так же как и у взрослых, спонтанная продукция IP-10 была выше у детей с латентным и активным туберкулезом по сравнению с группой здоровых, и антиген-стимулированный синтез давал более стабильные результаты по сравнению с продукцией IFN γ . Также не выявлено возрастных различий в продукции IP-10 [2, 8, 13]. В исследовании M. Ruhwald и соавт. (2008) на взрос-

лом контингенте была определена точка cut-off для антиген-стимулированного синтеза IP-10 в 673 пг/мл, при превышении которой реакция считалась диагностически положительной [10]. J. Lighter и соавт. (2009) определили аналогичный показатель для детей и подростков, который составил 732 пг/мл [8]. Авторами было показано, что уровень IP-10 в плазме был выше у больных активным туберкулезом, чем в группе латентного туберкулеза. Антиген-стимулированный синтез, наоборот, был выше в группе латентного туберкулеза.

Исследования, посвященные изменению динамики содержания IP-10 в сыворотке и супернатанте культур крови, единичные. Так, Hong J.Y. и соавт. (2014) [7] изучали показатели хемокина у 32-х взрослых, больных легочным туберкулезом, до и после 2-х месяцев специфического лечения. Авторами показано, что исходный сывороточный уровень IP-10 коррелировал со степенью обнаружения МБТ в мазке мокроты. При 0-1 степени средний показатель составил 132,5 пг/мл, а при 2-4 степени – 299,2 пг/мл. Исследованных больных на основании выраженности клинических признаков разделили на группы низкого и среднего/тяжелого риска течения заболевания. Исходный сывороточный уровень IP-10 групп не отличался, но в группе низкого риска достоверно снижался в процессе лечения, а в группе среднего/тяжелого риска оставался без изменений. Аналогичные тенденции в изменении содержания хемокина в процессе лечения показаны при изучении антиген-стимулированного синтеза в суточной культуре крови, где в качестве антигенов использовалась QFT-IT система [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики спонтанной и антиген-стимулированной продукции IP-10 в культуре крови у детей и подростков, больных деструктивными формами туберкулеза и ограниченными процессами (ТВГЛУ, очаговый туберкулез).

Материалы и методы

Проведено когортное проспективное исследование, в которое было включено 67 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет с различ-

ными формами туберкулеза легких. В группу с деструктивными процессами вошел 41 больной (средний возраст $14,2 \pm 0,7$) со следующими формами: инфильтративный туберкулез с распадом – 21; кавернозный туберкулез – 4; фиброзно-кавернозный туберкулез – 8; диссеминированный туберкулез с распадом – 5; казеозная пневмония – 3. Из 41 больного 18 человек были активными бактериовыделителями (43,9%), у которых микобактерии туберкулеза определялись методами микроскопии, посева на Vastec-960 и ПЦР. Группу с ограниченными туберкулезными процессами (ТВГЛУ, очаговый туберкулез) составил 21 больной (средний возраст $8,3 \pm 0,9$ лет) со следующими формами: очаговый туберкулез – 11; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с очагами отсева и частичной кальцинации – 10. Группу латентного туберкулеза составили 5 человек (средний возраст $10,6 \pm 0,4$). Группа латентного туберкулеза сформирована после получения результатов обследования детей, направленных на консультацию к фтизиатру с положительной реакцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л после проведения массовой туберкулинодиагностики. Отмечались следующие изменения характера туберкулиновой чувствительности: гиперергическая реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 2 чел., «вираж» туберкулиновых реакций – 2 чел., усиление туберкулиновой чувствительности – 1 чел. У всех детей из этой группы отсутствовали клинические признаки заболевания, реакция на кожную пробу с Диаскинтестом была положительной, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки патологии в легких и внутригрудных лимфатических узлах не выявлено (здоровые инфицированные МБТ из групп риска по заболеванию туберкулезом).

У перечисленных групп больных были получены показатели спонтанной и антиген-стимулированной продукции IP-10 в культуре крови до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии. Мы проследили динамику продукции IP-10 у 14 больных с деструктивным туберкулезом через 1,2 и 3 месяца лечения и у 14 больных очаговыми формами туберкулеза через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Динамику туберкулезного процесса у больных с деструктивными процессами определяли как: положительную, торпидное течение и прогрессирующее течение. Положительная динамика (7 человек) – исчезновение признаков туберкулезной интоксикации к 3 месяцам химиотерапии,

прекращение бактериовыделения – к 3 мес., закрытие полостей распада легочной ткани через 6-9 мес. химиотерапии. Торпидное течение (4 человека) – исчезновение признаков туберкулезной интоксикации к 6 мес. химиотерапии, прекращение бактериовыделения к 6 мес., закрытие полостей распада легочной ткани к 12 мес. химиотерапии или сохранение каверн. Прогрессирующее течение (4 человека) – нарастание симптомов интоксикации, сохранение бактериовыделения, увеличение объема поражения легочной ткани туберкулезным процессом на фоне химиотерапии.

Продукцию IP-10 изучали в культивируемой крови, для чего 1 мл гепаринизированной цельной крови больных смешивали с 1 мл без сывороточной культуральной среды RPMI 1640, содержащей антибиотика и 10 mM HEPES. Антиген-стимулированный синтез IP-10 изучали после добавления 20 мкг/мл ППД или 1 мкг/мл ESAT 6/CFP 10. Образцы супернатантов собирали через 18-22 часов культивирования. Для определения IP-10 использовали набор Duo-Set Human иммуноферментного анализа R@D (Великобритания). Результаты обрабатывали статистически с помощью Microsoft Excel.

Результаты

Изучение спонтанной и антиген-стимулированной (ППД 20 мкг/мл, ESAT6/CFP10 1 мкг/мл) продукции IP-10 до начала специфической противотуберкулезной химиотерапии показало, что выработка этого хемокина в группах больных туберкулезом была достоверно выше по сравнению с группой латентного туберкулеза. Продукция IP-10 в культуре крови после стимуляции ESAT6/CFP10 (1 мкг/мл) в группе ТВГЛУ/очагового туберкулеза была в 3,7 и 1,9 раза выше, чем в группах латентного и деструктивного туберкулеза (табл. 1, рис. 1).

Изучение спонтанной и антиген-стимулированной продукции IP-10 не выявило достоверного падения показателей к 3-м месяцам наблюдения в группе больных деструктивным туберкулезом (рис. 2, табл. 2). В группе ТВГЛУ/очагового туберкулеза достоверное снижение этих показателей отмечено к 6 месяцам наблюдения (рис. 3, табл. 2).

Поскольку группа больных деструктивным туберкулезом является неоднородной в плане характера течения туберкулезного процесса, мы изучили динамику продукции хемокина при

ТАБЛИЦА 1. СПОНТАННАЯ И АНТИГЕН-СТИМУЛИРОВАННАЯ ПРОДУКЦИЯ ХЕМОКИНА IP-10 В КУЛЬТУРЕ КРОВИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ (в пг/мл)

Клинические формы	Спонтанная	ПГД 20 мкг/мл	ESAT6/CFP10 1 мкг/мл
Деструктивный ТБ (n = 41)	677,0±102,2*	1151,5±131,3**	1335,5±124,0**
ТВГЛУ/Очаговый ТБ (n = 22)	1092,8±247,2*	1589,9±246,0***	2583,7±243,9***§
Латентный ТБ (n = 5)	123,1±69,4	620,5±138,0	697,5±262,4

Примечание. * – $p \leq 0,001$ по сравнению с группой латентного ТБ;
** – $p \leq 0,05$ по сравнению с продукцией в группе латентного туберкулеза;
§ – $p \leq 0,01$ по сравнению с продукцией в группе деструктивного туберкулеза;
*** – $p \leq 0,01$ по сравнению с продукцией в группе латентного туберкулеза.

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА СПОНТАННОЙ И АНТИГЕН-СТИМУЛИРОВАННОЙ ПРОДУКЦИИ ХЕМОКИНА IP-10 В КУЛЬТУРЕ КРОВИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (в пг/мл)

Деструктивный ТБ (n = 15)	0 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
Спонтанная	813,1±195,8	390,8±177,1	642,9±221,5	395,0±97,8
ПГД 20 мкг/мл	1121,5±190,7	916,1±157,5	882,8±256,7	689,6±213,4
ТВГЛУ / Очаговый ТБ (n = 14)	0 мес.	3 мес.	6 мес.	
Спонтанная	1454,9±324,5	451,8±93,4*	403,7±122,6*	
ПГД 20 мкг/мл	1983,8±277,2	911,1±147,6*	469,0±43,9 **	

Примечание. * – $p \leq 0,01$ по сравнению со сроком 0 мес.;
** – $p \leq 0,0001$ по сравнению со сроком 0 мес.

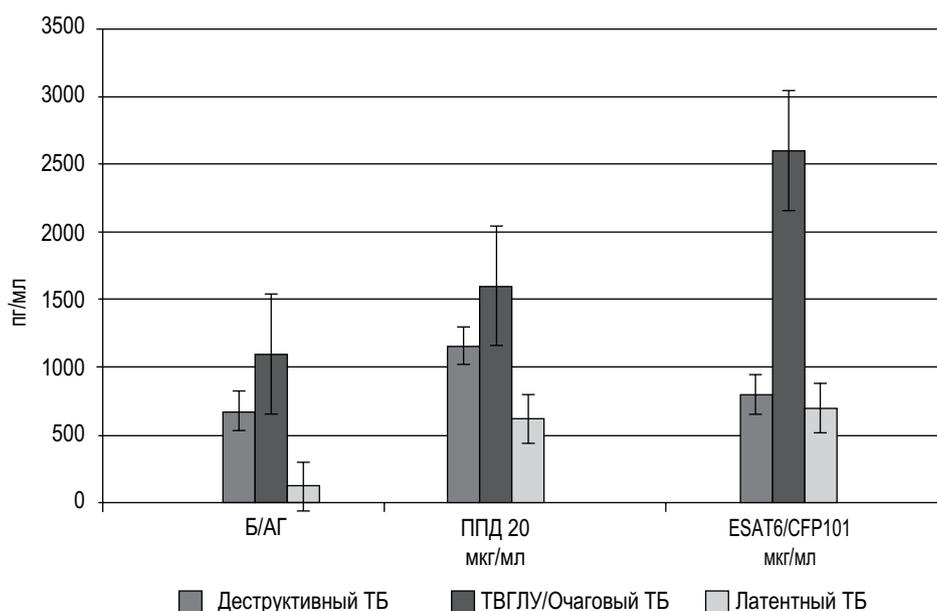


Рисунок 1. Спонтанная и антиген-стимулированная продукция IP-10 (в пг/мл) до начала специфической химиотерапии

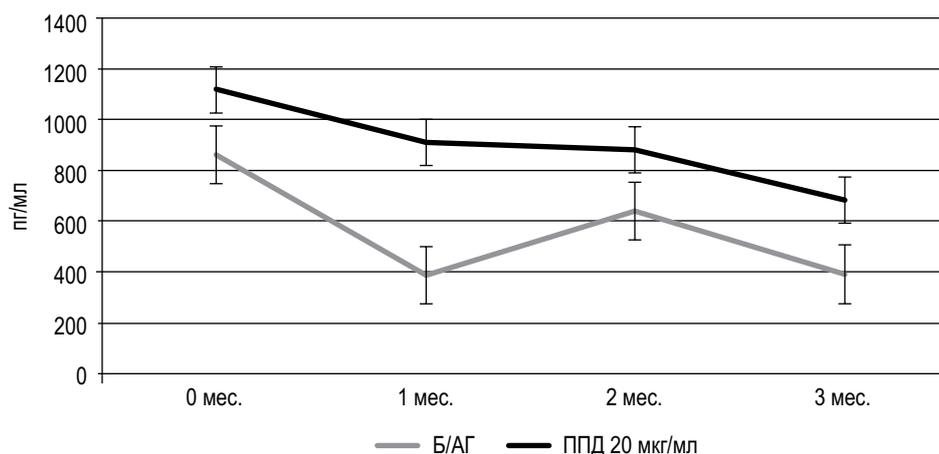


Рисунок 2. Динамика спонтанной и ППД-стимулированной продукции IP-10 (в пг/мл) в группе больных деструктивным туберкулезом

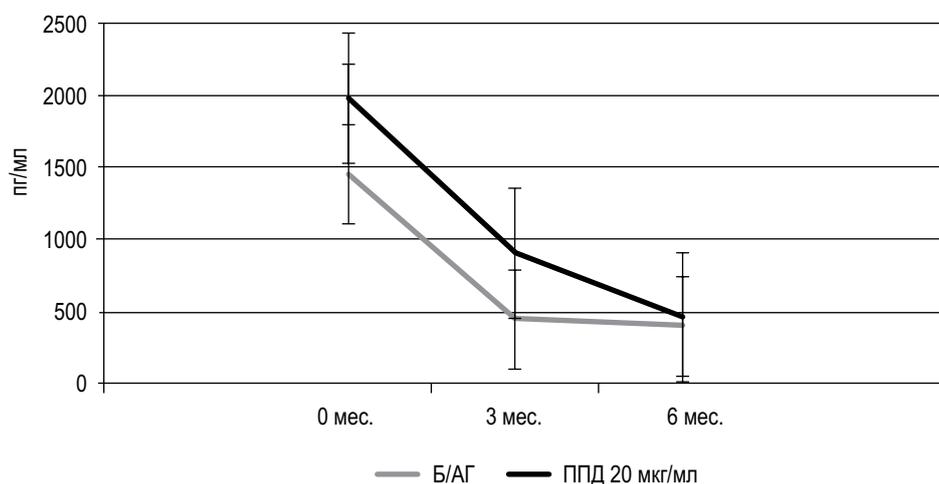


Рисунок 3. Динамика спонтанной и ППД-стимулированной продукции IP-10 (в пг/мл) в группе больных ТВГЛУ/очаговым туберкулезом

положительном ($n = 8$) и торпидном/прогрессирующем ($n = 6$) течении туберкулеза. При положительном характере течения наблюдалось достоверное падение показателя спонтанной продукции IP-10 уже к 1-му месяцу наблюдения ($981,5 \pm 167,4$ и $206,1 \pm 111,5$ соответственно, $p \leq 0,001$) и показатель достоверно не изменялся к 3-му месяцу наблюдения ($309,8 \pm 177,7$). В подгруппе торпидного/прогрессирующего течения положительная динамика этого показателя отсутствовала (0 мес. – $430,5 \pm 213,5$; 1 мес. – $510,2 \pm 297,1$ и 3 мес. – $466,7 \pm 130,7$). Динамики достоверных изменений продукции IP-10 при антиген-стимулированном синтезе (ППД

20 мкг/мл) в этих подгруппах не выявлено (рис. 4 и 5 соответственно).

Обсуждение

Нами получено достоверное увеличение спонтанной и антиген-стимулированной (20 мкг/мл ППД и 1 мкг/мл ESAT 6/CFP 10) продукции IP-10 у больных детей и подростков с различными формами легочного туберкулеза по сравнению с группой латентного туберкулеза, что находится в соответствии с результатами исследований других авторов, проведенных на контингентах взрослой и детско-подростковой группы [8, 10]. Ruhwald M. и соавт. (2012) в обзорном исследовании анализируют данные о диагностической

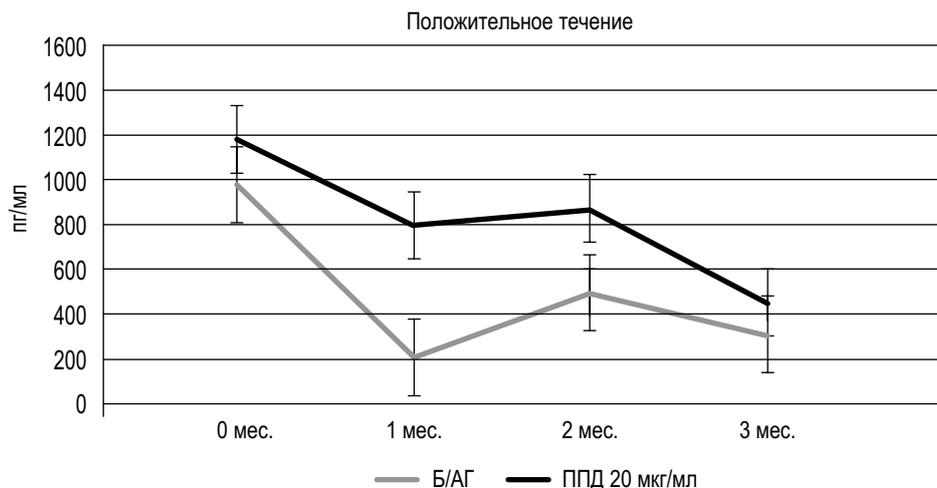


Рисунок 4. Динамика спонтанной и ППД-стимулированной продукции IP-10 (в пг/мл) в группе больных деструктивным туберкулезом

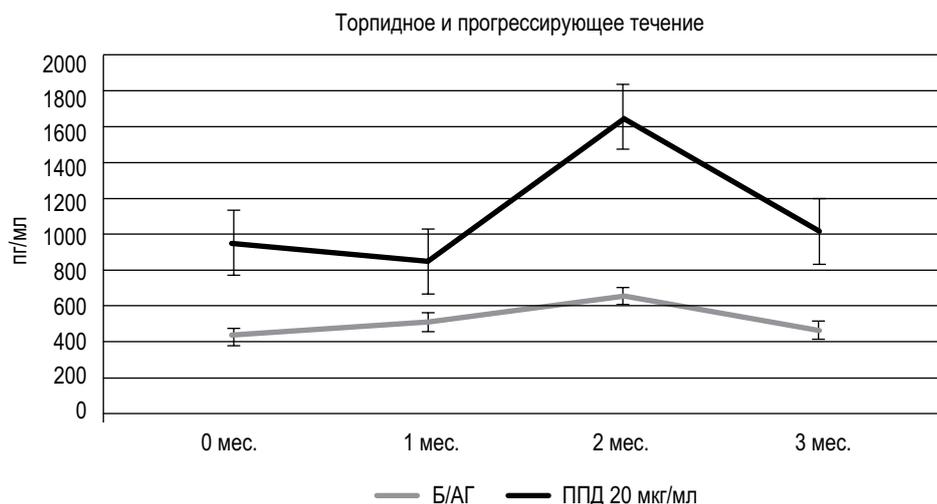


Рисунок 5. Динамика спонтанной и ППД-стимулированной продукции IP-10 (в пг/мл) в группе больных деструктивным туберкулезом

ценности продукции IP-10 у детей возраста 1-17 лет в странах высоко- и низкоэндемических по заболеваемости туберкулезом. Так же как и у взрослого контингента, антиген-стимулированный синтез IP-10 был выше, чем продукция $IFN\gamma$, у больных с активным туберкулезом и в группе высокого риска по этому заболеванию. В качестве антигенного стимула использовали систему квантиферонового теста (QFT-IT). Авторы считают, что одновременное исследование этих факторов значительно повышает диагностическую ценность диагностики латентного туберкулеза [11].

Изучение спонтанной и антиген-стимулированной продукции IP-10 выявило достоверное падение показателей в группе ТВГЛУ/очагового туберкулеза к 3-му и особенно к 6 месяцу наблюдения. В группе больных деструктивным туберкулезом в целом к 3 месяцам наблюдения такой тенденции не отмечено, однако в подгруппе с положительным характером течения (исчезновение признаков туберкулезной интоксикации и прекращение бактериовыделения – к 3 месяцам химиотерапии) наблюдалось достоверное падение показателя спонтанной продукции IP-10 уже к 1-му месяцу наблюдения, тогда как при торпидном прогрессирующем

шем течении (сохранение бактериовыделения более 6 мес. и распространение зоны поражения легочной ткани) положительная динамика показателя отсутствовала. Достоверного изменения показателей продукции IP-10 при антиген-стимулированном синтезе в этих подгруппах нами не выявлено, хотя тенденция в подгруппе с положительным характером течения присутствует (рис. 4). Сходные результаты по динамике спонтанной и антиген-стимулированной продукции IP-10 были получены у взрослых больных туберкулезом Djoba J.F. и соавт. (2009) и Young Hong J. и соавт. (2013) [3, 6], причем в последнем исследовании также выявлены различия в динамике снижения IP-10 в группах больных, отличавшихся по срокам прекращения бактериовыделения и объему поражения легочной ткани. Аналогичных исследований у детей и подростков нами не найдено. Не следует также исключать влияние на различие в динамике продукции IP-10 больных туберкулезом аллельного полиморфизма гена. Среди трех выявленных единичных нуклеотидных замен промотера гена IP-10 (-1447A>G, -872G>A, -135G>A) только для (-135G>A) показана ассо-

циация с туберкулезом и различия в уровне продукции этого хемокина у больных [12].

Мы выявили значительные различия в продукции IP-10 в культуре крови после стимуляции ESAT6/CFP10 (1 мкг/мл) в группе ТВГЛУ/очагового туберкулеза, которая была в 3,7 и 1,9 раза выше, чем в группах латентного и деструктивного туберкулеза. Известно, что пептиды ESAT6 и CFP10 являются иммунодоминантными белками RD1 локуса RD (region of differences) региона ДНК микобактерий семейства *M. tuberculosis* и отсутствуют в *M. bovis* и нетуберкулезных микобактериях. Они вызывают активную пролиферацию лимфоцитов и продукцию IFN γ , а следовательно, активизацию противотуберкулезного иммунитета у более чем 80% людей [1]. В связи с этим можно предположить, что группа детей и подростков с ТВГЛУ и очаговыми формами туберкулеза относится к этой категории больных.

Таким образом, определение уровня спонтанной и в меньшей степени антиген-стимулированной продукции IP-10 является перспективным прогностическим критерием характера течения туберкулезного процесса у детей и подростков.

Список литературы / References

1. Al-Attyan R., Mustafa A.S. Characterization of Human Cellular Immune Responses to Novel Mycobacterium tuberculosis Antigens Encoded by Genomic Regions Absent in Mycobacterium bovis BCG. *Infect Immun.*, 2008, Vol. 76, pp. 4190-4198.
2. Alsleben N., Ruhwald M., Rüssmann H., Marx F.M., Wahn U., Magdorf K. Interferon-gamma inducible protein 10 as a biomarker for active tuberculosis and latent tuberculosis infection in children: a case-control study. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 44, no. 4, pp. 256-262.
3. Djoba Siawaya J.F., Beyers N., van Helden P., Walzl G. Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 2009, Vol. 156, pp. 69-77.
4. Farber J.M. Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 1997, Vol. 61, pp. 246-257.
5. Groom J.R., Luster A.D. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol. Cell Biol.*, 2011, Vol. 89, pp. 207-215.
6. Hong J.Y., Jung G.S., Kim H., Kim Y.M., Lee H.J., Cho S.N., Kim S.K., Chang J., Kang Y.A. Efficacy of inducible protein 10 as a biomarker for the diagnosis of tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 16, no. 12, e855-859.
7. Hong J.Y., Lee H.J., Kim S.Y., Chung K.S., Kim E.Y., Jung J.Y., Park M. S., Kim Y.S., Kim S.K., Chang J., Cho S.N., Kang Y.A. Efficacy of IP-10 as a biomarker for monitoring tuberculosis treatment. *Journal of Infection*, 2014, Vol. 68, pp. 252-258.
8. Lighter J., Rigaud M., Huie M., Peng C.H., Pollack H. Chemokine IP-10: an adjunct marker for latent tuberculosis infection in children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, Vol. 13, pp. 731-736.
9. Ruhwald M., Bjerregaard-Andersen M., Rabna P., Kofoed K., Eugen-Olsen J., Ravn P. IP-10/CXCL10 release is induced by incubation of whole blood from tuberculosis patients with ESAT-6, CFP10 and TB77. *Microbes Infect.*, 2007, Vol. 9, pp. 806-812.
10. Ruhwald M., Bodmer T., Maier C., Jepsen M., Haaland M.B., Eugen-Olsen J., Ravn P. Evaluating the potential of IP-10 and MCP-2 as biomarkers for the diagnosis of tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2008, Vol. 32, pp. 1607-1615.

11. Ruhwald M., Aabye M.G., Ravn P. IP-10 release assays in the diagnosis of tuberculosis infection: current status and future directions. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2012, Vol. 12, pp. 175-187.
12. Tang N.L., Fan H.P., Chang K.C., Ching J.K., Kong K.P., Yew W.W., Kam K.M., Leung C.C., Tam C.M., Blackwell J., Chan C.Y. Genetic association between a chemokine gene CXCL-10 (IP-10, interferon gamma inducible protein 10) and susceptibility to tuberculosis. *Clin. Chim. Acta*, 2009, Vol. 406, pp. 98-102.
13. Yassin M.A., Petrucci R., Garie K.T. Can interferon-g or interferon-g-induced protein-10 differentiate tuberculosis infection and disease in children of high endemic areas. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, e23733.

Авторы:

Авербах М.М. (мл.) – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отдел иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Панова Л.В. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, детско-подростковый отдел, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Губкина М.Ф. – д.м.н., ведущий научный сотрудник, детско-подростковый отдел, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Authors:

Averbakh M.M. (Jr), PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Department of Immunology, Central Research Institute for Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

Panova L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Pediatric Department, Central Research Institute for Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

Gubkina M.F., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Pediatric Department, Central Research Institute for Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

Поступила 07.12.2016
Принята к печати 13.02.2016

Received 07.12.2016
Accepted 13.02.2016