

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА И ОСЛОЖНЕНИЙ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Т.А. Севостьянова¹, С.Е. Борисов¹, В.А. Аксенова², Ю.Р. Зюзя³, Е.М. Белиловский¹

EVIDENCE-BASED DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND COMPLICATIONS OF BCG-VACCINATION IN CHILDREN USING MOLECULAR GENETICS METHODS

T.A. Sevostyanova¹, S.E. Borisov¹, V.A. Aksenova², Yu.R. Zyuzya³, E.M. Belilovsky¹

Доказана возможность дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинного процесса с использованием молекулярно-генетических методов и иммунодиагностики. Метод ПЦР позволяет дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* BCG (набор реагентов «АмплиСенс® MTC-diff-FL»), проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в 95,5% случаях верифицирует диагноз.

Ключевые слова: специфическая профилактика туберкулеза, осложнения вакцинации БЦЖ, туберкулез у детей, молекулярно-генетические методы

In the article the possibility of differential diagnosis of tuberculosis and complications of the vaccine process using molecular genetics techniques and immunodiagnosics is demonstrated. PCR method makes it possible to differentiate *M. tuberculosis*, *M. bovis* and *M. bovis* BCG (reagent kit «AmpliSens® MTC-diff-FL»); a test with recombinant allergen tuberculosis in 95.5% of cases verifies the diagnosis.

Keywords: specific prophylaxis of tuberculosis, complications of BCG-vaccination, tuberculosis in children, molecular-genetic tests

Введение

Туберкулез человека вызывают несколько микобактерий, объединяемых в группу *Mycobacterium tuberculosis complex*, из которых на территории Российской Федерации встречаются *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis* [1, 3, 6]. По мере снижения показателя заболеваемости туберкулезом становится все более актуальной дифференциальная диагностика туберкулеза и заболеваний, вызванных вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis* BCG.

Вакцина БЦЖ создана на основе *Mycobacterium bovis* и представляет собой препарат из живых аттенуированных бактерий. Поэтому осложнения вакцинации следует рассматривать как локальный специфический туберкулезный процесс с соответствующей кодировкой по МКБ-10 (A15–A19) и с уточняющим диагнозом Y58.0 (неблагоприятная реакция при терапевтическом применении вакцины БЦЖ). Единственным абсолютным доказательством наличия у ребенка осложненного течения вакцинного процесса, а не туберкулеза, вызванного *M. tuberculosis* или *M. bovis*, является обнаружение в исследуемом клиническом материале *M. bovis* BCG [1, 3, 8, 9].

В настоящее время в России общепринятым методом дифференцирования видов *Mycobacterium tuberculosis complex* является культуральный. Его основными недостатками являются невозможность дифференцирования диких (*M. bovis*) и вакцинных (*M. bovis* BCG) штаммов микобактерий, длительность получения результатов, достигающая 2–3 месяцев, и невысокая диагностическая чувствительность. В связи с этим в дифференциальной диагностике осложнений вакцинации БЦЖ значительную роль приобретает метод ПЦР для быстрого определения видовой принадлежности микобактерий туберкулеза с возможностью дифференцирования штаммов *M. bovis* [2, 3, 4, 5].

Проба Манту с 2 ТЕ не позволяет дифференцировать сенсибилизацию организма вирулентными микобактериями туберкулеза и поствакцинальную аллергию. Положительная реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР – препарат Диаскинтест®) свидетельствует об активном или латентном туберкулезном процессе, тогда как при осложнениях вакцинного процесса результат внутрикожной пробы с АТР всегда отрицателен [3, 7].

¹ ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, НИИ фтизиопульмонологии, г. Москва.

³ ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы».

Метод морфологического исследования, в том числе при использовании окраски по Цилю-Нельсену или при проведении иммуногистохимических реакций, позволяет обнаружить кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), но не дифференцирует микобактерии туберкулеза от других кислотоустойчивых бактерий. Более доказательным является культуральный метод с проведением комплекса тестов для дифференцирования *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Основными его недостатками являются длительность получения результатов, составляющая 6–15 недель, а также невозможность дифференцирования между собой диких штаммов *M. bovis* и вакцинного штамма *M. bovis BCG* [2, 5].

Все вышеизложенное обуславливает актуальность изучения возможностей молекулярно-генетического метода для быстрого определения видовой принадлежности микобактерий туберкулеза и дифференцирования штаммов *M. bovis* при диагностике осложнений вакцинации БЦЖ.

Цель исследования

Оценить возможность применения метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ у детей.

Материалы и методы исследования

Обследованы 86 детей, направленных с целью диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ-М в Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом. В ходе комплексного обследования проводили сбор анамнеза, клинико-лабораторные, лучевые, иммунологические (пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу с АТР) исследования, люминесцентную бактериоскопию и культуральное исследование доступного диагностического материала. В случае взятия биопсий образцы тканевого материала исследовали гистологически с окраской гематоксилином-эозином и по Цилю-Нельсену, а также проводили иммуногистохимическое исследование.

Молекулярно-генетическое исследование проводили с помощью наборов реагентов «АмплиСенс® MTC-FL» (ПУ № ФСР 2010/09556) и «АмплиСенс® MTC-diff-FL» (ПУ № ФСР 2012/13301) производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Таблица 1. Возраст включенных в исследование детей

Группы	Возраст (в годах), квартили		
	25%	50% (медиана)	75%
I – туберкулез	1,4	2,0	10,2
II – осложнения БЦЖ	0,8	1,4	3,5
III – латентная туберкулезная инфекция	0,9	2,5	14,3

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью методов параметрической и непараметрической статистики, используя программное обеспечение EpiInfo™ 7.1.4.0, находящееся в открытом доступе на сайте <http://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>.

Результаты исследования и обсуждение

По результатам комплексного обследования выделены три группы детей: I группа – больные активным туберкулезом (29 детей – 33,7%, 95%ДИ 23,8–44,7%), II группа – с заболеваниями, вызванными вакцинным штаммом БЦЖ-М (22 ребенка, 25,6%, 95%ДИ 16,7–36,1%), III группа – с латентной туберкулезной инфекцией (инфицированные *M. tuberculosis*) (35 детей, 40,7%, 95%ДИ 30,2–51,8%), в процессе обследования которых туберкулез любой активности был исключен.

Дети всех групп сопоставимы по возрасту, средний возраст и медиана составили: в I группе – 2,0 года при интерквартильном размахе (ИКР) 1,4–10,2 года, во II группе – 1,4 года (ИКР 0,7–3,5 года), в III группе – 2,5 года (ИКР 0,75–14,3 года), $p > 0,05$ (табл. 1).

Вакцинация БЦЖ-М проведена у 71 из 86 (82,6%, 95%ДИ 73,9–89,8%) детей. В родильном доме получили вакцинацию 67 новорожденных (94,4%, 95%ДИ 87,9–98,5%), и четверо детей (5,6%, 95%ДИ 1,5–12,1%) вакцинированы в поликлинике по месту жительства. Из 15 детей (21,1%, 95%ДИ 12,5–31,3%), не получивших вакцинацию, у семи (46,7%, 95%ДИ 22,9–71,3%) были медицинские отводы по ВИЧ-инфекции (положительный иммунный блот), шестеро (40,0%, 95%ДИ 17,5–65,0%) детей не привиты по медицинским отводам, связанным с перинатальной патологией, одного ребенка (6,7%, 95%ДИ 0,01–24,2%) не вакцинировали из-за отказа родителей, еще у одного ребенка сведений о вакцинации получить не удалось.

Местная реакция на вакцину БЦЖ-М у 67 из 71 (94,4%, 95%ДИ 87,7–98,5%) вакцинированного ребенка сопровождалась развитием поствакцинного рубца. Не имели вакцинных знаков четверо детей (5,6%, 95%ДИ 1,5–12,1%), размеры рубцов до 4 мм отмечены у 24 (33,8%, 95%ДИ 23,3–45,1%), 5–9 мм – у 38 (53,2%, 95%ДИ 41,9–64,9%) и у пяти (7,0%, 95%ДИ 2,3–14,1%) детей поствакцинный знак достигал 10 мм (рис. 1). Таким образом, большинство детей имели выраженные рубцы. Сопоставление размеров поствакцинальных рубцов в наблюдаемых группах (табл. 2) не выявило статистически значимых различий между группами пациентов. Можно сделать вывод, что размеры рубцов не влияют на эффективность вакцинации и не имеют значимых различий при заболевании туберкулезом, осложнениях вакцинного процесса и латентной туберкулезной инфекции у детей.

Формы туберкулеза у детей I группы были тяжелыми, что обусловлено развитием специфического процесса на фоне иммунодефицитных состояний. У двух детей (6,8%, 95%ДИ

Таблица 2. Размеры поствакцинальных рубцов у вакцинированных детей, включенных в исследование

Размер рубца (мм)	Группы							
	I (n = 20)		II (n = 22)		III (n = 29)		Всего (n = 71)	
	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ	абс.	% 95%ДИ
0	3	15 3,2–33,4	–	–	1	3,5,0 0,0–12,9	4	5,6 1,5–12,1
1–4	9	45,0 24,4–66,6	5	22,7 8,1–42,1	10	34,5 18,6–52,4	24	33,8 23,3–45,1
5–9	8	40,0 20,2–61,7	13	59,1 38,4–78,3	17	58,6 40,5–75,6	38	53,2 41,9–64,9
10 мм и более	0	0	4	18,2 5,3–36,6	1	3,5 0,0–12,9	5	7,0 2,3–14,1
Всего	20	28,2 18,4–39,1	22	30,9 20,8–42,2	29	40,9 29,8–52,4	71	100 98,7–98,7

0,8–22,7%) имел место туберкулез множественных локализаций и у шести (20,7%, 95%ДИ 0,8–22,7%) – туберкулезный менингоэнцефалит (из них у одного ребенка диагностирован врожденный туберкулез), у трех (10,3%, 95%ДИ 0,8–22,7%) – туберкулез периферических лимфатических узлов, у одного (3,4%, 95%ДИ 0,1–17,7%) – туберкулезный плеврит. У остальных 17 детей (58,6%, 95%ДИ 38,9–76,9%) имел место туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный бронхолегочным компонентом.

Среди 22 детей с осложненным течением вакцинного процесса (II группа) у семи (31,8%, 95%ДИ 13,8–54,8%) детей имели место БЦЖ-оститы с абсцессом грудины и коленного сустава (по одному ребенку), у 12 (54,5%, 95%ДИ 32,2–76,6%) – БЦЖ-лимфадениты, холодные абсцессы с наличием свища, у трех (13,6%, 95%ДИ 2,9–31,9%) детей развилась генерализованная БЦЖ-инфекция.

Сопоставление результатов иммунологических проб позволило оценить значимость различных показателей для случаев дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений после введения вакцины БЦЖ. Однако ценность иммунологических методов значительно снижается при тяжелых формах туберкулеза, протекающих на фоне анергии или на фоне

исходно сниженного уровня иммунного ответа. Это обусловило существенное отличие показателей чувствительности, специфичности и диагностической эффективности проб с АТР в нашей работе от результатов многих скрининговых исследований [1, 3, 6].

С помощью иммунологических методов обследования были получены следующие результаты. В I группе (больные туберкулезом) проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л была положительной у 22 (75,8%, 95%ДИ 56,4–89,7%) детей, в то время как проба с АТР имела положительный результат у 19 (65,5%, 95%ДИ 45,6–82,0%) пациентов.

Во II группе (осложнения вакцинного процесса) у 21 (95,5%, 95%ДИ 77,1–99,8%) ребенка проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л была положительной, а положительная проба с АТР отмечена только у одного ребенка (4,5%, 95%ДИ 0,1–22,8%), у которого на фоне первичного инфицирования *M. tuberculosis* развилось осложнение вакцинации БЦЖ-М в виде подмышечного лимфаденита.

У детей III группы положительные результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л были получены в 100% случаев, тогда как проба с АТР оказалась положительной только у 22 (62,8%, 95%ДИ 44,9–78,5%) детей (рис. 2).

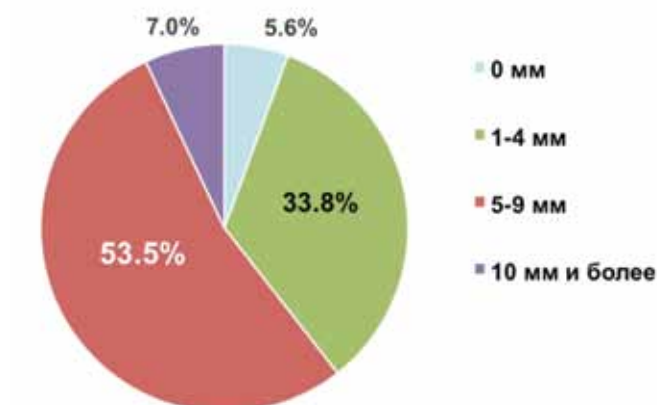


Рис. 1. Размеры поствакцинальных рубцов у включенных в исследование детей

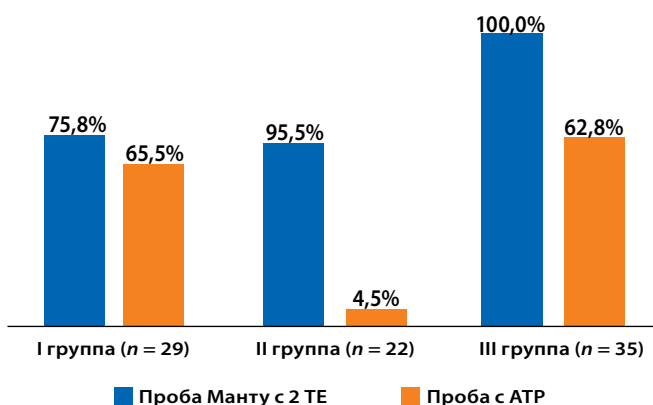


Рис. 2. Количество детей с положительным результатом иммунологических проб (абс. и %)

Таблица 3. Выраженность кожного теста с 2 ТЕ ППД-Л у включенных в исследование детей

Группы	Размер папулы (мм), квартили		
	25%	50% (медиана)	75%
I – туберкулез	7	12	13
II – осложнения БЦЖ	10	12	14
III – латентная туберкулезная инфекция	0	6	12

Для изучения выраженности кожных тестов (проба Манту, проба с АТР) у детей с различными вариантами проявлений инфекции *M. tuberculosis complex* провели квартильный анализ размеров папулы при пробах с 2 ТЕ ППД-Л и с АТР. Изучали статистическую значимость полученных различий с использованием теста Мана-Уитни (U) (табл. 3).

При сравнении размера пробы Манту с 2 ТЕ у детей с туберкулезом (I группа) и осложнениями после вакцинации БЦЖ (II группа) достоверных различий не выявлено ($U = 252,0$, $p = 0,2$), так же как и между группами детей с туберкулезом (I группа) и детьми, инфицированными *M. tuberculosis* (III группа) ($U = 374,0$, $p = 0,14$). Между группами с осложнениями вакцинного процесса и инфицированными *M. tuberculosis* различия по тесту Манна-Уитни были статистически значимыми ($U = 194,0$, $p = 0,003$).

Таким образом, размеры папулы при пробе Манту с 2 ТЕ в группах I и II, I и III в исследовании данной мощности достоверно не различались (вероятность статистической ошибки первого рода – 20% и 15%, соответственно). Группы II и III различались по размерам папул (вероятность статистической ошибки первого рода – 0,3%). Следовательно, туберкулиновая проба не способствовала верификации диагноза туберкулеза и осложнений вакцинного процесса.

При анализе выраженности пробы с АТР у наблюдаемых групп детей (табл. 4) были выявлены статистически достоверные различия ($p < 0,01$). При сравнении результатов пробы с АТР у пациентов различных групп просчитали отношение шансов (ОШ) на положительные реакции. Для больных туберкулезом (I группа) и пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (III группа) ОШ было равно 5,94 ($p < 0,01$). Для групп с осложнением вакцинации БЦЖ-М (II) и пациентов с латентной туберкулезной инфекцией (III) ОШ равно 0,15 ($0,1 > p > 0,05$, т.е. вероятность статистической ошибки первого рода – от 5 до 10%).

Следовательно, проба с АТР имеет диагностическую ценность: отрицательный ответ на эти антигены свидетельствует о наличии осложнения вакцинного процесса, а положительный ответ – о туберкулезном поражении с вероятностью более 99%.

В сложившейся ситуации особо ценными являются бактериологические методы исследования мокроты, мочи, плевральной жидкости, ликвора и промывных вод желудка.

Таблица 4. Выраженность кожного теста с АТР у включенных в исследование детей

Группы	Размер папулы (мм), квартили		
	25%	50% (медиана)	75%
I – туберкулез	2,0	5,0	14,0
II – осложнения БЦЖ	10	12	14
III – латентная туберкулезная инфекция	0	6	12

Методом люминесцентной бактериоскопии кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) были обнаружены у 11 из 29 (37,9%, 95%ДИ 21,4–55,9%) детей I группы и у пяти из 22 (22,7%, 95%ДИ 8,1–42,1%) детей II группы, ОШ составило 2,1 (95%ДИ 0,6–7,2%). При обследовании детей III группы лабораторными методами *M. tuberculosis* обнаружены не были.

Пятерым из 29 детей I группы (5,8%, 95%ДИ 1,9–11,7%) проведены биопсии, при которых был выявлен эпителиоидно-клеточный гранулематоз, наиболее вероятно, туберкулезной этиологии и обнаружены КУМ, что не позволяло, тем не менее, однозначно подтвердить диагноз туберкулеза, вызванного *M. tuberculosis*, поскольку люминесцентная микроскопия не позволяет провести видовую идентификацию микобактерий до *M. bovis BCG*.

При обследовании диагностического материала детей II группы в шести из 22 случаев (27,3%, 95%ДИ 11,2–47,3%; ОШ = 0,6, 95%ДИ 0,1–2,1%) было выявлено гранулематозное воспаление. Во всех случаях были исследованы пунктаты лимфоузлов или мазки из свищей. По нашим наблюдениям, гранулематозное воспаление при осложнениях вакцинации БЦЖ весьма вариативно и не имеет отличительных черт от такового, вызванного *M. tuberculosis*, поэтому необходимо их рассматривать и оценивать в комплексе с результатами ПЦР. Примеры морфологических проявлений поствакцинных лимфаденитов представлены на рис. 3, во всех случаях при ПЦР выявлена ДНК *M. bovis BCG*.

Методом ПЦР удалось обнаружить ДНК *M. tuberculosis complex* у 11 из 29 больных туберкулезом (12,8%, 95%ДИ 6,6–20,6%), при проведении дальнейшего дифференцирования до вида была определена *M. tuberculosis*.

С использованием методики, позволяющей дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis BCG* (набор реагентов «АмплиСенс МТC-diff-FL»), удалось подтвердить осложнение вакцинации у 21 из 22 пациентов II группы (95,5%, 95%ДИ 83,1–100,0%). При этом чаще всего исследовали тканевую материал (86,4% случаев) или содержимое свищевых ходов, гной и синовиальную жидкость. В одном случае диагноз поствакцинного осложнения был поставлен на основании обнаружения КУМ в парафиновом блоке в сочетании с отрицательным результатом исследования на ДНК *M. tuberculosis* во фрагменте нативной ткани методом ПЦР.

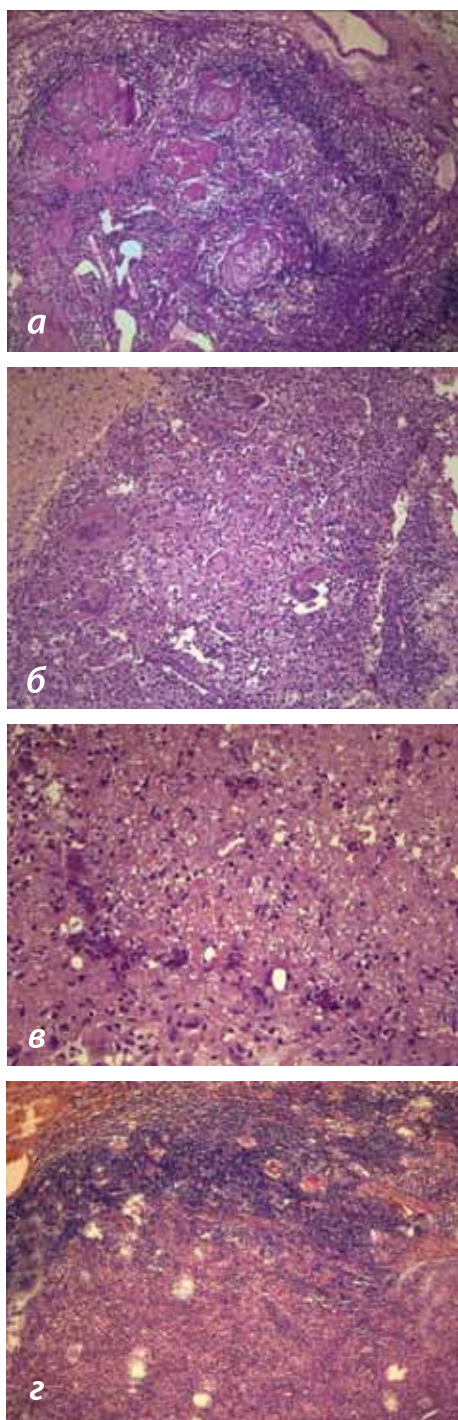


Рис. 3. Варианты гистологической картины поражения периферических лимфоузлов при осложнениях вакцинации БЦЖ (все – окраска гематоксилином и эозином):
 а – лимфатический узел со сформированными эпителиоидноклеточными гранулемами, очажками гиалиноза и фиброзом капсулы; × 200
 б – гранулематозный лимфаденит, нечеткие макрофагально-эпителиоидные гранулемы с наличием гигантских клеток Пирогова-Лангханса и инородных тел; × 400
 в – казеозно-некротический участок в лимфатическом узле со слабой эпителиоидно-макрофагальной реакцией по периферии; × 400
 г – гранулематозное воспаление лимфатического узла с преобладанием макрофагальной реакции, единичные гигантские клетки; × 200

Следует помнить, что одним из достоинств метода ПЦР является возможность его использования при анализе как нативных, так и парафинированных тканей. Из пяти образцов парафиновых блоков тканевого материала от больных туберкулезом детей (I группа) три были исследованы методом ПЦР, и в них были обнаружены МБТ, вид *M. tuberculosis*. В двух случаях исследование блоков не понадобилось, т.к. у обоих детей ДНК *M. tuberculosis* методом ПЦР ранее были обнаружены в нативном материале.

Необходимо отметить, что методом ПЦР, как и традиционными микробиологическими методами, чрезвычайно важно исследовать биоматериал из очага поражения. В случае исследования ликвора частота положительных находок составила 40%, тканевого материала – 60%, в то время как при исследовании крови и мочи – только по одному случаю (врожденный туберкулез и генерализованный процесс с поражением почек).

Полимеразная цепная реакция позволяет дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis BCG*. Кроме того, это высокочувствительный, специфичный и быстрый метод – его исполнение не превышает 1–2 дней.

Заключение

Применение метода ПЦР в реальном времени является наиболее эффективным для обнаружения микобактерий *M. tuberculosis complex* и дифференцирования их до вида, с целью подтверждения осложнений вакцинации БЦЖ или локального туберкулеза. В нашем случае в 95,5% применение молекулярно-генетического метода позволило определить этиологический фактор заболевания у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ-М. ПЦР – единственный метод, доступный для рутинной практики, позволяющий однозначно сделать заключение о природе возбудителя – *M. bovis BCG*.

Использование ПЦР позволяет проводить диагностику осложнений вакцинации БЦЖ-М в кратчайшие сроки. Следует активно использовать разрешенные к применению в клинической практике наборы реагентов для ПЦР в комплексной диагностике туберкулеза и осложнений вакцинного процесса с целью сокращения сроков обследования и назначения адекватной терапии, а также проведения соответствующих санитарно-эпидемиологических и организационных мероприятий.

Таким образом, для верификации диагноза осложнения вакцинации БЦЖ необходимо использовать молекулярно-генетические методы идентификации возбудителя (ПЦР) в выделенной культуре и иммунологические методы, включающие кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (комплексный антиген ESAT6-CFP10, специфичный для *M. tuberculosis*).

В случае невозможности верифицировать принадлежность возбудителя к *M. bovis BCG* диагноз поствакцинального осложнения устанавливают на основании комплексного клинического, рентгенологического и лабораторного обследования.

Обязательным при этом является обнаружение специфичных для туберкулеза признаков, включая выявление КУМ методом бактериоскопии и/или культуральным методом, а также гистологических изменений в тканях, полученных из очага в результате диагностических (биопсия) или лечебных (операция) манипуляций.

Литература

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т. Туберкулезные вакцины // Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. – 2011. – Глава 18. – С. 371-412.
2. Альварес Фигероа М.В., Луданный Р.И., Долгова Е.А. и др. Совершенствование диагностики и санитарно-эпидемиологического надзора за туберкулезом с помощью молекулярно-генетических методов // Перспективы сотрудничества государств-членов Шанхайской организации сотрудничества в противодействии угрозе инфекционных болезней: материалы междунаро. науч.-практ. конф. / Под ред. А.Ю. Поповой. – 2015. – С. 102-105.
3. Леви Д.Т., Обухов Ю.И., Альварес Фигероа М.В. Вакцинопрофилактика и аллергодиагностика туберкулеза // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – Vol. 75. – N. 2. – С. 79-88.
4. Луданный Р.И., Альварес Фигероа М.В., Леви Д.Т. и др. Молекулярно-генетические особенности вакцинного субштамма *M. bovis* BCG-1 (Россия) // Молекулярная диагностика – 2014: сб. тр. 8-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунаро. участием. – 2014. – С. 295-296.
5. Севостьянова Т.А., Долгова Е.А., Прокопенко А.В. и др. Применение метода ПЦР для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ у детей // Сб. науч. тр. к 50-летию Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. – М., 2013. – С. 3-6.
6. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Диагностика и лечение поствакцинальных осложнений // Иммунопрофилактика. – М., 2014. – С. 163-188.
7. Ababa F. Is interferon-gamma marker right bacillus Calmette-Guerin-induced immune defenses? // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 169. – N. 3. – P. 213-219. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04614.x.
8. Frick M. The TB vaccines pipeline: where are we going, where have we been? // Treatment Action Group. 2013 pipeline report / Ed. by A. Benzacar. – NY.: Treatment Action Group; 2013. – P. 263-283. [Электронный ресурс] URL: <http://www.pipeline-report.org/>. (Дата обращения 10.04.2014).
9. Lalvani A., Sridhar S., von Reyn F. Tuberculosis vaccine: time to reset the paradigm? // Thorax. – 2013. – Vol. 68. – N. 12. – P. 1092-1094. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203456.

Сведения об авторах

Севостьянова Татьяна Александровна – заведующая детским консультационно-диагностическим отделением Городского консультационно-диагностического центра ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. + 7 (499) 268-27-41

e-mail: sewata@yandex.ru

Борисов Сергей Евгеньевич – заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Строммынка, д. 10

Тел. + 7 (499) 268-50-10, факс + 7 (495) 785-20-82

e-mail: sebarsik@gmail.com

Аксенова Валентина Александровна – заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

Тел. + 7 (495) 681-92-36

e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Зюзя Юлия Рашидовна – заведующая централизованным патологоанатомическим отделом ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15

Тел. + 7 (916) 550-28-95

e-mail: zuzaju@mail.ru

Белиловский Евгений Михайлович – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат биологических наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3, корп. 3

Тел. + 7 (916) 124-04-92

e-mail: belilo5@mail.ru