ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ТЕСТА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЛЕВРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА

*Т.В. Ванеева, Т.И. Абу-Аркуб, Н.В. Куликовская, С.Г. Сафонова, М.В. Сеницын, Д.А. Кудлай
ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»*

THE USE OF LABORATORY IMMUNOLOGICAL TESTS FOR THE STUDY OF PLEURAL FLUID IN THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS PLEURISY

T. Vaneeva, T. Abu-Arkub, N. Kulikovskaya, S. Safonova, M. Sinitsyn, D.A. Kudlay

В статье описан опыт использования и проанализирована диагностическая ценность тест-системы T-SPOT®.TB при исследовании периферической крови и плевральной жидкости у больных с подозрением на туберкулезный плеврит при наличии выпота в плевральную полость.

Показано, что анализ плевральной жидкости позволяет повысить клиническую чувствительность тест-системы до 91,3% (95%ДИ 83,8–95,5%) по сравнению с анализом периферической крови (83,7%, 95%ДИ 74,8–89,8%; $p = 0,04$). Прогностическая ценность отрицательного результата исследования в 1,3 раза выше при использовании плевральной жидкости по сравнению с исследованием периферической крови. В то же время, продемонстрированы хорошая согласованность результатов лабораторного теста при исследовании периферической крови и плевральной жидкости ($\kappa = 0,6$; $p = 0,005$) и равноценные значения диагностической эффективности и специфичности теста, а также прогностической ценности положительного результата. Установлено, что частота положительных результатов теста среди больных с плевральным выпотом туберкулезной этиологии не зависит от ВИЧ-статуса пациента.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, плевральная жидкость, диагностика, интерферон-гамма

The article describes the experience of use and diagnostic value of T-SPOT®.TB test system in the study of peripheral blood and pleural fluid in patients with suspected tuberculous pleurisy in the presence of effusion in the pleural cavity. It was shown that the analysis of pleural fluid can increase the clinical sensitivity of the test system to 91.3% (95% CI 83.8-95.5%) compared with the analysis of peripheral blood (83.7%, 95% CI 74.8-89.75; $p = 0.04$). The prognostic value of a negative test result is 1.3 times higher when using pleural fluid compared with a study of peripheral blood. At the same time, good consistency of laboratory test results in the study of peripheral blood and pleural fluid ($\kappa = 0.6$; $p = 0.005$) and equivalent diagnostic efficacy and specificity of the test, as well as the prognostic value of a positive result, were demonstrated. It was found that the frequency of positive test results among patients with pleural effusion of tuberculous etiology does not depend on the HIV status of the patient.

Key words: tuberculous pleurisy, pleural fluid, diagnosis, interferon-gamma

Введение

Туберкулезный плеврит является частой причиной серозного выпота в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом [13] и, по данным источников, в РФ составляет до 8% случаев туберкулеза органов дыхания, у лиц молодого возраста – до 30% в качестве самостоятельного заболевания;

кроме того, до 15% случаев туберкулеза легких осложняется туберкулезным плевритом [1].

Подтверждение диагноза «туберкулезный плеврит» обычно достигается при помощи бактериологических или морфологических исследований. Посев плевральной жидкости с целью идентификации возбудителя бактериологическими

методами рассматривается в качестве «золотого стандарта» в диагностике туберкулезных серозитов. Однако некоторые недостатки, включая длительность исследования до двух-трех месяцев и недостаточную чувствительность (в пределах 25%) [2], уменьшают достоинства этого метода для рутинной практики. Морфологическое исследование биопсийного материала, направленное на обнаружение в диагностическом материале элементов туберкулезной гранулемы, позволяет установить диагноз туберкулеза в 60–70% случаев, но одним из немаловажных недостатков этого метода является высокая травматичность процедуры получения диагностического материала [3].

Возможности верификации диагноза туберкулеза плевры расширяются при использовании молекулярно-биологических методов исследования. Они позволяют обнаружить в диагностическом материале ДНК возбудителя туберкулеза. Но, как показывает практика, чувствительность различных тест-систем на основе молекулярно-биологических методов при исследовании плевральной жидкости не превышает 31,6% [5].

В условиях недостаточной информативности основных лабораторных методов исследования *in vitro* многие годы хорошим дополнением в ряду диагностических мероприятий служат иммунологические тесты. Иммунологические методы диагностики туберкулеза любой локализации направлены на выявление признаков сенсibilизации клеток иммунной системы к антигенам *M. tuberculosis*. Доказано, что одним из признаков наличия туберкулезной инфекции является продукция интерферона-гамма (ИФН- γ) лимфоцитами (преимущественно CD4⁺ Т-клетками) в ответ на их стимуляцию антигенами *M. tuberculosis in vitro*. Разработка коммерческих тест-систем, основанных на продукции ИФН- γ клетками периферической крови в ответ на стимуляцию антигенами ESAT-6 и CFP-10, позволила унифицировать лабораторную диагностику туберкулеза иммунологическими методами и расширить область их применения.

С целью повышения диагностической ценности тест-системы T-SPOT®.TB у больных с плевральным выпотом некоторые исследователи предприняли попытку использовать плевральную жидкость (ПЖ) в качестве диагностического материала. Такой подход обусловлен тем фактом, что при туберкулезе плевры в плевральном выпоте происходит накопление *M. tuberculosis*-специфичных Т-клеток, что является результатом их избирательной миграции в очаг инфекции [12].

Цель исследования

Анализ диагностической ценности тест-системы T-SPOT®.TB при исследовании периферической крови и плевральной жидкости у больных с наличием выпота в плевральную полость и оценке возможности ее использования для диагностики туберкулезного плеврита в рутинной практике противотуберкулезного учреждения.

Материалы и методы исследования

В период с марта 2017 по апрель 2019 года в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» (Центр) было проведено проспективное когортное исследование. В исследование были включены все пациенты старше 18 лет, госпитализированные с подозрением на туберкулезный плеврит при наличии выпота в плевральную полость и с отсутствием туберкулеза в анамнезе. Пациенты, включенные в исследование, были обследованы по стандартной диагностической схеме, дополнительно было проведено изучение образцов периферической крови и плевральной жидкости методом T-SPOT®.TB. При анализе результатов исследования были учтены данные микроскопического, бактериологического, молекулярно-биологического исследований мокроты, плевральной жидкости и другого биоматериала, гистологического исследования биоптата плевры. Клинические данные были получены из историй болезни пациентов.

Из дальнейшего анализа были исключены пациенты с туберкулезом, не подтвержденным бактериологическим или гистологическим методами.

Группу больных с туберкулезным плевритом (ТБП) составили 92 пациента с бактериологическим (24/92, 26,1%), и/или молекулярно-биологическим (46/92, 50,0%), и/или гистологическим подтверждением (55/92, 59,8%) туберкулезной природы плеврального выпота. Среди них было 71,7% (66/92) мужчин и 28,3% (26/92) женщин в возрасте от 18 до 64 лет (медиана (Me) 39, интерквартильный размах (ИКР) 29–43 года). Из 92 человек 26 (28,3%) страдали коинфекцией ВИЧ/туберкулез с содержанием CD4⁺ Т-клеток в пределах от 48 до 450 кл/мм³ (Me 133 кл/мм³; ИКР 114,5–255,3 кл/мм³).

Группу больных с плевритом нетуберкулезной этиологии (НТБП) составил 21 человек, из которых у 17 (81,0%) туберкулез был исключен на основании гистологического исследования и у 4 (19,0%) – по результатам комплексного клинико-рентгенологического и лабораторного обследования. Среди них было 66,7% (14/21) мужчин и 33,3% (7/21) женщин в возрасте от 24 до 64 лет (Me 48,0, ИКР 39 – 60,5 года). В группу вошли два больных ВИЧ-инфекцией (9,5%) с числом CD4⁺ Т-клеток 146 и 165 кл/мм³.

Статистически значимых различий по полу, возрасту и доли больных ВИЧ-инфекцией между группами ТБП и НТБП не было.

Образцы периферической крови (ПК) и плевральной жидкости (ПЖ) были исследованы иммунологическим методом с использованием тест-системы T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec Limited, UK). В лабораторию поступали 6 мл гепаринизированной ПК и 20–50 мл гепаринизированной ПЖ. Мононуклеарные клетки ПК и ПЖ (МКПК и МНПЖ соответственно) были выделены на градиенте плотности и внесены в лунки 96-луночного тестового планшета в объеме 100 мм³ и количестве 250 000 клеток на одну лунку для ПК и 65 000 на одну лунку для ПЖ. Культивирование, отмывка, окрашивание, визуализация и

Таблица 1. Частота положительных результатов теста T-SPOT®.TB у больных туберкулезным плевритом с различным ВИЧ-статусом (n = 92)

Группа пациентов	Диагностический материал					
	периферическая кровь			плевральная жидкость		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
ВИЧ-положительные (n = 26)	21	80,8	62,1–91,5	23	88,5	71,0–96,0
ВИЧ-отрицательные (n = 66)	56	84,9	74,3–91,6	61	92,4	83,5–96,7
<i>p</i>	0,6			0,5		

интерпретация результата были выполнены согласно инструкции производителя тест-системы. Подсчет пятен осуществляли с помощью USB-лупы с увеличением 500х.

Статистическую обработку полученных в ходе исследования данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics, version 25.0. Количественные данные рассчитывали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР). Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали критерий χ^2 , для оценки внутригрупповых различий – критерий Мак-Нимара. Для оценки согласованности результатов тестов рассчитывали коэффициент каппа Коэна (к). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Для исключения возможности влияния иммуносупрессии, вызванной ВИЧ-инфекцией, на значение критериев диагностической эффективности лабораторного теста было проведено сравнение частоты положительных результатов теста при исследовании периферической крови и плевральной жидкости у больных туберкулезным плевритом с различием в ВИЧ-статусе (табл. 1). Приведенные данные продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий чувствительности теста у больных туберкулезным плевритом с различным ВИЧ-статусом независимо от характера биологической жидкости и позволили в дальнейшем проводить оценку полученных данных без учета ВИЧ-статуса больных.

В группе больных туберкулезным плевритом частота положительных результатов лабораторного теста T-SPOT®.TB при исследовании периферической крови составила 83,7% (77/92; 95%ДИ 74,8 – 89,7%), частота отрицательных результатов – 16,3% (15/92; 95%ДИ 10,1–16,2%). При исследовании плевраль-

ной жидкости положительные результаты были получены в 91,3% (84/92; 95%ДИ 83,8–95,5%) случаев, отрицательные результаты – 8,7% (8/92; 95%ДИ 4,5–16,2%).

В группе больных плевритом нетуберкулезной этиологии частота отрицательных результатов лабораторного теста T-SPOT®.TB при исследовании как периферической крови, так и плевральной жидкости составила 85,7% (18/21; 95%ДИ 65,4–95,0%), частота положительных результатов – 14,3% (3/21; 95%ДИ 5,0–34,6%).

Сравнение диагностических возможностей лабораторного теста при исследовании ПК и ПЖ было проведено по следующим критериям: чувствительность и специфичность теста, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов теста (ПЦПР и ПЦОР соответственно) и диагностическая эффективность теста. Из приведенных данных (табл. 2) видно, что тест демонстрирует достоверно более высокую чувствительность при исследовании плевральной жидкости по сравнению с исследованием периферической крови (91,3% и 83,7% соответственно, $p < 0,05$). Прогностическая ценность отрицательного результата теста при исследовании плевральной жидкости была в 1,3 раза выше, чем при исследовании периферической крови. Значение остальных критериев диагностической ценности теста не зависело от характера исследуемого материала.

Результаты лабораторного теста при исследовании плевральной жидкости и периферической крови совпали в 90,2% случаев (табл. 3), продемонстрировав хорошую согласованность результатов ($k = 0,6$; $p = 0,005$).

Стоит отметить, что при проведении исследования не было получено ни одного неопределенного результата лабораторного теста, в то время как другие исследователи констатируют

Таблица 2. Диагностическая ценность теста T-SPOT®.TB у больных туберкулезным плевритом (n = 113)

Диагностические характеристики	Диагностический материал			
	периферическая кровь		плевральная жидкость	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ
Чувствительность	83,7	74,8–89,7	91,3 ⁶	83,8–95,5
Специфичность	85,7	65,4–95,0	85,7	65,4–95,0
Прогностическая ценность положительного результата	96,3	89,6–98,7	96,6	90,4–98,8
Прогностическая ценность отрицательного результата	54,6	38,0–70,2	69,2	50,0–83,5
Диагностическая эффективность	84,1	76,2–89,7	90,3	83,4–94,5

^а – доля больных туберкулезным плевритом в исследованной группе составила 81,4%;

^б – различия статистически значимы по отношению к чувствительности теста при исследовании ПК (по критерию Мак-Нимара; $p = 0,04$).

Таблица 3. *Согласованность результатов теста T-SPOT®.TB у пациентов с плевральным выпотом (n = 113)*

Результат теста при исследовании		
периферической крови	плевральной жидкости	
	отрицательный	положительный
отрицательный	21,2% (24/113)	1,8% (2/113)
положительный	8,0% (9/113)	69,0% (78/113)

значительное число таких результатов при исследовании плевральной жидкости, которые в отдельных работах составили до 28% [8]. Последнее, вероятнее всего, связано с высоким содержанием в плевральной жидкости больных туберкулезным плевритом клеток, спонтанно продуцирующих ИФН γ *in vitro*. Вследствие этого при проведении исследования число пятен в лунке отрицательного контроля часто значительно превышает контрольное значение, и результат интерпретируется как неопределенный. Помимо этого, при определении диагностической чувствительности и специфичности теста образцы с неопределенным результатом анализа, как правило, исключают из общего числа анализируемых образцов, что ведет к ошибочному завышению показателей диагностической информативности теста. В одной из работ число клеток плеврального экссудата в рабочей суспензии было снижено до $2,0 \times 10^6$ в 1 мл, несмотря на это, доля неопределенных результатов исследования в этой работе составила 10% [6]. Эти данные навели нас на мысль о возможности снижения доли неопределенных результатов теста путем снижения числа исследуемых клеток. Внесение изменения в протокол подготовки проб производителя тест-системы, состоящего в сокращении числа клеток плевральной жидкости в рабочей суспензии с $2,5 \times 10^6$ клеток/мл до $6,5 \times 10^5$ клеток/мл, позволило избежать получения результатов с неопределенной интерпретацией.

Следует признать, что, за исключением прогностической ценности отрицательного результата теста, остальные характеристики диагностической ценности при исследовании обоих материалов достаточно высоки для иммунологической тест-системы. В то же время, как и в большинстве исследований на эту тему, в настоящей работе была показана более высокая клиническая чувствительность лабораторного теста при использовании в качестве материала для исследования плевральной жидкости (91,3% против 83,7% в ПК). В аналогичных работах частота положительных результатов теста при исследовании плевральной жидкости составила от 71,0 до 96,3% [9, 10, 11, 14, 15]. Также исследование плевральной жидкости позволяет в 1,3 раза повысить прогностическую ценность отрицательного результата – критерия, важного для врача клинициста при сопоставлении всех результатов обследования и принятии решения в пользу какого-либо окончательного диагноза. В то же время отрицательный результат при исследовании периферической крови оказался малоинформативным (ПЦОР по ПК составила 54,6%).

В ранее опубликованных работах, посвященных возможностям использования лабораторного теста T-SPOT®.TB для исследования плевральной жидкости у больных туберкулезом плевры, ВИЧ-статус пациентов либо не учитывали при анализе полученных данных, либо положительный ВИЧ-статус был основанием для исключения пациента из исследования. В то же время есть публикации, косвенно подтверждающие наши выводы об отсутствии влияния иммуносупрессии, вызванной ВИЧ, на диагностическую ценность лабораторного иммунологического исследования. Так, исследование, в котором основная часть выборки была проверена на ВИЧ-инфекцию (51 из 67 чел.), продемонстрировало, что даже в регионах с высокой заболеваемостью ВИЧ измерение нестимулированного антигенами ИФН γ в ПЖ у пациентов с подозрением на ТБ демонстрирует высокую чувствительность и специфичность для различения туберкулеза плевры и плевральных выпотов нетуберкулезной этиологии [6]. В других исследованиях не было выявлено значимой корреляции между количеством CD4 $^+$ клеток в крови и уровнем ИФН γ в плевральной жидкости [4, 7].

Заключение

В проведенной работе проанализирована диагностическая ценность тест-системы T-SPOT®.TB при исследовании периферической крови и плевральной жидкости у больных с подозрением на туберкулезный плеврит. Полученные результаты показали, что при хорошей согласованности результатов лабораторного теста при исследовании плевральной жидкости и периферической крови именно анализ плевральной жидкости позволяет значительно повысить клиническую чувствительность теста. Внесение изменения в протокол подготовки проб производителя тест-системы позволило избежать получения результатов с неопределенной интерпретацией, что в свою очередь дало возможность более объективной оценки диагностической ценности теста при исследовании плевральной жидкости. Также было установлено, что частота положительных результатов теста у больных с плевральным выпотом туберкулезной этиологии не зависит от ВИЧ-статуса пациента. Проведенное исследование позволяет сделать заключение о возможности использования образцов плевральной жидкости наряду с образцами периферической крови для проведения исследования в тест-системе T-SPOT®.TB при диагностике туберкулезного плеврита.

Литература

1. Стогова Н.А., Тюхтин Н.С. Общие принципы выявления больных и верификации диагноза при туберкулезном плеврите // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 2. – С. 14-17.
2. Стогова Н.А., Печерских А.И., Масленникова Т.И. и др. Дифференциальная диагностика туберкулезного и парапневмонического экссудативного плеврита // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2013. – № 2. – С. 84-85.
3. Аветисян А.О., Александрова Н.И., Дайновец А.В. и др. Дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 5. – С. 37-41.
4. Baba K., Sørnes S., Hoosen A.A. et al. Evaluation of immune responses in HIV infected patients with pleural tuberculosis by the QuantiFERON TB-Gold interferon-gamma assay // BMC Infect. Dis. – 2008. – N. 8: 35. doi: 10.1186/1471-2334-8-35.
5. Choi H., Chon H.R., Kim K. et al. Clinical and laboratory differences between lymphocyte and neutrophil-predominant pleural tuberculosis // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11. – N. 10: e0165428. doi: 10.1371/journal.pone.0165428.
6. Dheda K., van Zyl-Smit R.N., Sechi L.A. et al. Utility of quantitative T-cell responses versus unstimulated interferon- γ for the diagnosis of pleural tuberculosis // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – N. 5. – P. 1118-1126. doi: 10.1183/09031936.00005309.
7. Hodsdon W.S., Luzzo H., Hurst T.J. et al. HIV-1-related pleural tuberculosis: elevated production of IFN- γ , but failure of immunity to Mycobacterium tuberculosis // AIDS. – 2001. – Vol. 15. – N. 4. – P. 467-475.
8. Kang J.Y., Rhee C.K., Rfng N.H. et al. Clinical utility of two interferon-gamma release assays on pleural fluid for the diagnosis of tuberculous pleurisy // Tuberc. Respir. Dis. – 2012. – Vol. 73. – P. 143-150. doi: 10.4046/trd.2012.73.3.143.
9. Li Z.Z., Qin W.Z., Li L. et al. Accuracy of enzyme-linked immunospot assay for diagnosis of pleural tuberculosis: a meta-analysis // Genetics and Molecular Research. – 2015. – Vol. 14. – N. 3. – P. 11672-11680.
10. Liao M., Yang Q., Zhang J. et al. Gamma interferon immunospot assay of pleural effusion mononuclear cells for diagnosis of tuberculous pleurisy // Clin. Vaccine. Immunol. – 2014. – Vol. 21. – N. 3. – P. 347-353. doi: 10.1128/CVI.00680-13.
11. Liu F., Gao M., Zhang X. et al. Interferon-gamma release assay performance of pleural fluid and peripheral blood in pleural tuberculosis // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8. – N. 12: e83857. doi: 10.1371/journal.pone.0083857.
12. Souza M.C., Penido C., Costa M.F., Heriques M.G. Mechanisms of T-lymphocyte accumulation during experimental pleural infection induced by Mycobacterium bovis BCG // Infect. Immunol. – 2008. – Vol. 76. – N. 12. – P. 5686-5693. doi: 10.1128/IAI.00133-08.
13. Valdes L., Alvarez D., Valle J.M. et al. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis // Chest – 1996. – Vol. 109. – N. 1. – С. 158-162. doi: 10.1378/chest.109.1.158.
14. Xu H-Y., Li C-Y., Su S-S. et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy with combination of adenosine deaminase and interferon-g immunospot assay in a tuberculosis-endemic population // Medicine. – 2017. – Vol. 96. – N. 47: e8412. doi: 10.1097/MD.0000000000008412.
15. Zhang L., Zhang Y., Shi X. et al. Utility of T-cell interferon- γ release assays for diagnosing tuberculous serositis: a prospective study in Beijing, China // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9. – N. 1: e85030. doi: 10.1371/journal.pone.

Сведения об авторах

Ванеева Татьяна Валерьевна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. 8 (495) 603-30-33

e-mail: vaneevatv@rambler.ru

Абу-Аркуб Тамила Исмаиловна – врач-хирург Клиники № 2 ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

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

Тел. 8 (495) 268-26-80

e-mail: Tamila89.07@mail.ru

Куликовская Наиля Вафиновна – ведущий научный сотрудник отдела проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. 8 (495) 603-30-33

e-mail: nailya-2009@yandex.ru

Синицын Михаил Валерьевич – и. о. директора ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

e-mail: msinitsyn@mail.ru

Тел. 8 (499) 268-00-05

Сафонова Светлана Григорьевна – заведующая отделом проблем лабораторной диагностики туберкулеза и патоморфологии ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор биологических наук

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

Тел. 8 (499) 268-08-76, тел./факс 8 (499) 785-20-82

e-mail: safonova.s.g@inbox.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич – ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук

Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 2

Тел. 8 (499) 311-67-78