

Повышенная чувствительность к *Mycobacterium tuberculosis* у пациентов с X-сцепленной хронической гранулематозной болезнью

1 – Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, научный отдел: 223040, Беларусь, Минский район, п/о Лесное-2;

2 – ГУО "Белорусская медицинская академия последипломного образования", кафедра фтизиопульмонологии: 220013, Беларусь, Минск, ул. П. Бровки, 3, к. 3

S.O.Sharapova, A.S.Pozdnyakova, S.N.Aleshkevich, A.A.Migas, M.V.Belevtsev

Increased susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with X-linked chronic granulomatous disease

Summary

The article has presented comprehensive data on pathogenesis and clinical features of complications of BCG vaccination and of tuberculosis course in 9 patients with confirmed X-linked chronic granulomatous disease. We observed a high incidence of complications of BCG vaccination in this cohort. After vaccination, all the patients developed regional lymphadenitis and a high risk of occurrence of pulmonary tuberculosis in case of *M. tuberculosis* infection. To prevent complication of BCG vaccination, genealogical analyze of the patient's mother is necessary (early childhood mortality, family cases of tuberculosis or / and BCG complications, etc.)

Key words: X-linked chronic granulomatous disease, complications of BCG vaccination, tuberculosis, genealogical history.

Резюме

В статье представлены данные особенностей развития и клинического течения осложнений БЦЖ-вакцинации, а также туберкулеза у 9 пациентов с точным диагнозом X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь. Установлено, что у всех детей с данным иммунодефицитом развиваются регионарные лимфадениты на введенную БЦЖ-вакцину, в случае инфицирования есть высокая вероятность развития туберкулеза. Для предупреждения осложненного течения противотуберкулезной вакцинации следует проводить тщательный анализ генеалогических данных матери (ранняя детская смертность в семье, наличие туберкулеза или БЦЖ-осложнения у родственников ребенка по материнской линии).

Ключевые слова: X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь, осложнения БЦЖ-вакцинации, туберкулез, генеалогический анамнез.

К первичным иммунодефицитам относится группа генетических заболеваний, в результате которых нарушается развитие и / или функционирование иммунной системы [1]. Они включают в себя около 150 заболеваний, 142 из которых – с точной генетической основой, большинство ассоциировано с вирусными, бактериальными, грибковыми и протозойными инфекциями [2]. Патогенные микобактерии туберкулеза – МБТ (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*), менее вирулентная микобактерия *M. bovis* в составе БЦЖ-вакцины, а также кислотоустойчивые микобактерии окружающей среды могут быть причиной тяжелых осложнений (болезней) у пациентов с первичным иммунодефицитом [3]. Согласно современным литературным данным, молекулярные механизмы иммунного ответа на микобактериальную инфекцию у человека состоят из следующих линий защиты [4, 5]. Первая линия в антимикобактериальном иммунном ответе – это врожденный иммунитет, осуществляемый под контролем NF-κB сигнального пути. Дефект этого сигнального пути наблюдается при эктодермальной дисплазии с иммунодефицитом, сцепленной с X-хромосомой (EDA-ID – *Anhidrotic (Hypohidrotic) Ectodermal Dys-*

plasia with Immune Deficiency). Первая линия представлена также фагоцитарным респираторным взрывом, генетический дефект которого наблюдается у пациентов с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ). Представление микобактериальных антигенов антиген-презентирующими клетками Т-лимфоцитам через костимуляторные молекулы (CD154/CD40) необходимо для обеспечения иммунного ответа на микобактерии. Повышенная чувствительность к микобактериальным инфекциям наблюдаются у некоторых пациентов с X-сцепленным гипер-IgM-синдромом, учитывая отсутствие у них CD154 (CD40L). Протективный иммунитет к микобактериям и другим инфекциям очень зависит от Т-лимфоцитов, поэтому самые опасные клинические осложнения микобактериальных инфекций встречаются у пациентов с тяжелым комбинированным иммунодефицитом [3]. Т-лимфоциты и натуральные киллеры являются главными продуцентами γ-IFN в ответ на интерлейкин-12, который синтезируется дендритными клетками и макрофагами при микобактериальной инвазии. Нарушение сигнального пути от этих цитокинов приводит к комплексному синдрому – Менделевская чувствительность

к микобактериальным болезням (MSMD — *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease*) [6, 3].

ХГБ — врожденный иммунодефицит, причиной которого является генетический дефект с полным отсутствием "кислородного взрыва" при нормальном фагоцитозе во всех миелоидных клетках (нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах и макрофагах). Охарактеризовано несколько генетических дефектов, приводящих к развитию ХГБ. Все они ведут к нарушению синтеза субъединиц NADPH-оксидазы (НАДФ-Н-оксидаза — никотин-аденин-динуклеотид-фосфат-оксидаза). Данный фермент является катализатором биохимической реакции, в результате которой образуются радикалы свободного кислорода, принимающие участие в бактерицидных реакциях при фагоцитозе. Около 60 % всех случаев ХГБ связано с мутациями в гене *CYBB*, локализованного на X-хромосоме (Xp21.1) и отвечающего за синтез субъединицы gp91-phox, при такой патологии болеют только мальчики. Мутации генов остальных субъединиц носят аутосомно-рецессивный характер и картированы на следующих хромосомах: 7q11.23 (около 30 % случаев ХГБ), 16q24 и 1q25, при этом болеют как мальчики, так и девочки, встречается такая патология в семьях с близкородственным браком [7, 8].

Из всех X-сцепленных первичных иммунодефицитов X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь (X-ХГБ) находится на 2-м месте по частоте встречаемости (1 случай на 250 тыс. населения) [7, 8]. Точных мировых данных по встречаемости ХГБ нет. Например, в Нидерландах распространенность ХГБ высокая (62 случая при населении в 16 млн), а в Дании — еще выше (22 случая на 5,5 млн) [8]. В Республике Беларусь с населением 9,47 млн человек диагноз ХГБ поставлен 11 мальчикам. Большинство пациентов с таким диагнозом описываются в странах с высокой осведомленностью об иммунодефицитах, а также имеющих современные лабораторные средства их диагностики [8].

Клинически ХГБ проявляется с раннего детства, обычно заболевание начинается с развития гнойного лимфаденита, остеомиелита или тяжелой пневмонии. В дальнейшем регистрируются тяжелые рецидивирующие бактериальные и/или грибковые инфекции респираторного и желудочно-кишечного тракта. Практически всегда при ХГБ формируются тяжелые кожные абсцессы с образованием воспалительных гранул, которые со временем поражают практически все органы, включая легкие, печень, кости и головной мозг. После вакцинации живыми вакцинами формируются вакциноассоциированные инфекции, существует большая опасность развития осложнения после вакцины БЦЖ в виде БЦЖ-лимфаденитов [7].

БЦЖ-вакцина — это живая аттенуированная бактериальная вакцина, которая предупреждает генерализацию туберкулезной инфекции и тем самым защищает детей от милиарного (диссеминированного) туберкулеза и туберкулезного менингита [9]. Это достаточно безопасная вакцина с низким числом осложнений. Допустимое значение осложнений для

российской вакцины, которую используют и в Беларуси, составляет 0,06 % от числа вакцинированных детей [10]. Осложнения после БЦЖ-вакцинации обычно развиваются от 5 мес. до 5 лет после вакцинации, но в большинстве работ показано, что чаще всего осложнения появляются у детей до 2-летнего возраста [11]. Определяющую роль в обеспечении полноценного защитного эффекта БЦЖ играет иммунологическая реактивность ребенка, поэтому противотуберкулезная вакцинация не проводится при установленном диагнозе иммунодефицит. Однако на 3–4-е сут. после рождения ребенка, когда проводится вакцинация БЦЖ, установить наличие иммунодефицита очень сложно, учитывая возможность отсутствия клинических проявлений болезни.

Целью исследования явилось изучение особенностей развития и клинического течения осложненных БЦЖ-вакцинации, а также туберкулеза у пациентов с ХГБ, генетический дефект при которой нарушает иммунный ответ на микобактерии.

Материалы и методы

В работе анализировались анамнестические, клинические и лабораторные данные 9 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в ГУ РНПЦДОГ (Минск, Беларусь), с точным диагнозом X-ХГБ. Возраст пациентов при постановке диагноза колебался от 1 года до 15 лет. Для проведения исследования было получено информированное согласие от родителей всех пациентов.

Диагноз X-ХГБ был установлен на основании клинических симптомов и иммунологических данных, а именно определение "кислородного взрыва" в нейтрофилах методом проточной цитофлуориметрии [12]. Данный тест позволяет количественно определить "кислородный взрыв" лейкоцитов в цельной крови, процент фагоцитирующих клеток, которые продуцируют активные формы кислорода (переход дигидрорадамина 123 в родамин 123) и их ферментативную активность (количество родамин 123 в каждой клетке). Тест позволяет определить носительство мутированного гена *CYBB* у матерей пациентов, поэтому для исследования использовалась гепаринизированная периферическая кровь матерей. Для установления точного диагноза был выполнен мутационный анализ гена *CYBB*.

В анализ были взяты клинические данные 9 пациентов с X-ХГБ. Анализировалась информация о возрасте пациентов при постановке диагноза X-ХГБ, срок развития БЦЖ-осложнения с момента вакцинации, клинические симптомы заболевания. Все микобактериальные инфекции (*M. tuberculosis* и *M. bovis* БЦЖ) были исследованы детально. Диагноз туберкулез и БЦЖ-осложнения был выставлен на основании клинических, рентгеномографических, гистологических и бактериологических данных, характерных для данной инфекции. БЦЖ-осложнения классифицировались в соответствии с установленной ВОЗ классификацией. Локальное осложнение — инфильтрат, абсцесс или поверхностное изъязвление

в месте введения вакцины на левом плече при размере $> 10 \text{ мм} \times 10 \text{ мм}$. Регионарный БЦЖ-лимфаденит — увеличение, нагноение (абсцедирование) или образование фистулы (свища) в регионарных лимфатических узлах (подмышечных слева), а также поражение лимфатических узлов за пределами места вакцинации, однако находящееся на той же стороне (слева), где проводилась БЦЖ-вакцинация. Диссеминированный БЦЖ-лимфаденит диагностируется, когда он БЦЖ-подтвержден из более чем 1 отдаленного места или 1 культуры крови или костного мозга. Для подтверждения диагноза проводилось документация БЦЖ *M. bovis* бактериологическим методом или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагноз "возможного" БЦЖ-осложнения выставлялся при локальной болезни после предшествующей вакцинации [13].

Результаты и обсуждение

С 2001 по 2009 г. в Республике Беларусь диагноз ХГБ был поставлен 11 мальчикам, из них 9 пациентов имели точный диагноз Х-ХГБ (в периферической крови было детектировано полное отсутствие кисло-

родобразующей функции NADPH^+ -оксидазы нейтрофилов, у матерей пациентов наблюдалась ранняя инактивация X-хромосомы, выделялись 2 популяции клеток: одна — с нормальной работой NADPH^+ -оксидазы, другая — с нарушенной), обнаружено 9 мутаций в гене *CYBB*. У 1 пациента заболевание диагностировано на основании отсутствия восстановления нитросинего тетразолиума. Этот пациент перенес трансплантацию, мутационный анализ у него не проводился (клинические данные данного случая не вошли в статью). У 1 пациента с остаточной функцией NADPH^+ -оксидазы, выявленной методом проточной цитофлуориметрии (23 % нейтрофилов с нормально работающим ферментом, 75 % нейтрофилов не работали), генетическая этиология не выяснена, клинические данные не вошли в статью.

Большинство наших пациентов имели первые клинические симптомы заболевания в период младенчества; средняя медиана возраста манифестации Х-ХГБ — 5,2 мес. (диапазон — от 3 нед. до 1 года). У большинства из них самым частым инфекционным проявлением являлись лимфаденит (7 пациен-

Таблица
Анамнестические и клинические данные пациентов с X-сцепленной ХГБ

№ пациента	Возраст на 2010 г. (возраст постановки диагноза ХГБ)	Возраст постановки диагноза БЦЖ-осложнение	Рубчик в месте введения БЦЖ	Категория БЦЖ-осложнения	Метод диагностики БЦЖ-осложнения	Манифестация ХГБ	Данные за туберкулез
1	2 года (1 год)	12 мес.	3 мм	Подмышечный лимфаденит слева, фаза абсцедирования	Биопсия лимфоузла / ПЦР — ДНК МБТ	Левосторонняя пневмония, пиелонефрит, паховый лимфаденит, свищ перинальной области, афтозный стоматит, ОРВИ, анемия	—
2	2 года (1 год 2 мес.)	6 мес.	НД	Подмышечный лимфаденит слева, фаза обызвествления	Биопсия лимфоузла / рентгенологически	Копчиковый свищ, хронический парапроктит, лимфаденит, сиалоаденит околоушной железы, ОРВИ, анемия	—
3	3 года (1 год 6 мес.)	6 мес.	3 мм	Подмышечный лимфаденит, фаза обызвествления	Биопсия лимфоузла / рентгенологически	2-сторонняя пневмония, плеврит, поддиафрагмальный абсцесс, отит, стоматит, рецидивирующий гнойный шейный лимфаденит, ОРВИ, анемия	—
4	3 года (2 года 5 мес.)	3 мес.	7 мм	Двусторонний шейный, надключичный и подмышечный слева лимфаденит, фаза инфильтрации	Биопсия лимфоузла	Пневмония, флегмоны, перикардит, сиалоаденит околоушной железы, стоматит, гнойный паховый лимфаденит, сальмонеллез, пиодермия лица, ОРВИ, анемия	—
5	4 года (2 года 7 мес.)	6 мес.	4 мм	Двусторонний шейный лимфаденит, фаза инфильтрации	Биопсия лимфоузла / рентгенологически и компьютерная томография	Пневмония, генерализованная вирусно-бактериальная инфекция, миокардиодистрофия, поражения бронхопульмонарных лимфатических узлов, лимфаденит, ОРВИ, анемия	—
6	18 лет (6 лет)	1 мес.	НД	Подмышечный лимфаденит слева, фаза инфильтрации	Биопсия лимфоузла / рентгенологически	2-сторонняя пневмоцистная пневмония, холецистохолангит, острый тонзиллит, ОРВИ, анемия	Инфильтративный туберкулез правого легкого в фазе распада
7	18 лет (9 лет)	2 мес.	НД	Подмышечный лимфаденит слева, фаза инфильтрации	Клинически / биопсия лимфоузла	Абсцессы, паховый гнойный лимфаденит, гранулема печени, парапроктит, ОРВИ, анемия	—
8	11 лет (9 лет 2 мес.)	3 мес.	3 мм	Подмышечный лимфаденит слева, фаза абсцедирования	Клинически / рентгенологически / биопсия лимфоузла	Пневмония частая с рождения, лимфаденит, моллюск на лице, стоматит, ОРВИ, анемия	ПТК левого легкого (очаг Гона)
9	17 лет (15 лет 6 мес.)	12 мес.	НД	Подмышечный лимфаденит слева, фаза обызвествления	Клинически / рентгенологически / биопсия лимфоузла	ХОБЛ, гнойный лимфаденит, сальмонеллезный сепсис, дисбиоз кишечника, реактивный перикардиальный выпот, ОРВИ, анемия	—

Примечание: НД — нет данных; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ПТК — первичный туберкулезный комплекс.

тов — 77,8 %) и пневмония (6 пациентов — 66,7 %). Все дети болели ОРВИ, в 4 случаях регистрировался афтозный стоматит (герпетическая вирусная инфекция), иногда трудно поддающийся терапии (пациент № 8). У большинства детей в анамнезе был отмечен гнойный лимфаденит, имели место пиодермия, кожные абсцессы и флегмоны, чаще как проявление сочетанной вирусно-бактериальной инфекции. У пациента № 1 наблюдалась врожденная особенность развития — мегауретер справа. Клинические данные представлены в таблице. При рождении дети с установленной в последующем ХГБ были клинически здоровы, при выписке из роддома всем пациентам была проведена противотуберкулезная вакцинация вакциной БЦЖ. Местный ответ на левом плече на введенную вакцину сопровождался развитием поствакцинального рубчика недостаточного размера (< 4 мм) у 4 детей, полноценный ответ с формированием поствакцинального рубчика размером 7 мм был отмечен только у 1 ребенка, у остальных — нет данных.

Осложненное течение БЦЖ-вакцинации было отмечено у всех детей с противотуберкулезной вакцинацией. В нашем исследовании у всех детей данный диагноз был установлен на 1-м году жизни. По данным литературы, самая частая манифестация микобактериальной инфекции у пациентов с ХГБ — это БЦЖ-лимфаденит, но генерализованная инфекция (диссеминированное БЦЖ-осложнение) также описана авторами [11, 14–17]. У 9 из обследованных нами пациентов (100 % из вакцинированных) осложнения на БЦЖ-вакцинацию также проявлялись регионарным подмышечным лимфаденитом, у 1 пациента он сочетался с левосторонним шейным лимфаденитом и 1 пациент имел шейный лимфаденит с 2-сторонней локализацией. В период выявления БЦЖ-осложнения патологический процесс в регионарных лимфатических узлах находился на разных стадиях развития. На начальной стадии развития (фаза инфильтрации) заболевание выявлено у 4 пациентов (44,5 %), с неактивными изменениями (фаза обызвествления) в лимфатических узлах БЦЖ-осложнение диагностировано у 3 пациентов (33,3 %) и 2 пациента (22,2 %) имели тяжелое течение лимфаденита с абсцедированием. Все случаи БЦЖ-лимфаденита с обызвествлением были выявлены при объективном осмотре (методом пальпации) и при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки по поводу пневмонии или ОРЗ. Больные с абсцедированием лимфатических узлов и с фазой инфильтрации выявлялись по обращаемости с жалобами на увеличение с размягчением. Всем пациентам было назначено оперативное лечение — удаление патологически измененных лимфатических узлов с проведением гистологического и бактериологического исследования, что помогло установить БЦЖ-этиологию лимфаденита (рисунок).

Диагностированных нами пациентов можно условно разделить на 2 возрастные группы: 1-я группа (пациенты 1–5), возраст на сегодняшний день — 2–4 года; вторая группа (пациенты 6–9) — 11–18 лет (данные представлены в таблице). В отношении по-

вышенной чувствительности к микобактериальной инфекции (*M. tuberculosis* и *M. bovis* БЦЖ) эти 2 группы различались. У пациентов 1-й группы в возрасте до 1 года развилось БЦЖ-осложнение на введенную противотуберкулезную вакцину, в силу раннего возраста (до 4 лет) они не были инфицированы МБТ и не заболели туберкулезом. Пациенты 2-й группы, будучи старше, к моменту обследования были инфицированы МБТ, и у 2 из них развился туберкулез. По инфицированию МБТ профилактическое противотуберкулезное лечение получал только 1 ребенок (пациент № 9), т. к. он имел родственников, больных туберкулезом, и туберкулиновую реакцию на пробу Манту 16 мм. Заболевание туберкулезом у него не зарегистрировано.

Туберкулез диагностировался у больных с Х-ХГБ по клинко-рентгенологическим данным. Учитывая отсутствие эффекта на длительную антибактериальную терапию, рентгенотомографическое обследование в 2 случаях позволило выявить специфический процесс по характерным для туберкулезного поражения синдромам (у пациента № 6 в 12 лет диагностирован инфильтративный туберкулез в фазе распада, у пациента № 8 в 5 лет — первичный туберкулезный комплекс (ПТК) слева в фазе обызвествления — очаг Гона).

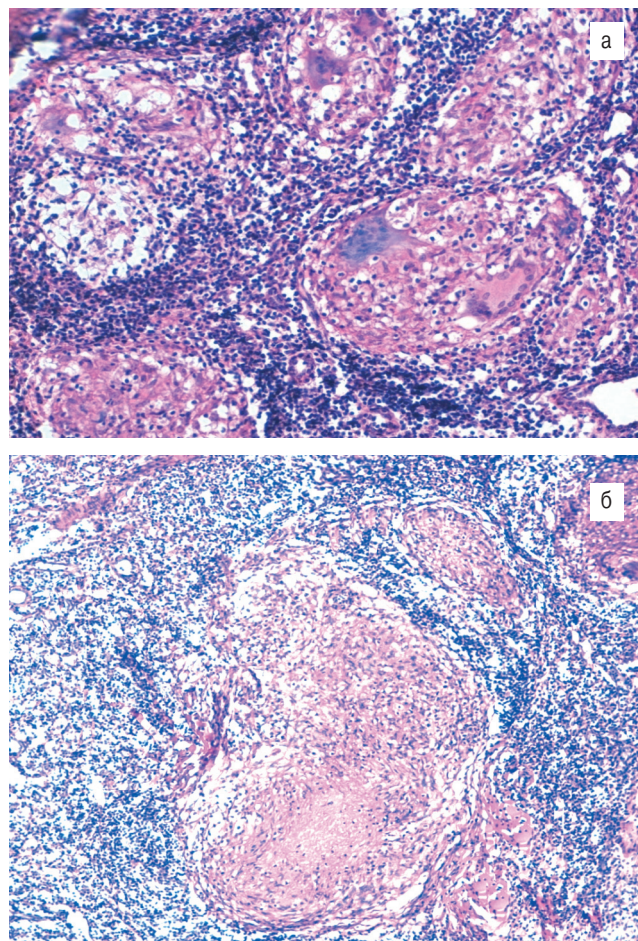


Рисунок. Осложнения БЦЖ: регионарный левосторонний лимфаденит: а — множественные туберкулезные гранулемы с казеозом и гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Лангханса (пациент № 1); б — туберкулезный очаг с казеозным некрозом с бугорковыми отсевами в окружающую ткань лимфатического узла (пациент № 5)

У пациента № 5 в 2 года 8 мес. были отмечены признаки инфильтративного поражения бронхо-пульмональных лимфатических узлов с очаговым поражением легочной ткани без эффекта на длительную антибактериальную терапию. Выраженная положительная динамика наблюдалась на фоне комбинированной противотуберкулезной терапии (3 препарата) в течение 3 мес., что предполагало туберкулезную этиологию заболевания.

X-ХГБ – наследственное заболевание иммунной системы; все матери наших пациентов были носителями мутантного гена, но сами не имели иммунодефицита. У них по материнской линии была отмечена смерть родственников мужского пола в младенчестве или младшем возрасте от инфекционных болезней. У пациента № 9 родной брат умер от туберкулеза в 5 лет, дядя и дедушка болели туберкулезом.

Заключение

Как показано в нашей работе осложнение БЦЖ-вакцинации было отмечено у всех детей с X-ХГБ; в 2 случаях развился подтвержденный туберкулез, что указывает на повышенную восприимчивость пациентов с данным иммунодефицитом к микобактериальной инфекции.

На момент вакцинации сложно оценить состояние иммунной системы, но важным признаком наличия иммунодефицита в семье является ранняя детская смертность, а в случае X-ХГБ – наличие туберкулеза или БЦЖ-осложнения у родственников ребенка по материнской линии. Эти анамнестические данные следует учитывать при проведении противотуберкулезной вакцинации для предупреждения осложнения на прививку БЦЖ.

Литература

1. Notarangelo L.D. Primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (2): 182–194.
2. Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 1161–1178.
3. Reichenbach J., Rosenzweig S., Doffinger R. et al. Mycobacterial diseases in primary Immunodeficiencies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1: 503–511.
4. Cooper A.M. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Ann. Rev. Immunol.* 2009; 27: 393–422.
5. North R.J., Jung Yu.-J. Immunity to tuberculosis. *Ann. Rev. Immunol.* 2004; 22: 599–623.
6. Al-Muhsen S., Casanova J.-L. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (6): 1043–1051.
7. Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M. Primary immunodeficiency diseases, a molecular and genetic approach, second edition. New York: Oxford University Press; 2007.
8. van den Berg J.M., van Koppen E., Ahlin A. et al. Chronic granulomatous disease: The European experience. *PLoS One* 2009; 4 (4): 1–10.
9. Rodrigues L.C., Divan V.K., Wheeler J.G. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: A meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22 (6): 1154–1158.
10. Леви Д.Т., Аксенова В.А., Закирова Н.Р. и др. Вакцинация БЦЖ: характеристика препаратов и причины поствакцинальных осложнений. *Пробл. туб.* 1999; 4: 4–7.
11. Sadeghi-Shanbestari M., Ansarin K., Maljaei S.H. et al. Immunologic aspects of patients with disseminated bacille Calmette-Guerin disease in north-west of Iran. *Ital. J. Pediatr.* 2009; 35 (42): 1–5.
12. Elloumi H.Z., Holland S.M. Diagnostic assays for chronic granulomatous disease and other neutrophil disorders. *Meth. Mol. Biol.: Neutrophil Meth. Protocols.* 2007; 412: 505–523.
13. Hesseling A.C., Rabie H., Marais B.J. et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42 (4): 548–558.
14. Bustamante J., Aksu G., Vogt G. et al. BCG-osis and tuberculosis in a child with chronic granulomatous disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (1): 32–38.
15. Jou R., Huang W.L., Su W.J. Tokyo-172 BCG vaccination complications, Taiwan. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (9): 1525–1526.
16. McShane H. Vaccine strategies against tuberculosis. *Swiss. Med. Wkly* 2009; 139 (11–12): 156–160.
17. Swaminathan S., Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 15 (50, suppl. 3): 184–194.

Информация об авторах

Шарапова Светлана Олеговна – аспирант научного отдела лаборатории иммунологии ГУ Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии (РНПЦДОГ); тел.: (+375-017) 265-40-68; e-mail: sharapovasv@gmail.com

Позднякова Анастасия Семеновна – к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии ГУО "Белорусская медицинская академия последипломного образования", главный внештатный фтизиопедиатр Министерства Здравоохранения Республики Беларусь; тел.: (+375-017) 265-25-31; e-mail: anastasia-poz@yandex.ru

Алешкевич Светлана Николаевна – врач-гематолог консультационно-поликлинического отделения ГУ РНПЦДОГ; тел.: (+375-017) 265-40-85; e-mail: aleshkevich_s@mail.ru

Мигас Александр Александрович – мл. науч. сотрудник лаборатории молекулярной биологии научного отдела ГУ РНПЦДОГ; тел.: (+375-017) 265-40-68; e-mail: sagim1984@mail.ru

Белевцев Михаил Владимирович – к. б. н., зав. лабораторией иммунологии научного отдела ГУ РНПЦДОГ; тел.: (+375-017) 265-40-89; e-mail: belevtsev_m@mail.ru

Поступила 09.09.10

© Коллектив авторов, 2011

УДК 616-006.448-056.7-092