

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ МИКОБАКТЕРИОЗАМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Л.Д. Гунтупова, Т.В. Ванеева, Н.В. Куликовская

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

SOME IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH RESPIRATORY MYCOBACTERIOSIS

L.D. Guntupova, T.V. Vaneeva, N.V. Kulikovskaya

В статье отражены результаты исследования иммунного статуса 33 больных микобактериозом органов дыхания без иммуносупрессии. Отмечены значимые различия некоторых количественных параметров иммунокомпетентных клеток и иммуноглобулинов периферической крови у больных при разных возбудителях инфекции, выделены достоверные взаимосвязи с клиническими характеристиками, высказаны предположения в отношении иммунопатогенеза микобактериального воспаления. В целом исследование позволило прийти к выводу, что состояние иммунной системы при микобактериозах можно расценить как нормергическое, а иммунный ответ – функционально сохранным.

Ключевые слова: иммунология, микобактериоз органов дыхания

Some immunological parameters were studied in 33 patients with respiratory mycobacteriosis without immunosuppression. The significant differences obtained in some of them (number of immunocompetent cells and Ig concentration) depend on the species of pathogen. Selected their significant relationship with clinical symptoms, assumptions are made on immunopathogenesis of the mycobacterial-induced inflammation. The study show that immune system in mycobacteriosis patients can be assessed as normergic and immune response – as a functionally preserved.

Key words: immunology, respiratory mycobacteriosis

Введение

Гранулематозное воспаление как проявление гиперчувствительности замедленного типа является морфологическим субстратом многих заболеваний инфекционного генеза, а также легочной патологии, вызываемой экзогенными антигенами органической или неорганической природы [1, 3, 9, 10, 14, 31]. Из множества возможных гранулематозных болезней легких в практике фтизиатра и пульмонолога основное место до недавних пор принадлежало туберкулезу [7, 33]. С конца XX века в связи со снижением распространения туберкулеза, подавлением иммунного ответа макроорганизма вследствие иммуносупрессии (ВИЧ-инфекция, системная глюкокортико-стероидная и цитостатическая терапия, генно-инженерные биологические препараты), совершенствованием методов выделения и идентификации нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) весьма актуальна стала проблема микобактериозов [6, 18, 19, 24, 25, 28, 34].

Микобактериозы (МБ) – это гранулематозные заболевания с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления в результате взаимодействия нескольких видов иммунокомпетентных клеток. Известно, что при нормальном функционировании системы иммунитета для защи-

ты от микобактерий не требуется участия специфического компонента. Однако при снижении функции альвеолярных макрофагов и нейтрофилов происходит повреждение тканей, которое отражается в замедленном типе гиперчувствительности, а гуморальный ответ заключается в синтезе иммуноглобулинов.

Экспериментальные исследования подтверждают, что иммунитет к микобактериальным инфекциям опосредован Т-лимфоцитами и макрофагами, а адаптивный перенос сопротивляемости этой инфекции у животных обеспечивается именно Т-лимфоцитами [11, 30]. Антимикобактериальная активность присуща также нейтрофилам и клеткам – естественным киллерам (ЕК) *in vitro*, а эозинофилы способны фагоцитировать микобактерию, но их роль в иммунных реакциях весьма невелика [17, 29]. Известны отдельные исследования иммунопатогенеза легочных гранулематозов [2, 4, 5, 12, 13]. Так, у больных туберкулезом выявили относительное снижение Т-хелперов (CD3⁺) и увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов (HLA-DR⁺) [8].

НТМБ, вызывающие МБ, входят в число самых обильно представленных родов почвенных бактерий, являются естественными обитателями природных водоемов, колонизируют

системы распределения воды, паразитируют в организме домашних птиц, обнаружены в пищевых продуктах [16, 21, 23]. Важным отличием НТМБ от *Mycobacterium tuberculosis complex* считается отсутствие передачи от человека к человеку [20, 32]. В связи с этим особое внимание привлекает изучение иммунных процессов при МБ, что, возможно, позволит пролить свет на патогенез микобактериального гранулематозного воспаления, определить наиболее важные звенья иммунного и воспалительного ответа.

Цель исследования

Повышение качества диагностики МБ на основании количественных иммунологических параметров иммунокомпетентных клеток и определения их взаимосвязи с клинико-лабораторными проявлениями.

Материалы исследования

На базе МНПЦ борьбы с туберкулезом проведены сопоставления клинических, иммунологических проявлений МБ органов дыхания у 33 больных: у 25 без перенесенного в прошлом туберкулеза в анамнезе туберкулез, подтвержденный бактериовыделением, был диагностирован у 3, подтвержденный клинико-рентгенологическими методами – у 5 человек. Ни у одного пациента не выявлено опухолевого процесса,

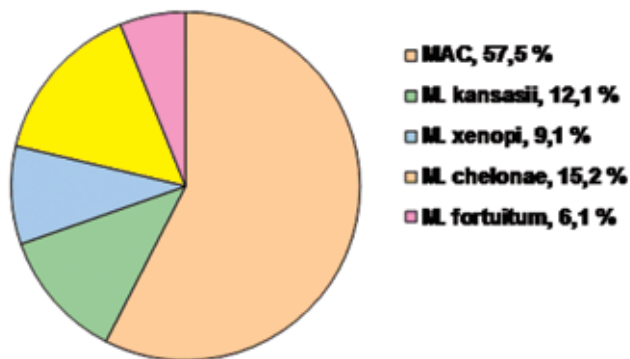


Рисунок. Распределение больных микобактериозом органов дыхания в зависимости от вида возбудителя

ВИЧ-инфекции. 2 пациента получали иммуносупрессивные препараты (глюкокортикостероиды и цитостатики) по поводу ревматоидного артрита. Медленнорастущие НТМБ явились этиологическим агентом у 26 чел. (78,7%), быстрорастущие – у 7 (21,3%) (рисунок).

Среди пациентов было подавляющее большинство женщин (27 чел. – 81,8%) и лишь 18,2% – мужчин (6 чел.). Если распределение по возрастам практически равномерное у мужчин, то среди женщин преобладали пациентки старше 46 лет (табл. 1). Чаще всего начало заболевания было подострым – 39,4% (13 чел.), постепенное – в 30,3% случаев

Таблица 1. Половозрастное распределение больных микобактериозом органов дыхания в зависимости от возбудителя

Возбудитель микобактериоза	Возраст (лет)				Всего больных
	до 25	26–45	46–59	60 и старше	
Микобактериоз, вызванный медленнорастущими микобактериями					
MAC, абс. %	—	1 5,3	9 47,4	9 47,4	19 100,0
в т.ч. мужчины	—	1	—	2	3
женщины	—	—	9	7	16
M. kansasii, абс. %	2 50	1 25	—	1 25	4 100,0
в т.ч. мужчины	1	—	—	—	1
женщины	1	1	—	1	3
M. xenopi, абс. %	—	1 33,3	1 33,3	1 33,3	3 100,0
в т.ч. мужчины	—	—	1	—	1
женщины	—	1	—	1	2
Микобактериоз, вызванный быстрорастущими микобактериями					
M. chelonae, абс. %	3 60	1 20	1 20	—	5 100,0
в т.ч. мужчины	1	—	—	—	1
женщины	2	1	1	—	4
M. fortuitum, абс. %	—	—	—	2 100	2 100,0
в т.ч. мужчины	—	—	—	—	—
женщины	—	—	—	2	2
Всего, абс. %	5 15,2	4 12,1	11 33,3	13 39,4	33 100,0
в т.ч. мужчины	2	1	1	2	6
женщины	3	3	10	11	27

Таблица 2. Некоторые показатели гемограммы и периферической крови у больных микобактериозом органов дыхания

Показатели	M ± m	минимум – максимум
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	6,8 ± 0,39	3,6 – 13,7
Нейтрофилы, %	58,0 ± 1,66	38,0 – 77,0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,0 ± 0,11	1,0 – 3,0
Лимфоциты, %	30,0 ± 1,61	15,0 – 49,0
Моноциты, %	8,0 ± 0,37	4,0 – 12,0
СОЭ, мм/час	19,0 ± 2,3	3,0 – 55,0
Общий белок, г/л	74,5 ± 1,13	62,0 – 88,0
Альбумин, г/л	41,9 ± 0,87	31,0 – 54,0
Фибриноген, г/л	3,33 ± 0,88	2,17 – 4,57

(10 чел.), одинаково часто имели место острое и бессимптомное начало – по 15,2% (по 5 чел.).

Для больных МБ были характерны стереотипные клинические проявления заболевания легких, складывающиеся из интоксикационного и респираторного синдромов. Чаще всего отмечали симптомы интоксикации (27 чел. – 81,8%), кашель (24 чел. – 72,7%) с отделением мокроты (20 чел. – 60,6%). Гораздо реже больные предъявляли жалобы на лихорадку (16 чел. – 48,5%), снижение массы тела (11 чел. – 33,3%), одышку (10 – 30,3%), кровохарканье (7 чел. – 21,2%), боли в грудной клетке (4 чел. – 12,1%). Объективно у 6 (18,2%) чел. отмечена деформация грудной клетки и ногтевых фаланг – у 3 (9,1%), цианоз – лишь у одного (3,0%) пациента. У 11 (33,3%) при перкуссии имели место изменения легочного звука, у 16 (48,5%) изменения дыхания с выслушиваемыми хрипами у 9 пациентов (27,3%).

Данные лабораторного исследования соответствовали общепринятым представлениям. Средние показатели гемограммы и периферической крови были в пределах вариантов нормы. У части больных наблюдали повышение маркеров активности воспаления: ускорение СОЭ до 55 мм/час, лейкоцитоз до 13,7 × 10⁹/л; гиперфибриногемию до 4,57 г/л (табл. 2).

Рентгенологические проявления позволили установить такую закономерность: у всех пациентов с МАС-инфекцией отмечена очаговая двусторонняя диссеминация в легких ($p = 0,034$ по критерию χ^2), у 10 (52%) – в сочетании с фокусными тенями и лишь у 2 (10,5%) – с полостями деструкции. При микобактериозах, вызванных *M. kansasii* и *M. xenopi*, рентгенологически выявляли фокусы и полости распада с обсеменением окружающей легочной ткани. При *M. fortuitum complex* имели место полости распада и немногочисленные очаги, а воспаление, возбудителем которого явилась *M. chelonae complex*, сопровождалось фокусными и единичными очаговыми тенями.

Таким образом, наблюдаемые больные микобактериозами органов дыхания существенно не отличались по клинико-лабораторным проявлениям от данных мирового и отечественного опыта.

Методы исследования

В работе использованы общепринятые методы обследования больных пульмонологического профиля. Микробиологическое исследование мокроты (люминесцентная микроскопия и посевы с целью обнаружения и типирования кислотоустойчивых микобактерий) проведено по общепринятым методикам.

Фенотипирование (иммунофенотипирование) – определение содержания клеток, экспрессирующих определенные поверхностные антигены. Фенотипирование лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител и частиц FLOW-COUNT FLUOROSPHERES методом прямой иммунофлуоресценции с использованием безотмывочной технологии пробоподготовки. Анализ образцов осуществляли на проточном цитофлуориметре Cytomics FC500 («Beckman Coulter», США) с определением маркеров: CD3⁺CD56⁻ (Т-лимфоциты), CD3⁺CD4⁺ (Т-лимфоциты-хелперы), CD45⁺CD3⁺CD8⁺ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD56⁺CD3⁻ (натуральные киллеры), CD45⁺CD19⁺ (В-лимфоциты). Исследование проведено у 19 больных.

Иммуноглобулины определяли методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе «Марс» с использованием диагностических реагентов компании DiaSys Diagnostic Systems GmbH (Германия). Исследование проведено у 22 больных.

Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены в виде M ± m (среднее значение ± стандартная ошибка среднего). Статистический межгрупповой анализ данных проводился с помощью двухстороннего критерия Стьюдента, внутригрупповой – с применением парного критерия Стьюдента. Для оценки достоверности различия количественных показателей от вида НТМБ использовали χ^2 -критерий (для трех и более параметров). В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05. Статистическую связь между клинико-лабораторными данными и показателями клеточного и гуморального иммунитета рассчитывали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты исследования

В нашем исследовании средние значения абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов у больных микобактериозом

Таблица 3. Содержание иммунокомпетентных клеток в периферической крови у больных микобактериозом органов дыхания

Показатели	M ± m	минимум – максимум
В-лимфоциты, × 10 ⁹ /л	0,19 ± 0,09	0,09 – 0,39
НК-клетки, × 10 ⁹ /л	0,28 ± 0,15	0,05 – 0,57
Т-клетки, × 10 ⁹ /л	1,21 ± 0,39	0,56 – 2,1
Т-хелперы, × 10 ⁹ /л	0,73 ± 0,25	0,36 – 1,26
Т-цитотоксические, × 10 ⁹ /л	0,41 ± 0,20	0,11 – 0,87
Индекс соотношения	2,11 ± 1,01	0,84 – 4,14

Таблица 4. Среднее содержание иммунокомпетентных клеток у больных микобактериозом органов дыхания в зависимости от возбудителя

Лимфоциты	MAC	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. chelonae</i>
В-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,19	0,21	0,16	0,25
НК-клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,24	0,38	0,33	0,20
Т-клетки, $\times 10^9/\text{л}$	1,18	1,39	0,87	1,57
Т-хелперы, $\times 10^9/\text{л}$	0,72	0,93	0,54	0,77
Т-цитотоксические, $\times 10^9/\text{л}$	0,40	0,44	0,25	0,69
Индекс соотношения	2,19*	2,16	2,41	1,15*

* $p = 0,014$ по t-критерию равенства средних.

укладывались в границы принятой нормы. Тем не менее отметили отдельное снижение показателей клеточного иммунитета: Т-клеток – до 0,56 (при норме $0,8-2,2 \times 10^9/\text{л}$), Т-хелперов – до 0,36 (при норме $0,6-1,6 \times 10^9/\text{л}$), НК-клеток – до 0,05 (при норме $0,15-0,6 \times 10^9/\text{л}$). Относительно цитотоксических Т-клеток наблюдали как снижение их содержания у отдельных пациентов до 0,11, так и увеличение до 0,87 (при норме $0,19-0,65 \times 10^9/\text{л}$). Значение индекса соотношения колебалось в широких пределах от 0,84–4,14 (при норме 1,5–3,0) (табл. 3).

Среднее содержание иммунокомпетентных клеток в зависимости от вида возбудителя достоверно не различалось. Тем не менее наблюдали повышение Т-цитотоксических при инфекциях, вызванных *M. chelonae complex* ($0,69 \times 10^9/\text{л}$), и снижение Т-хелперов при *M. xenopi* ($0,54 \times 10^9/\text{л}$) в сравнении с другими микобактериозами. Поскольку отношение $CD4^+$ (в состав которых входят Т-хелперы) к $CD8^+$ (в состав которых входят Т-цитотоксические) – это индекс соотношения (иммунорегуляторный индекс), отмечено достоверное снижение этого показателя при *M. chelonae complex* в сравнении с MAC-МБ ($2,19 \times 10^9/\text{л}$ и $1,15 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,014$) (табл. 4). Возможно предположить, что при МБ, вызванных MAC, более сильный иммунный ответ с более выраженной антителопродукцией и длительной активацией Т-лимфоцитов эффекторов. При МБ, вызванном *M. chelonae complex*, высокая функциональная активность Т-цитотоксических не позволяет развиться адекватному иммунному ответу, в связи с чем в клинической картине

Таблица 5. Взаимосвязь клинических проявлений и содержания иммунокомпетентных клеток, иммуноглобулинов у больных микобактериозом органов дыхания

Показатели	s - коэффициент корреляции Спирмена r – ранговая корреляция Пирсона	p
Повышение температуры тела – Т-клетки	$s = 0,541$	0,017
	$r = 0,540$	0,017
Повышение температуры тела – Т-хелперы	$s = 0,546$	0,016
	$r = 0,493$	0,032
Повышение температуры тела – НК-клетки	$s = 0,500$	0,029
В-лимфоциты – Ig G	$r = 0,715$	0,046

возможно преобладание иммунодефицита, более активное микобактериальное воспаление, резистентное к проводимой терапии.

При исследовании взаимосвязи клинических проявлений МБ и содержанием иммунокомпетентных клеток выявлена умеренно сильная прямая достоверная связь между самым распространенным неспецифическим маркером воспаления – повышением температуры тела и содержанием Т-лимфоцитов ($s = 0,541$, $p = 0,017$; $r = 0,540$, $p = 0,017$). Субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперы, НК-клетки) также находятся в прямой зависимости от повышения температуры тела. Поскольку на поверхности В-клеток размещаются молекулы иммуноглобулинов, вполне понятно и ожидаемо достоверное повышение содержания В-лимфоцитов в сочетании с повышением IgG периферической крови ($r = 0,715$, $p = 0,046$) (табл. 5).

Концентрация иммуноглобулинов трех основных классов – G, A, M позволяет оценить потенциал гуморального (антительного) иммунного ответа без учета антигенной специфичности. При туберкулезе отмечено повышение IgG вне зависимости от фазы и формы заболевания [15]. У больных микобактериозами средняя концентрация иммуноглобулинов G, A и M не превышала пороговых значений. Но отмечены случаи повышения содержания IgA до 532 мг/дл (при норме 70–400), отдельное снижение до 34 мг/дл и повышение до 529 мг/дл IgM (при норме 40–240), а IgG был повышен до 2750 мг/дл (при норме 700–1600) (табл. 6). Поскольку нормальная или повышенная концентрация IgA в крови при наличии инфекционно-воспалительного процесса свидетельствует о высоких защитных свойствах слизистых оболочек респираторного тракта, механизмы местной защиты у больных микобактериозами

Таблица 6. Концентрация иммуноглобулинов A, M, G в периферической крови у больных микобактериозом органов дыхания

Показатели, мг/дл	M ± m	минимум – максимум
IgA	$236,74 \pm 26,37$	86 – 532
IgM	$168,77 \pm 115,4$	34 – 529
IgG	$1359,11 \pm 106,57$	747 – 2750

Таблица 7. Средние концентрации иммуноглобулинов у больных микобактериозом органов дыхания в зависимости от возбудителя

Показатели	МАС	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. chelonae</i>	<i>M. fortuitum</i>
IgA	231,6	178,3	274,2	161,3	409,5
IgM	195,6*	163,7	158,0	175,0	49,0*
IgG	1406,4**	1629,0	1472,0	922,3**	1180,0

* $p = 0,014$ по t-критерию равенства средних;
 ** $p = 0,013$ по t-критерию равенства средних.

Таблица 8. Взаимосвязь клинических проявлений и содержания иммуноглобулинов А, G, М у больных микобактериозом органов дыхания

Показатели	s - коэффициент корреляции Спирмена r - ранговая корреляция Пирсона	p
Возраст - IgG	s = 0,595	0,003
	r = 0,565	0,006

Таблица 9. Концентрация иммуноглобулина Е у больных микобактериозом органов дыхания

Показатели	М ± m	минимум - максимум
IgE, МЕ/дл	131,7 ± 371,3	4,64 - 1650,5

Таблица 10. Средние концентрации иммуноглобулина Е у больных микобактериозом органов дыхания в зависимости от возбудителя

Показатели	МАС	<i>M. kansasii</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. chelonae</i>	<i>M. fortuitum</i>
IgE, МЕ/дл	43,7*	130,3	565,1	42,7	13,0*

* $p = 0,038$ по t-критерию равенства средних.

находятся в рабочем состоянии. Дисбаланс иммунного ответа, возможно, происходит на тканевом уровне. Повышение концентрации IgG клинически значимо в сочетании с повышением остальных классов иммуноглобулинов, а отдельное его повышение у больных микобактериозами может быть расценено как транзиторное.

Средние показатели гуморального иммунитета достоверно различались в зависимости от возбудителей микобактериального воспаления: при МАС-инфекции содержание IgM выше, чем при микобактериозах, вызванных *M. fortuitum complex* (195,6 и 49,0 мг/дл, $p = 0,014$), и IgG выше, чем при *M. chelonae complex*-инфекциях (1406,4 и 922,3 мг/дл, $p = 0,013$) в отличие от зарубежных исследований [22, 26, 27] (табл. 7). Поскольку IgG непосредственно взаимодействует с антигеном с образованием иммунного комплекса, участвует в активации системы комплемента и стимулирует процесс фагоцитоза, а IgM нейтрализует инородные частицы с их агглютинацией и преципитацией, по-видимому, при МАС-инфекции иммунный ответ идет по пути прямого уничтожения возбудителя. При МБ, вызванных *M. fortuitum complex* и *M. chelonae complex*, возможно, действуют иные механизмы.

При исследовании взаимосвязи клинических проявлений и содержания иммуноглобулинов у больных МБ удалось установить достоверную связь лишь между полом пациента и концентрацией иммуноглобулина G. Так, IgG был выше у женщин, у лиц мужского пола концентрация IgG была в нор-

ме либо ниже нормы ($s = 0,595$, $p = 0,003$; $r = 0,565$, $p = 0,006$) (табл. 8).

Имуноглобулин Е - ключевой белок класса антител Е в развитии реакций немедленного типа, сорбированный на мембранах тучных клеток, базофилов, клеток кожи и слизистых оболочек (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт). Средняя концентрация IgE у пациентов с МБ отмечена в пределах референсных значений (131,7 МЕ/дл) (табл. 9).

Однако при МАС-инфекциях концентрация IgE достоверно выше, чем при МБ, вызванных *M. fortuitum complex* (43,7 и

Таблица 11. Взаимосвязь клинических проявлений и содержания иммуноглобулина Е у больных микобактериозом органов дыхания

Показатели	Ранговая корреляция Пирсона	p
Пол - IgE	r = -0,463	0,046

13,3 МЕ/дл, $p = 0,038$) (табл. 10). Известно, что при контакте с возбудителем высокое содержание IgE способствует выбросу биологически активных веществ, приводя к развитию клинических проявлений воспалительной реакции в виде бронхита. Учитывая рентгенологические проявления МАС-инфекции (многочисленные двусторонние очаговые тени), возможно, IgE играет немаловажную роль в патогенезе микобактериального воспаления бронхиального дерева.

Достоверной взаимосвязи между клиническими проявлениями и содержанием IgE не отмечено. Наблюдали лишь более высокую концентрацию IgE у мужчин в отличие от женщин ($r = -0,463$, $p = 0,046$) (табл. 11).

Заключение

Состояние иммунной системы при микобактериозе у обследованных больных можно оценить как нормергическое, так как иммунорегуляторный индекс у пациентов в пределах вариантов нормы.

Иммунный ответ у больных с нетуберкулезными инфекциями без иммуносупрессии функционально сохранен за счет

нормальной концентрации иммуноглобулинов крови и нормального содержания иммунокомпетентных клеток.

По-видимому, при MAC-инфекции иммунный ответ идет по пути прямого уничтожения возбудителя и клеточного им-

мунного ответа. В случае инфекции, вызванной *M. fortuitum complex* и *M. chelonae complex*, возможно, действуют иные механизмы, в большей степени гуморальные.

Литература

1. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. Т. III. – М.: Медгиз, 1947. – 567 с.
2. Авербах М. М. Исследование по иммунологии и иммуногенетике в отечественной фтизиатрии // Проблемы туберкулеза. – 1983. – № 9. – С. 3-6.
3. Борисов С.Е., Соловьева И.П., Купавцева Е.А. и др. Клинико-морфологическая диагностика хронических воспалительных заболеваний легких // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 11. – С. 42-55.
4. Кноринг Б.Е. Особенности иммунного статуса больных туберкулезом легких и его роль в диагностике, прогнозировании течения и иммунокоррекции // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1996. – 36 с.
5. Ковальский Г.Б. Возможности иммуногистохимических методов исследования и их роль в онкоморфологии. – М., 1999.
6. Литвинов В.И., Макарова Н.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ. – 2008. – 256 с.
7. Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Диагностика и лечение остро прогрессирующих форм туберкулеза легких в современных условиях // Российские медицинские вести. – 2003. – № 4. – С. 22-25.
8. Пинегин Б.В., Стаханов В.А., Аршинова С.С. Значение иммуномодуляторов в лечении больных туберкулезом легких. В чем особенность течения туберкулеза на современном этапе // Лечащий врач. – 2001. – № 8. – С. 14-18.
9. Рабухин А.Е. Туберкулез органов дыхания у взрослых. – М.: Медицина, 1976. – 328 с.
10. Рубинштейн Г.Р. Дифференциальная диагностика заболеваний легких. Т. 1. – М.: Медгиз, 1936. – 154 с.
11. Селицкая Р.П., Шестерина М.В. Механизмы бронхолегочной защиты у больных туберкулезом и другими заболеваниями легких // Туберкулез и экология. – 1976. – № 2. – С. 8-11.
12. Тупицын Н.Н. Иммунодиагностика гемобластозов // В кн. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – С. 124-145.
13. Херрингтон С., Макки Дж. Молекулярная клиническая диагностика: Методы. Пер. с англ. – М.: Мир, 1999. – 558 с.
14. Хоменко А.Г. Туберкулез: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – 496 с.
15. Цквитинидзе С., Ахведиани Л., Хухунашвили Р., Коридзе М., Назарвадзе М. Уровень иммуноглобулинов Ig M, Ig G и Ig A при туберкулезе легких // Аллергология и иммунология. – 2012. – № 3. – С. 249-251.
16. Argueta C., Yoder S., Holtzman A.E. et al. Isolation and identification of nontuberculous mycobacteria from foods as possible exposure sources // J. Food. Prot. – 2000. – Vol. 63(7). – P. 930-933.
17. Bermudez L.E.M., Young L.S. Natural killer cell-dependent mycobacteriostatic and mycobactericidal activity in human macrophages // J. Immunol. – 1991. – Vol. 146(1). – P. 265-270.
18. Cassidy P.M., Hedberg K., Saulson A. et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 49. – P. 124-129.
19. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14. – N 6. – P. 665-671.
20. Davidson P.T., Khanijo V., Gable M., Moulding T.S. Treatment of disease due to Mycobacterium intracellulare // Rev. Infect. Dis. – 1981. – Vol. 3. – P. 1052-1059.
21. Falkinham J.O. Ecology of nontuberculous mycobacteria – where do human infection come from? // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 34. – P. 95-102.
22. Ferroni A., Sermet-Gaudelus I., Le Bourgeois M. et al. Measurement of immunoglobulin G against Mycobacterial antigen A60 in patients with cystic fibrosis and lung infection due to Mycobacterium abscessus // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 58-66.
23. Good R.C. From the Center for Disease Control. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1979 // J. Infect. Dis. – 1980. – Vol. 142. – P. 779-783.
24. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175. – P. 367-416.
25. Iseman M.D., Marras T.K. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178. – P. 999-1000.
26. Kitada S., Maekura R., Toyoshima N. et al. Use of glycopeptidolipid core antigen for serodiagnosis of mycobacterium avium complex pulmonary disease in immunocompetent patients // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2005. – Vol. 12. – P. 44-51.
27. Kitada S., Nishiuchi Y., Hiraga T. et al. Serological test and chest computed tomography findings in patients with Mycobacterium avium complex lung disease // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 1217-1223.
28. Malouf M.A., Glanville A.R. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 1611-1616.
29. May M.E., Spagnuolo P.J. Evidence for activation of a respiratory burst in the interaction of human neutrophils with Mycobacterium tuberculosis // Infect. Immun. – 1987. – Vol. 55(9). – P. 2304-2307.

30. Orme I.M., Collins F.M. Protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection by adoptive immunotherapy. Requirement for T cell-deficient recipients // *J. Exp. Med.* – 1983. – Vol. 158(1). – P. 74-83.
31. Sharma O. Sarcoidosis of the nervous system // *Arch. intern. Med.* – 2000. – Vol. 151. – № 7. – P. 1317-1321.
32. Song Y., Zhang L., Yang H. et al. Nontuberculous mycobacterium infection in renal transplant recipients: a systematic review // *Infect. Dis. (Lond).* – 2018. – Vol. 50(6). – P. 409-416.
33. Trovillion E., Murphy D., Mayfield J., Dorris J., Traynor P., Fraser V. Costs of implementing a tuberculosis control plan: a complete education module that uses a train-the-trainer concept // *Am. J. Infect. Control.* – 1998. – Vol. 26(3). – P. 258-262.
34. von Rhein C.F., Arbeit R.D., Horsburgh R. et al. Sources of disseminated *Mycobacterium avium* infection in AIDS // *J. Infect.* – 2002. – Vol. 44. – P.166-170.

Сведения об авторах

Гунтупова Лидия Доржиевна – заведующая отделением легочного туберкулеза клинично-диагностического центра 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

Тел. + 7 (925) 050-28-20

e-mail: guntupov@mail.ru

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

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