

СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ И ПЛЕВРАЛЬНОГО ЭКССУДАТА ПРИ МБТ-НЕГАТИВНОМ И МБТ-ПОЗИТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПЛЕВРИТАХ

Юрьева Е.А., Воронкова О.В., Уразова О.И.,
Новицкий В.В., Некрасов Е.В., Наследникова И.О.,
Мальцева И.В., Пелеганчук Е.А., Пирогова Н.П.

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра патологической физиологии, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, г. Томск

Резюме. Были изучены показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови и плеврального экссудата у больных с различными вариантами туберкулезного плеврита. Было установлено, что у пациентов с МБТ-негативным и МБТ-позитивным вариантами туберкулезного плеврита наблюдается снижение количества CD3-, CD4-позитивных лимфоцитов и, напротив, повышение числа CD8⁺ и CD16⁺ лимфоцитов более выраженное у лиц с МБТ-негативным вариантом плеврита. В плевральной жидкости у больных туберкулезными плевритами число CD3⁺ лимфоцитов оказалось значимо более высоким относительно соответствующих параметров в периферической крови. Авторами высказывается предположение, что лимфоцитоз в плевральной жидкости – это результат миграции клеток из периферической крови в плевральную полость. Установлено, что при экссудативном плеврите туберкулезного генеза миграции в плевральную полость подвержены Т-клетки с фенотипом CD4⁺ и CD8⁺, а при МБТ-позитивном варианте плеврита еще и CD16⁺.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, лимфоциты, субпопуляции лимфоцитов, кровь, экссудат.

Jureva E.A., Voronkova O. V., Urazova O. I., Novitsky V.V., Nekrasov E.V., Naslednikova I.O., Maltseva I.V., Peleganchuk E.A., Pirogova N.P.

LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS OF BLOOD AND PLEURAL EXUDATE IN MBT-NEGATIVE AND MBT-POSITIVE TUBERCULOUS PLEURISY

Abstract. Subpopulation indices of peripheral blood and pleural exudate lymphocytes have been studied in the patients with various clinical variants of a tuberculous pleurisy. It has been shown that, in patients with both MBT-negative and MBT-positive variants of tubercular pleurisy, decreased quantity of CD3- and CD4-positive lymphocytes was observed, whereas an increase in numbers of CD8⁺ and CD16⁺ lymphocytes was more pronounced in the persons with MBT-negative pleurisy. In pleural exudates from the patients with tubercular pleurisy, the numbers of CD3⁺ lymphocytes proved to be significantly higher than their contents in peripheral blood. It may be assumed that lymphocytosis in pleural exudates results from migration of the cells from peripheral blood into pleural cavity. It is revealed that, during exudative pleurisy of tuberculosis origin,

T-cells with CD4⁺ and CD8⁺ phenotype are more likely subject to migration into pleural cavity, accomplished by additional migration of CD16⁺ lymphocytes in MBT-positive cases of pleurisy. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 4-5, pp 325-330)

Keywords: tuberculous pleuritis, lymphocytes, lymphocyte subsets, blood, pleural exudate.

Адрес для переписки:

Воронкова Ольга Владимировна
634003, г. Томск, ул. Пушкина, 13, кв. 21.
Тел.: (3822) 55-36-13.
Факс: (3822) 53-33-09.
E-mail: voronkova-ov@sibmail.com

Введение

Формирование выпота в плевральной полости осложняет течение примерно 50 различных болезней и регистрируется у 5-10% лиц, госпитализируемых в терапевтические стационары [11]. В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания среди впервые выявленных больных туберкулезный экссудативный плеврит (ТЭП) составляет 6-8%, у лиц молодого возраста – 20-30%. В этиологической структуре плевральных выпотов туберкулезный плеврит по-прежнему занимает одно из первых мест и составляет 32,6-53% случаев [8]. Иммунологические исследования, наряду с плевральной пункцией, пункционной биопсией париетальной плевры, посевами мокроты и экссудата на питательные среды, проведение полимеразной цепной реакции входят в обязательный диагностический минимум методов лабораторной диагностики у больных с плевральным выпотом. Вместе с тем, имеющиеся в литературе сведения о реакциях иммунокомпетентных клеток крови и плевральной жидкости, механизмах иммунной дисрегуляции при туберкулезных плевритах, особенно в случае резистентности МБТ к стандартной противотуберкулезной терапии, явно недостаточны для целостного представления о роли иммунопатологических изменений в патогенезе туберкулезного плеврита, их диагностической значимости и способах коррекции [8, 12].

Клетки лимфоидной системы проявляют значительную структурную и функциональную гетерогенность. В результате координированной активации Т-лимфоцитов микобактериальными антигенами происходит клональная экспансия или дифференцировка этих клеток. Определение количества Т-клеток, их активационных молекул является одним из основных методов оценки функционального состояния Т-системы иммунитета и, соответственно, иммунодиагностики всех форм иммунодефицитов, связанных с нарушением клеточного звена иммунологической реактивности [1, 6, 7].

Целью настоящего исследования явилось изучение фенотипического профиля лимфоцитов периферической крови и плеврального экссудата у больных с МБТ-позитивным и МБТ-негативным вариантами туберкулезного плеврита.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 50 больных с ТЭП мужского (27 человек) и женского (23 человек) пола в возрасте от 22 до 55 лет, находившихся на стационарном лечении в Томской областной клинической туберкулезной больнице. Диагноз туберкулезного экссудативного плеврита устанавливали на основании клинической

картины заболевания, рентгенологического исследования легких, данных микроскопического и бактериологического исследования мокроты и плевральной жидкости. Возбудитель туберкулеза выявляли методом прямой световой микроскопии мазка мокроты и/или осадка плеврального экссудата, окрашенного по Цилю–Нильсену, а также методом люминесцентной микроскопии с использованием флюорохромо́в (аурамина).

Для решения поставленных задач все обследованные больные с ТЭП были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 24 пациента с МБТ-негативным вариантом заболевания, у которых в плевральном экссудате не обнаруживались *M. tuberculosis*; во 2-ю группу вошли 26 больных с МБТ-позитивным вариантом плеврита, у которых в плевральной жидкости был выявлен возбудитель туберкулеза. Контрольную группу составили 25 здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

Материалом для исследования являлась периферическая кровь и плевральная жидкость.

Общее количество и морфологический состав лейкоцитов периферической крови и плеврального экссудата исследовали путем микроскопии и подсчета окрашенных по Романовскому–Гимзе мазков.

Определение дифференцировочных антигенов (CD) лимфоцитов человека проводили методом иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (МАТ) (ООО «Сорбент», г. Москва) к маркерам: CD3 (маркер Т-лимфоцитов), CD4 (маркер Т-хелперов), CD8 (маркер супрессорных/цитотоксических лимфоцитов), CD16 (маркер натуральных киллеров).

Лимфоциты, предварительно выделенные из венозной крови или плеврального экссудата на градиенте плотности фико́лл-урографина (1077 кг/м³), трижды отмывали, после чего стандартизировали их количество до 2,5 × 10⁶/мл. На предметные стекла наносили по 25 мкл полученной клеточной суспензии и инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре во влажной камере. Осевшие клетки фиксировали в течение 8-10 мин в холодном ацетоне, после чего наносили на стекла по 15 мкл разведенных МАТ (5 мкл МАТ + 10 мкл раствора Хэнкса с 2% эмбриональной телячьей сыворотки). Пробы инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре во влажной камере. В качестве отрицательного контроля использовали препараты, подготовленные аналогичным образом (вместо МАТ клетки обрабатывали раствором Хэнкса). Препараты отмывали раствором Хэнкса из расчета 1 мл раствора на одну пробу, наносили на стекла по 15 мкл ФИТЦ-меченных МАТ, разведенных в 100 раз физиологическим раствором. Пробы инкубировали в течение 40 мин при 4 °С, после

чего отмывали раствором Хэнкса из расчета 1 мл раствора на одну пробу. Подсчет флюоресцирующих клеток проводили на люминесцентном микроскопе («Micros», Австрия) предварительно добавляя 15 мкл глицероля. Учитывали количество окрашенных клеток (%), абсолютное количество отдельных субпопуляций лимфоцитов рассчитывали по отношению к общему количеству лимфоцитов в крови или плевральном экссудате ($\times 10^9/\text{л}$).

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета статистических программ «SPSS for Windows», версия 11,5.

Результаты и обсуждение

Основное значение в формировании специфического иммунного ответа организма на проникновение бактериального антигена имеет система крови. Изменения показателей периферической крови достоверно отражают состояние защитной системы организма и являются частью диагностики и оценки тяжести течения инфекционного процесса. В литературе имеется достаточно данных об изменении показателей периферической крови при туберкулезной инфекции. Обобщая данные, можно отметить, что для туберкулеза характерно повышение общего количества лейкоцитов (от умеренного до значительного), нейтрофильный лейкоцитоз, моноцитоз, а также выраженная лимфоцитопения [2, 4, 5].

Выявленные нами изменения количественного состава белой крови у больных с туберкулезным плевритом, в целом, подтверждают данные литературы. У больных как с МБТ-негативным, так и с МБТ-позитивным вариантами ТЭП в острую фазу болезни были зарегистрированы изменения количественных показателей белой крови по сравнению с соответствующими значениями у здоровых доноров, проявляющиеся достоверным увеличением общего количества лейкоцитов, повышением относительного и абсолютного числа палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов, абсолютного числа сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов и выраженной лимфоцитопенией. Кроме того, регистрировался моноцитоз, который у больных с МБТ-негативным вариантом туберкулезного плеврита носил относительный характер, а у пациентов с МБТ-позитивным вариантом заболевания был абсолютным (табл. 1). Увеличение общего количества лейкоцитов, нейтрофильный лейкоцитоз и моноцитоз в периферической крови у больных ТЭП является защитной реакцией организма на внедрение инфекционного агента, направленной на элиминацию возбудителя. Кроме того, лейкоцитоз можно рассматривать как своеобразный маркер, характеризующий остроту инфекционного процесса. Как показали проведенные нами исследования, степень

лимфоцитопении не зависела от варианта ТЭП. Снижение содержания лимфоцитов в периферической крови является признаком иммунодефицита, который, развивается вследствие токсического воздействия *M. tuberculosis* и продуктов некроза легочной ткани на костный мозг, а также на циркулирующие и локализованные в очаге воспаления (гранулема) лимфоциты.

При оценке количественных параметров цитогаммы плевральной жидкости у больных ТЭП нами были зарегистрированы изменения в экссудате по сравнению с соответствующими параметрами в периферической крови. Так, общее количество лейкоцитов в плевральном экссудате оказалось достоверно более низким, чем в периферической крови, а среди морфологических форм лейкоцитов преобладали лимфоцитарные клетки (табл. 1). Вероятно, подобные изменения количественного состава лейкоцитов в плевральном экссудате, а именно анэозинофилия, нейтропения и лимфоцитоз у обследуемых нами больных обусловлены избирательной миграцией в плевральную полость (очаг воспаления) лимфоцитов, что подтверждалось наличием обратной корреляционной взаимосвязи между лимфоцитозом в плевральной жидкости и лимфоцитопенией в периферической крови ($r_{xy} = -0,35$; $p < 0,05$).

Главными клетками-эффекторами иммунитета при туберкулезной инфекции являются Т-лимфоциты. Выявление нарушений реактивности Т-клеточного звена иммунной системы при туберкулезном плеврите невозможны без определения количества различных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови и плевральной жидкости [7, 12]. В результате проведенного нами исследования CD-популяционной структуры лимфоцитов было установлено, что у больных с МБТ-негативным и МБТ-позитивным вариантами туберкулезного плеврита, наряду со снижением количества CD3-, CD4-позитивных лимфоцитов в периферической крови, было выявлено повышение количества CD16⁺ лимфоцитов по сравнению с соответствующими параметрами у здоровых доноров, более выраженное у пациентов с МБТ-негативным вариантом плеврита. Кроме того, у данной группы больных регистрировался более высокий уровень CD8⁺ лимфоцитов, чем при МБТ-позитивном плеврите (табл. 2).

Как известно из литературы, подобные изменения (снижение количества CD3-, CD4-позитивных лимфоцитов и повышение количества CD16⁺ лимфоцитов) характерны в целом для больных с туберкулезной инфекцией [2]. Считается, что такой дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, является признаком недостаточности клеточного звена иммунитета, развивающегося либо на фоне инфекции, либо в доклиническую

ТАБЛИЦА 1. ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ЭКСУДАТИВНЫМ ПЛЕВРИТОМ, МЕ (Q1-Q3)

Группы обследованных лиц	Материал исследования	Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоцитарная формула (в числителе – в %, в знаменателе – в абсолютных числах ($\times 10^9/\text{л}$))					
			Базофильные гранулоциты	Эозинофильные гранулоциты	Нейтрофильные гранулоциты		Лимфоциты	Моноциты
					Палочко-ядерные	Сегменто-ядерные		
Здоровые доноры	Кровь	5,6 (4,9-6,2)	0,0	3,0(2,0-4,0) 0,17 (0,11-0,21)	1,5 (1,0-2,0) 0,11 (0,06-0,18)	53,5 (48,5-62,0) 3,13 (2,69-3,59)	36,0 (26,0-42,0) 2,07 (1,45-2,36)	6,0 (4,0-7,5) 0,37 (0,23-0,43)
		Больные с МБТ-негативным вариантом туберкулезного плеврита	Кровь	7,45 (6,1-10,5) $p_1 < 0,05$	0,0	3,0 (1,5-6,5) 0,21 (0,14-0,55)	5,0 (2,5-7,5) $p_1 < 0,05$ 0,42 (0,23-0,50) $p_1 < 0,05$	62,0 (51,5-68,5) 4,48 (3,16-7,29) $p_1 < 0,05$
Больные с МБТ-позитивным вариантом туберкулезного плеврита	Кровь			8,9 (5,9-10,2) $p_1 < 0,05$	0,0	2,0 (1,0-5,0) 0,14 (0,08-0,39)	4,5 (2,5-7,5) $p_1 < 0,05$ 0,37 (0,27-0,54) $p_1 < 0,05$	63,0(54,5-67,0) 4,89(3,73-6,75) $p_1 < 0,05$
		Плевральная жидкость	Плевральная жидкость	2,1 (1,2-6,0) $p_2 < 0,05$	0,0	0,0 $p_2 < 0,05$ 0,0 $p_2 < 0,05$	0,0 $p_2 < 0,05$ 0,0 $p_2 < 0,05$	4,5(2,0-17,0) $p_2 < 0,05$ 0,12(0,07-0,43) $p_2 < 0,05$
Плевральная жидкость	Плевральная жидкость			2,0 (1,38-3,35) $p_2 < 0,05$	0,0	0,0 $p_2 < 0,05$ 0,0 $p_2 < 0,05$	0,0 $p_2 < 0,05$ 0,0 $p_2 < 0,05$	5,0 (3,0-10,0) $p_2 < 0,05$ 1,14 (0,08-1,95) $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий при сравнении с параметрами в группе здоровых доноров; p_2 – при сравнении параметров у больных в периферической крови и плевральной жидкости; p_3 – при сравнении параметров у больных с МБТ-негативным и МБТ-позитивным вариантом туберкулезного плеврита.

ТАБЛИЦА 2. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ПЛЕВРАЛЬНОГО ЭКССУДАТА У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ЭКССУДАТИВНЫМ ПЛЕВРИТОМ, М±m

Группы обследованных лиц	Материал исследования	Количество лимфоцитов, презентующих CD-маркеры (в числителе в %, в знаменателе – в абсолютных числах, $\times 10^9/\text{л}$)			
		CD3	CD4	CD8	CD16
Здоровые доноры	Кровь	75,2±5,04	44,89±5,20	25,4±4,56	6,3±1,8
		1,56±0,17	0,93±0,16	0,54±0,2	0,13±0,06
Больные с МБТ-негативным вариантом туберкулезного экссудативного плеврита	Кровь	23,75±6,52 $p_1 < 0,05$	28,0±6,8 $p_1 < 0,05$	27,0±6,4	32,0±4,0 $p_1 < 0,05$
		0,34±0,07 $p_1 < 0,05$	0,41±0,2 $p_1 < 0,05$	0,38±0,08	0,43±0,17 $p_1 < 0,05$
	Плевральная жидкость	26,0±8,5	26,33±7,5	28,2±4,6	24,67±3,3 $p_2 < 0,05$
		0,8±0,09 $p_2 < 0,05$	0,71±0,11	0,8±0,10	0,74±0,15
Больные с МБТ-позитивным вариантом туберкулезного экссудативного плеврита	Кровь	24,2±6,4 $p_1 < 0,05$	21,8±5,4 $p_1 < 0,05$	17,0±4,2 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	23,0±7,7 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
		0,42±0,17 $p_1 < 0,05$	0,37±0,19 $p_1 < 0,05$	0,28±0,07	0,39±0,09 $p_1 < 0,05$
	Плевральная жидкость	32,6±8,9 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	35,2±8,35 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	26,2±7,9 $p_2 < 0,05$	31,2±5,6 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
		0,83±0,05 $p_2 < 0,05$	1,0±0,09 $p_2 < 0,05$	0,72±0,08 $p_2 < 0,05$	0,87±0,06 $p_2 < 0,05$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий при сравнении с параметрами в группе здоровых доноров; p_2 – при сравнении параметров у больных в периферической крови и плевральной жидкости; p_3 – при сравнении параметров у больных с МБТ-негативным и МБТ-позитивным вариантом туберкулезного плеврита.

стадию заболевания, что может рассматриваться как причина манифестации туберкулезной инфекции.

Повышение же уровня CD16⁺ лимфоцитов (абсолютного и относительного числа) в крови больных ТЭП, по-видимому, является компенсаторной реакцией на фоне выраженного дефицита CD4⁺ клеток. NK-клетки (CD16⁺) рассматриваются исследователями с двух позиций: как компонент неспецифической защиты организма и как участники клеточно-опосредованного иммунного ответа. Наиболее важным свойством CD16⁺ лимфоцитов является их способность к синтезу некоторых цитокинов, важнейшим из которых является IFN γ [9, 10].

Таким образом, выявленное по результатам нашего исследования увеличение числа CD16-позитивных лимфоцитов у больных туберкулезным экссудативным плевритом в периферической крови можно рассматривать как одну из компенсаторных реакций, направленных на элиминацию возбудителя и поддержание цитокинового гомеостаза организма на фоне выраженного дефицита CD4⁺ клеток. Наблюдаемое нами более низкое количество в периферической крови относительного числа CD16⁺ лим-

фоцитов и CD8⁺ лимфоцитов у больных с МБТ-позитивным вариантом туберкулезного плеврита по сравнению с соответствующими параметрами у больных с МБТ-негативным вариантом туберкулезного плеврита, возможно, связано с токсическим действием *M. tuberculosis* и продуктами ее распада на клетки. Считается, что экссудативный плеврит, для которого характерно присутствие в плевральной жидкости возбудителя, является следствием (осложнением) диссеминированного туберкулеза легких со свойственной ему бактериемией и бактериелимфией. Таким образом, вероятность прямого действия токсических компонентов МБТ и продуктов некроза тканей на клетки крови и лимфы при таком варианте плеврита гораздо выше, чем при МБТ-негативном.

В результате исследования субпопуляционного состава лимфоцитов плевральной жидкости у больных туберкулезным плевритом нами было зарегистрировано повышение числа CD3⁺ лимфоцитов относительно соответствующих параметров в периферической крови: у больных с МБТ-негативным вариантом заболевания – абсолютного числа клеток, а у больных с МБТ-позитивным плевритом – абсолютного и относи-

тельного числа Т-лимфоцитов (табл. 2). Следует отметить, что у пациентов с МБТ-позитивным вариантом туберкулезного плеврита отмечалось также повышение абсолютного и относительного числа CD4-, CD8- и CD16-положительных лимфоцитов относительно параметров в крови. Уровень CD16⁺ клеток у больных с МБТ-негативным вариантом заболевания, напротив, оказался ниже такового в периферической крови. Поскольку ранее мы подтвердили, что лимфоцитоз в плевральной жидкости это результат миграции клеток из периферической крови в плевральную полость, то, руководствуясь результатами анализа CD-субпопуляционного состава лимфоцитов плеврального экссудата, можно предположить, что такой миграции подвержены Т-клетки с фенотипом CD4⁺ и CD8⁺, а при МБТ-позитивном плеврите еще и CD16⁺.

Однако в группе больных с МБТ-позитивным вариантом ТЭП число CD16⁺, CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов в плевральном экссудате оказалось более высоким, чем у больных с МБТ-негативным вариантом заболевания. Возможно, это связано с более интенсивным привлечением в очаг воспаления лимфоцитарных клеток большим количеством антигена.

Таким образом, у больных ТЭП в острый период заболевания наблюдаются выраженные изменения количественного состава лейкоцитов и CD-субпопуляционной структуры лимфоцитов периферической крови и плевральной жидкости. Степень выраженности изменений зависит от варианта плеврита — МБТ-позитивный или МБТ-негативный.

В настоящее время представляется важным поиск маркеров (цитологических, гистологических, биохимических, иммунологических), позволяющих в совокупности с бактериологическим методом идентификации МБТ проводить высокоэффективную комплексную диагностику туберкулезных плевритов, особенно в случае отрицательных результатов на определение МБТ при наличии других косвенных (клинических, рентгенологических) признаков туберкулезного процесса. Полученные результаты могут послужить основой для разработки критериев дифференциальной диагностики туберкулезных плевритов, а также для поиска новых методов лечения туберкулезного поражения плевры, профилактики угрожающих жизни больных иммунных и неиммунных его осложнений.

Список литературы

1. Авдиенко В.Г., Кондрашов С.Ю., Куликовская Н.В., Капина Н.А., Романов В.В., Гергерт В.Я. Повышение эффективности иммунодиагностики туберкулеза путем применения моноклональных антител против IgG человека // Клиническая лабораторная диагностика. — 1999. — № 6. — С. 22-24, 34-35.

2. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. — Томск: Изд-во ТГУ, 2007. — 194 с.

3. Диденко Г.В., Ванеева Т.В., Космиади В.А., Дубровский А.В., Ловачева О.В., Литвинов В.И. Фенотипический анализ лимфоцитов плеврального экссудата у больных плевритами различной этиологии // Проблемы туберкулеза. — 2003. — № 5. — С. 47-49.

4. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Козинца, В.А. Макарова. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.

5. Мишин В.Ю., Лепеха Л.Н. Диссеминированный туберкулез легких. — Сургут: СурГУ, 2005. — 168 с.

6. Слабнов Ю.Д., Визель А.А., Черепнев Г.В., Фирсов О.В, Сабирова Л.А. Применение системного иммуномодулятора ксимедона при деструктивных формах туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 3. — С. 28-32.

7. Стаханов В.А., Васильев Н.А. Клиническое значение иммунологических методов исследования при туберкулезе // Рос. мед. журнал. — 2001. — № 1. — С. 26-28.

8. Стогова Н.А., Тюхтин Н.С. Общие принципы выявления больных и верификация диагноза при туберкулезном плеврите // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2007. — № 2. — С. 14-17.

9. Фрейдлин И.С. Физиология и патология иммунной системы // Внутренняя медицина: руководство для врачей. Том 1 / Под ред. Б.И. Шультко. — СПб.: Левша; Ренкор, 1999. — С. 14-76.

10. Фрейдлин И.С., Тоголян А.А. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г.Б. Федосеева. — СПб.: Нордмед-Издат. — 1998. — С. 194-298.

11. Фрисс С.А. Морфогенез и патологическая анатомия неопухолевых экссудативных плевритов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2003. — 22 с.

12. Flinn J.L., Ernst J.D. Immune responses in tuberculosis // Curr. Opin. Immunol. — 2000. — Vol. 12. — P. 432-436.

13. Lazarevic V., Flynn J. CD8⁺ T-Cells in Tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 1116-1121.

14. Lee J.S., Song C.H., Lim J.H., Lee K.S., Kim H.J., Park J.K., Paik T.H., Jung S.S., Jo E.K. Monocyte chemotactic protein-1 production in patients with active pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy // Inflamm. Res. — 2003. — Vol. 52. — P. 297-304.

15. Yokoyama T., Rikimaru T., Kinoshita T., Kamimura T., Oshita Y., Aizawa H. Clinical utility of lipoarabinomannan antibody in pleural fluid for the diagnosis of tuberculous pleurisy // J. Infect. Chemother. — 2005. — Vol. 11. — P. 81-83.

поступила в редакцию 15.02.2010
принята к печати 24.02.2010