

ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Тюрина Е.Б.,
Хайруллина Р.М., Бикметова Н.Р.

Башкирский государственный медицинский университет, иммунологическая лаборатория РКБ № 2, г. Уфа

Резюме. Проведено клинико-иммунологическое обследование 120 больных с внебольничной пневмонией, включающее изучение факторов гуморального и клеточного иммунитета: содержание в крови Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, определение активности нейтрофильного фагоцитоза, системы цитокинов – IL-2, -4, -6, -8; TNF α в динамике заболевания. Выявлены нарушения в системе иммунитета, определяющие степень тяжести пневмонии и объем воспалительного поражения легочной ткани. Недостаточность фагоцитарной защиты и нарушение элиминации иммунных комплексов, снижение активности Т-эффекторных клеток на фоне повышенной реакции натуральных киллеров, дефицит гуморальных факторов в виде снижения уровня В-лимфоцитов и тенденции к снижению иммуноглобулинов М и G обуславливают тяжелое течение внебольничной пневмонии и долевое поражение легких. Указанные нарушения в системе иммунитета достоверно связаны с дисбалансом цитокинов, с преобладанием их провоспалительной активности и снижением регуляторных функций, требуют разработки иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, патогенез, иммунитет, цитокины.

Mavziutova G.A., Fazlyeva R.M., Tiurina E.B., Khairullina R.M., Bikmetova N.R.

FEATURES OF IMMUNE DISTURBANCES IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIAS

Abstract. Clinical and immunological examination was performed in a group of 120 patients with community-acquired pneumonia. The study included determination of humoral and cellular immunity factors, T-lymphocytes, T cell subpopulations and B cells in peripheral blood, measurements of circulating immune complexes, phagocytic activities of peripheral neutrophils, studies of cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-alpha) in the course of disease. Abnormalities of immune response were found that determined the severity of pneumonia and extent of inflammatory lung affection. Insufficiency of phagocytic protection and abnormality of immune complex elimination, reduced activity of effector T cells, with underlying increased reaction of NK cells, deficiency of humoral immunity factors, as reduced B-lymphocyte levels, as well as a trend to decrease in in IgM and IgG levels, may, in sum, determine a severe clinical course, along with lobular affection of lungs in community-acquired pneumonia. Imbalance of cytokines, with predominant proinflammatory activity and reduced regulatory functions may represent a significant reason of these immune disturbances, thus justifying a need for development of immunomodulatory therapy. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 6, pp 605-612)

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи со стабильно высокой

заболеваемостью, имеющей тенденцию к увеличению.

Так, в Российской Федерации за последние 30 лет этот показатель увеличился в 3 раза (с 5 до 15 заболевших на 1000 человек в год) и составляет около 400 тыс. больных ВП в год [12].

В настоящее время пневмонии занимают 4-5-е место в мире в структуре причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, цереброваскулярной патологии, травм и отравлений, а среди инфекционных болезней

Адрес для переписки:

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа,

ул. Чернышевского, 104, кв. 286.

Тел.: 272-44-90 (дом.).

E-mail: ufalab@mail. ru

занимают 1-е место [5]. При этом летальность у госпитализированных пациентов с тяжелой формой заболевания колеблется от 14 до 40% и возрастает среди больных старше 60 лет [9].

Одной из ведущих причин осложненного и затяжного течения пневмонии в настоящее время является изменение иммунологической реактивности организма [4]. Вместе с тем, характер нарушений иммунитета на отдельных этапах воспалительного процесса, факторы межклеточного взаимодействия изучены недостаточно полно и тракуются неоднозначно. В этой связи представляет интерес изучение цитокинов, выполняющих функции медиаторов иммунной системы. Они регулируют силу, продолжительность иммунного ответа и характер воспалительного процесса, обеспечивая позитивную и негативную иммунорегуляцию [2, 13, 14].

При заболеваниях легких цитокины вовлекаются в инфекционно-воспалительный процесс и аллергический ответ на уровне собственно иммунных механизмов и эффекторного звена, во многом определяя направление, тяжесть и исход патологического процесса [6, 8, 16].

Цель настоящего исследования – выявление клинико-иммунологических нарушений и изменений в системе цитокинов у больных внебольничной пневмонией, оценка их влияния на степень тяжести заболевания и обоснование целесообразности применения иммунокорректирующей терапии.

Материалы и методы

Нами обследовано 120 больных внебольничной пневмонией (61 мужчина и 59 женщин) в возрасте от 17 до 60 лет, находившихся на стационарном лечении в городской клинической больнице № 5 г. Уфы в 2002-2006 годах. Пациенты не имели в анамнезе хронических заболеваний. Диагноз пневмонии и степень ее тяжести определялись в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества пульмонологов [1].

Контрольная группа была сформирована из 20 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по возрасту и полу.

Для проведения статистических расчетов пациенты с легкой и среднетяжелой формой ВП, имеющие невысокий риск летальности (согласно шкале Pneumonia PORT, Fine M., 1997) – менее 5% – были объединены в первую группу из 83 (69,2%) человек, а больные с тяжелой формой заболевания, имеющие более высокий риск летальности, до 30%, во вторую группу – 37 (30,8%) человек.

По результатам рентгенографии органов грудной клетки больные с различной степенью тяжести

были распределены на 3 подгруппы в зависимости от объема поражения легочной ткани. Первую подгруппу (с очаговыми изменениями) составили 65 пациентов (54,2%), вторую (с сегментарными поражениями) – 26 (21,7%), третью (с долевыми пневмониями) – 29 (24,2%) человек.

При госпитализации всем обследованным, согласно стандартам международного общества пульмонологов, назначалась антибактериальная терапия, включающая аминопенициллины, цефалоспорины II-IV поколения, макролиды, альтернативные группы антибиотиков (фторхинолоны).

Обследование больных проводили в соответствии с республиканскими медико-экономическими стандартами. Верификацию возбудителей ВП производили общепринятыми микроскопическими и бактериологическими методами. Этиологическая диагностика атипичных возбудителей пневмоний включала иммуноферментное исследование в динамике (тест-системы ООО «Протеиновый Контур-Тест», Санкт-Петербург), с определением в сыворотке крови специфических иммуноглобулинов IgM и IgG к *Mycoplasma* и *Chlamydia pneumoniae*.

Комплекс стандартизованных иммунологических исследований включал: анализ данных лейкограммы капиллярной крови; изучение фагоцитоза с определением бактерицидности в тесте восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и индуцированного частицами латекса с вычислением процента активированных клеток и индекса активации; специфического клеточного звена с определением популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови в динамике методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител (МКА) фирмы «Coulter» с характеристикой маркеров активации; определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили методом преципитации с 3,75% раствором полиэтиленгликоля.

Исследование уровня цитокинов (IL-2, -4, -6, -8; TNF α) в сыворотке крови больных ВП в динамике (при поступлении в стационар и через 10 суток) проводили количественно иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем (ООО «Протеиновый Контур-Тест», Санкт-Петербург).

Статистическая обработка цифровых данных проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с помощью программы «Statistica 6» StatSoft USA.

ТАБЛИЦА 1. ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Показатели	Больные внебольничной пневмонией (n = 120)				Контроль (n = 20)
	1-я группа (n = 83)		2-я группа (n = 37)		
	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	
ФИ (%)	29,40±3,06**	32,50±3,47**	37,33±5,88*	35,30±5,27*	50,80±1,85
ФЧ	3,11±0,13**	3,37±0,23**	3,51±0,29**	3,74±0,25**	5,85±0,43
НСТ-тест, спонтанный (у.е.)	0,66±0,05**		0,65±0,04**		0,43±0,02
НСТ-тест, стимулированный (у.е.)	0,85±0,07*		0,72±0,05		0,68±0,03
Индекс стимуляции	0,19±0,02*		0,07±0,01**		0,25±0,01

Примечание. Статистическая значимость различий с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Результаты

Анализ клинических проявлений ВП в зависимости от степени тяжести выявил более выраженные синдромы интоксикации и общевоспалительных изменений, клинико-рентгенологическое преобладание долевого поражения легочной ткани с синдромом плеврального выпота, а в аускультативной картине – влажных мелкопузырчатых хрипов и крепитации у больных с тяжелой формой пневмонии.

Этиологическая структура ВП по результатам микробиологического исследования была следующей: пневмония у больных с легким и средне-тяжелым течением была обусловлена в большинстве случаев внутриклеточными возбудителями, в частности *Mycoplasma pneumoniae*, грамположительной микрофлорой – *Streptococcus pneumoniae*; у 25% больных возбудитель не был идентифи-

цирован. Ведущими возбудителями пневмонии тяжелого течения были *Streptococcus pneumoniae* и микст-культуры бактерий, с увеличением доли *Staphylococcus aureus*, кроме того, выявлялись грамотрицательные возбудители.

Анализ данных лейкограммы капиллярной крови у больных ВП выявил такие неспецифические изменения, как лейкоцитоз с нейтрофилезом, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, моноцитоз, увеличение СОЭ, которые отражали различную интенсивность воспалительного процесса. Отмечалась относительная лимфопения в обеих группах больных и абсолютный лимфоцитоз у больных первой группы. Отмечалась тенденция к снижению абсолютного содержания лимфоцитов во 2-й группе (тяжелые формы), что свидетельствует о недостаточном реагировании лимфоцитарного звена у тяжелых больных.

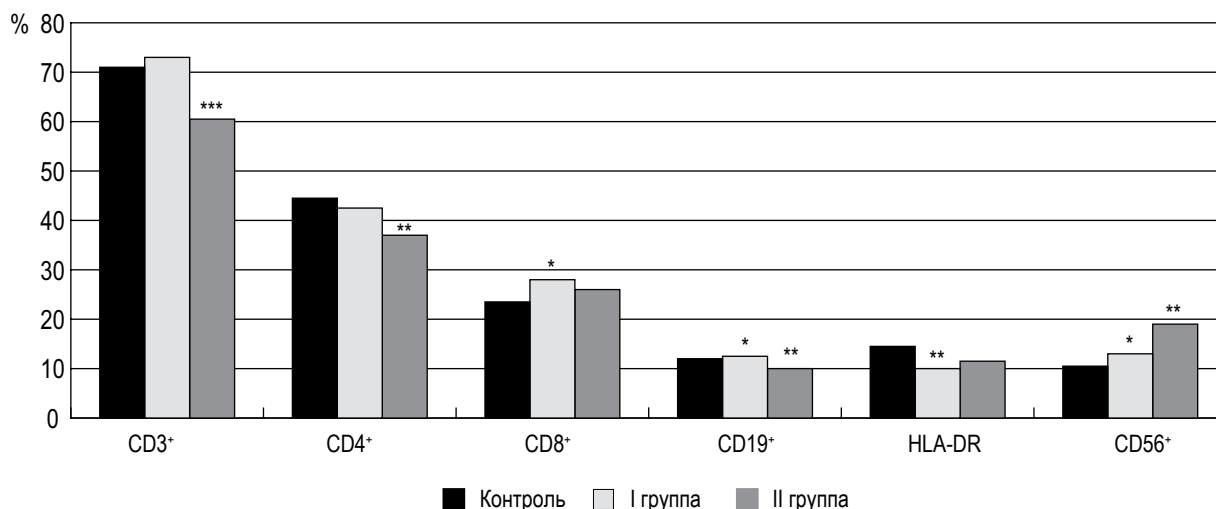


Рисунок 1. Количественные показатели субпопуляций лимфоцитов у больных внебольничной пневмонией в зависимости от степени тяжести заболевания

Примечание. Статистическая значимость различий с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

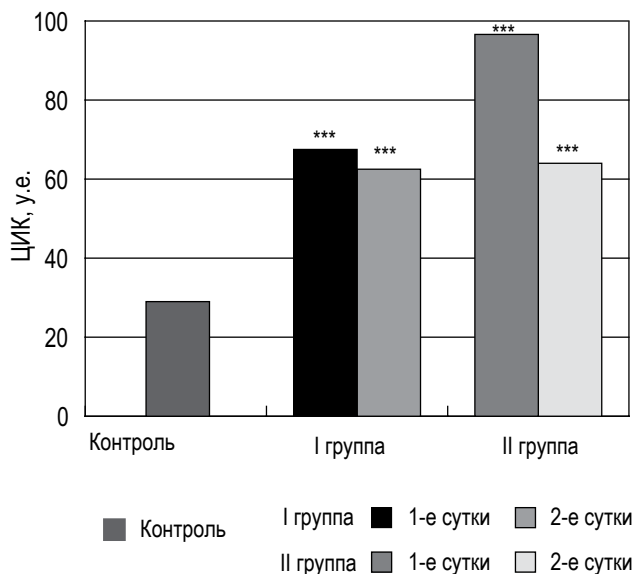


Рисунок 2. Динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести

Примечание. *** – различие с группой контроля статистически значимо ($p < 0,001$).

Результаты исследования фагоцитарной активности нейтрофилов у больных ВП различной степени тяжести (табл. 1) показали, что процент активных фагоцитов в обеих группах был достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у лиц контрольной группы. Кроме того, в обеих группах было установлено снижение фагоцитарного числа ($p < 0,001$). В динамике наблюдался рост значений указанных показателей, но они не достигали уровня группы контроля. Аналогичные данные получены при иммунологическом мониторинге в зависимости от объема поражения легочной ткани.

По данным НСТ-теста, относительное содержание клеток, способных восстанавливать нитросиний тетразолий в периферической крови в обеих группах больных было выше, чем в контроле. Возможно, это характеризует активацию нейтрофилов в ответ на антигенную стимуляцию и (или) бактериальную сенсibilизацию.

Показатель же функционального резерва микробиоцидности нейтрофилов периферической крови (НСТст.-НСТсп.) был снижен в обеих группах, что может быть оценено в качестве критерия недостаточности резервных функций.

Доказательством дисфагоцитоза, по нашему мнению, является нарушение элиминации ЦИК из организма. Так, содержание циркулирующих иммунных комплексов статистически значимо было повышено у больных обеих групп (рис. 1).

Таким образом, первая неспецифическая линия защиты при ВП сопровождается увеличением абсолютного числа нейтрофилов со сниженной фагоцитарной активностью, гиперактивацией клеток с истощением резервных возможностей.

Анализ изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета при ВП проводился с учетом степени тяжести (рис. 2).

Было выявлено, что у больных первой группы (легкое и среднетяжелое течение ВП) сопровождалось увеличением относительного числа зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) с уменьшением их абсолютного значения, снижением количества Т-хелперов индукторов ($CD4^+$), увеличением количества цитотоксических ($CD8^+$) и натуральных киллерных клеток ($CD56^+$), снижением количества HLA-DR.

У пациентов второй группы (при тяжелом течении ВП) – определялось снижение относительного числа зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и Т-хелперов ($CD4^+$), выявлялись относительная и абсолютная В-лимфопения ($CD19^+$), значительное повышение относительного показателя натуральных киллерных клеток ($CD56^+$).

При исследовании иммуноглобулинов у больных внебольничной пневмонией различной степени тяжести получены следующие данные (табл. 2): уровень IgA имел тенденцию к повышению, а уровень IgM к снижению у больных обеих групп, но показатели статистически значимо не отличались от уровня таковых в контрольной группе. Уровень IgG был достоверно ($p < 0,05$) снижен у пациентов обеих групп.

Аналогично с изучением показателей клеточного и гуморального иммунитета, исследование

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА ЗНАЧЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Показатели иммуноглобулинов	Больные внебольничной пневмонией (n = 120)				ПЗЛ (контроль) (n = 20)
	1-я группа (n = 83)		2-я группа (n = 37)		
	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	
IgA, г/л	3,23±0,29	3,25±0,41	3,45±0,48	2,86±0,43	2,88±0,31
IgM, г/л	1,41±0,05	1,63±0,12	1,54±0,23	1,61±0,21	1,85±0,88
IgG, г/л	10,74±0,51*	10,46±0,70*	10,91±1,09	11,22±1,35	12,5±0,68

Примечание. * – различие с группой контроля статистически значимо ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ВП РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Показатели	Больные внебольничной пневмонией (n = 120)				ПЗЛ (контроль) (n = 20)
	1-я группа (n = 83)		2-я группа (n = 37)		
	1-е сутки	10-е сутки	1-е сутки	10-е сутки	
IL-2, пг/мл	86,80±19,15**	87,26±27,60**	55,26±17,48**	73,60±37,47**	22,90±4,70
IL-4, пг/мл	39,96±13,10	47,00±17,87	14,89±5,20**	3,51±1,14***	30,60±6,60
IL-6, пг/мл	6,07±3,24	2,42±2,03*	64,20±48,65***	59,16±30,8***	5,50±2,30
IL-8, пг/мл	8,53±3,20	4,13±0,95*	11,77±4,28*	6,54±2,11	7,50±2,90
TNF α , пг/мл	1,88±0,70*	0,95±0,40	2,24±1,46	4,09±2,62**	1,50±0,35

Примечание. Статистическая значимость различий с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

цитокинов в сыворотке крови проводилось с учетом степени тяжести заболевания. При этом были выявлены следующие особенности (табл. 3):

Общим для больных с различной степенью тяжести ВП являлось исходное повышение в крови уровня воспалительного цитокина IL-2 ($p < 0,01$), тенденция к увеличению значения TNF α .

У больных первой группы (с легким и среднетяжелым течением ВП) незначительно повышался уровень IL-4, значения регуляторного цитокина IL-6 и провоспалительного хемокина IL-8. Напротив, у тяжелых больных (во второй группе) уровень лимфокина IL-4 был достоверно ниже контроля ($p < 0,01$), значение IL-8 выше ($p < 0,05$), а показатель IL-6 превышал показатель контрольного значения в десятки раз.

В процессе иммунологического мониторинга выявлено: уровень IL-2 оставался значительно повышенным в обеих группах, а у тяжелых боль-

ных даже нарастал, значение же IL-4 несколько увеличивалось в группе с легкой и среднетяжелой формой заболевания, а при тяжелом течении достоверно ($p < 0,001$) уменьшалось. В обеих группах через 10 дней лечения наблюдалась нормализация показателя воспалительной активности IL-8. Однако у больных с тяжелой формой заболевания значение регуляторного IL-6 оставалось достоверно высоким. Уровень же TNF α , лимфокина с выраженной провоспалительной активностью, имевшего тенденцию к повышению в обеих группах в начале заболевания, — на фоне лечения снижался при легком течении ВП и нарастал у тяжелых больных.

Изменения уровней цитокинов, характерные для той или иной степени тяжести, соответствовали также и объему поражения легочной ткани. Так, активация хемокина IL-8 повышалась при увеличении объема воспалительного процесса

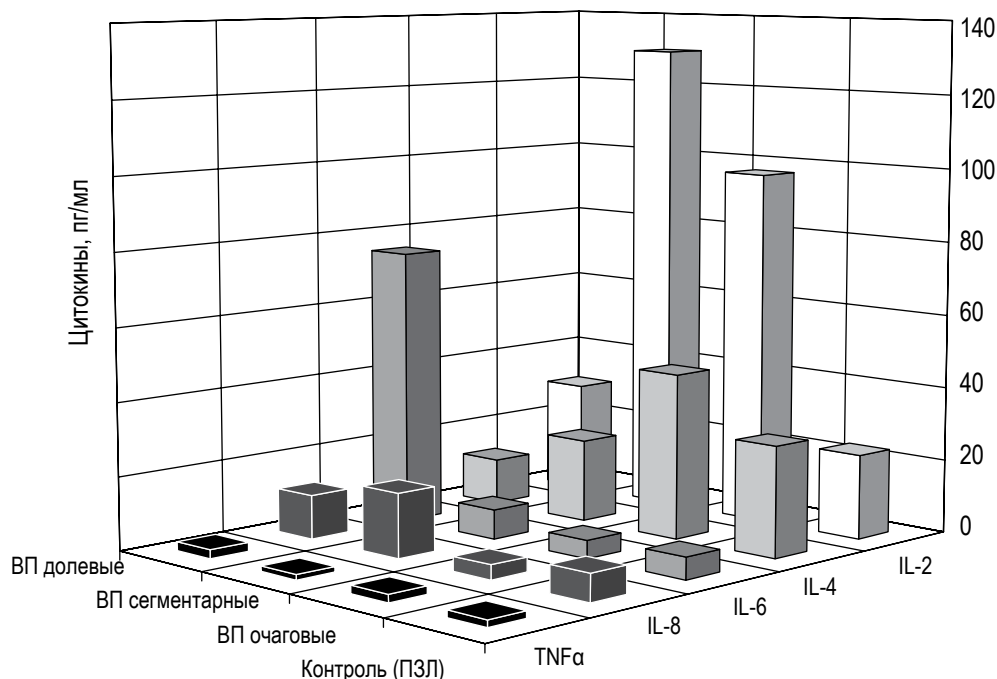


Рисунок 3. Уровни цитокинов в сыворотке крови в зависимости от объема поражения легочной ткани

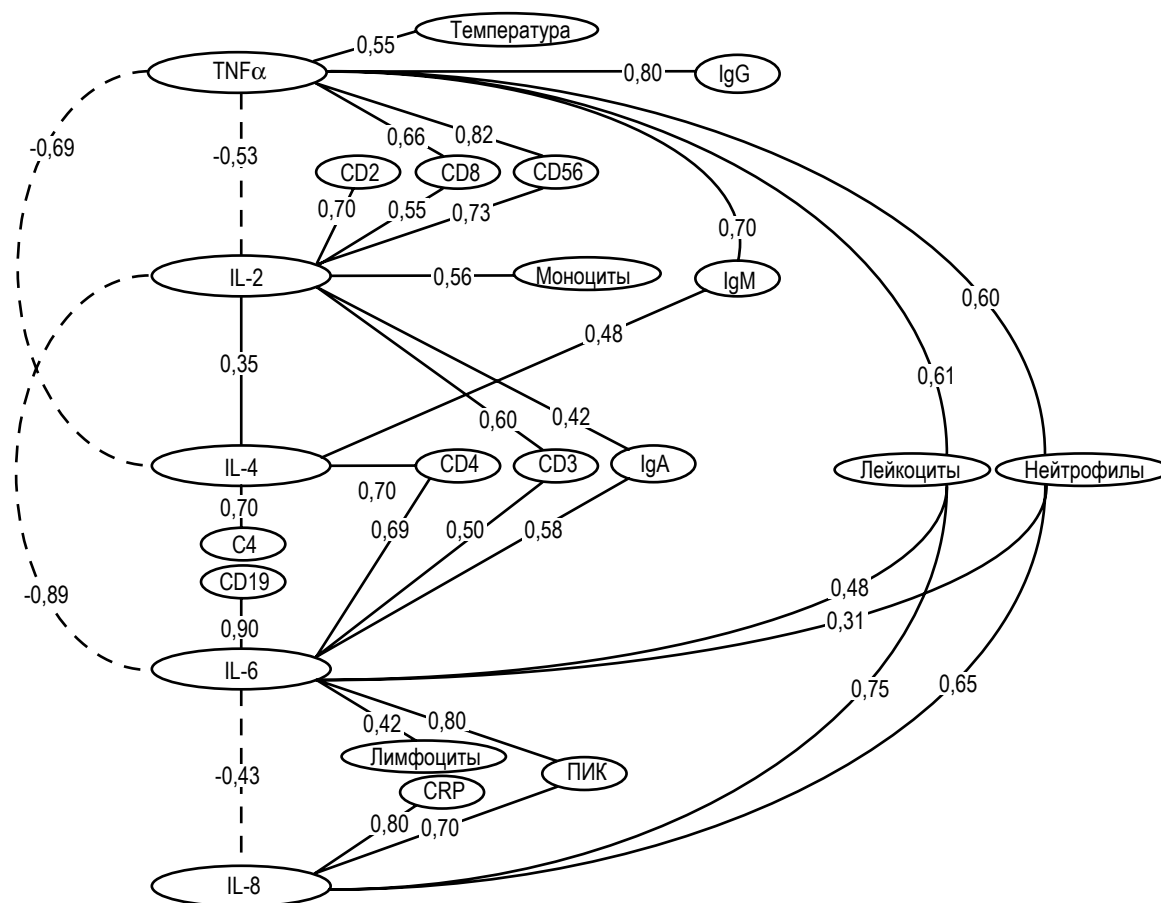


Рисунок 4. Корреляционные связи между показателями иммунной системы у больных ВП с тяжелым течением

в легких. Показатель ИЛ-8 был в 1,9 раза выше при сегментарном и в 2,7 раза – при долевым поражении, чем при очаговом, тогда как уровень в определенной степени противовоспалительного цитокина ИЛ-4 был достоверно снижен. Его уровень был тем ниже, чем больше объем поражения легочной ткани – в 2 раза ниже контроля при сегментарном и в 3,2 раза – при долевым поражении. Значение регуляторного цитокина ИЛ-6 было в 1,5 раза выше при сегментарном и в 4 раза – при долевым процессе, чем при очаговом.

При изучении корреляции между уровнями цитокинов и другими показателями иммунной системы (рис. 4) выявлена индуцирующая роль этих важнейших факторов межклеточного взаимодействия на различные звенья иммунитета.

Обсуждение

Результаты анализа клинического течения и этиологической характеристики внебольничной пневмонии обследованных нами пациентов отражают общие тенденции течения заболевания, согласующиеся с литературными данными [1, 15, 17].

В то же время в характере иммунного ответа больных с ВП отмечаются особенности реактивности, определяющие степень тяжести заболевания. В начале и разгаре пневмонии выявлена относительная лимфопения в обеих группах больных, более выраженная при тяжелом течении болезни, что, по нашему мнению, свидетельствует о недостаточном реагировании клеток лимфоцитарного звена. Эта тенденция отчетливо прослеживается при анализе субпопуляций лимфоцитов у различных категорий больных пневмонией. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением отмечено увеличение числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), цитотоксических (CD8⁺) и натуральных киллерных клеток (CD56⁺). Напротив, тяжелое течение ВП сопровождается снижением числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), индекса CD4/CD8, при одновременном снижении уровня В-лимфоцитов (CD19⁺), на фоне повышения числа натуральных киллерных клеток (CD56⁺). Подобные изменения в группе пациентов с тяжелой формой ВП являются характерными для системных воспалительных процессов, но в то же время могут

свидетельствовать о неадекватности иммунного ответа [3, 10].

Показатели основных классов иммуноглобулинов в начальном периоде ВП также характеризовались более низкими значениями, чем в контрольной группе, за исключением IgA. Дисиммуноглобулинемия на фоне выявленного нами усиления иммунокомплексных механизмов и функциональной недостаточности фагоцитарного звена позволяет предположить наличие иммунокомплексного и аутоиммунного компонентов в патогенезе осложненного течения пневмоний.

Наибольший интерес представляют результаты проведенных исследований системы цитокинов.

У больных с легким и очаговым течением заболевания отмечается равноценная активация оппозиционных пулов цитокинов в начале заболевания (IL-2, -4, -6, -8, TNF α) с повышением IL-2, -4 и снижением IL-6, -8 и TNF α в динамике. Напротив, тяжелое течение и долевое поражение легочной ткани сопровождается дисбалансом цитокинового звена в виде увеличения содержания IL-6 в 10,5 раз, IL-8 в 1,4 раза, TNF α в 1,3 раза и снижения в 1,6 раза IL-2, в 2,7 раза IL-4 (в сравнении с показателями больных с легким течением).

Учитывая важнейшую регуляторную роль лимфокинов IL-2, IL-4 (синтезируемых соответственно Th1, Th2 лимфоцитами) [7, 8, 11, 18], можно предположить недостаточную межклеточную активацию специфических факторов клеточного звена иммунитета (косвенно подтвержденную низкими показателями Т- и В-лимфоцитов, уровнем иммуноглобулинов) у больных с тяжелым течением, приводящую к усугублению инфекционного процесса. Таким образом, у больных с тяжелыми формами внебольничной пневмонии и большим объемом поражения легочной ткани наблюдается дисбаланс цитокинового звена, определяющий, на наш взгляд, патогенетические особенности течения заболевания.

Недостаточность клеточного и гуморального механизмов иммунитета и дисбаланс цитокинового звена у больных внебольничной пневмонией определяет тяжесть течения данного заболевания.

Данные иммунологического мониторинга позволяют сделать заключение о том, что стандартная терапия больных внебольничной пневмонией приводит к ее клинко-рентгенологическому разрешению, но не сопровождается нормализацией показателей иммунитета в группе больных с тяжелой формой заболевания и долевым поражением легких. Это обосновывает необходимость дальнейшей разработки патогенетической, в том числе и иммунокорректирующей терапии при тяжелом течении заболевания.

Список литературы

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничные пневмонии у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. — М., 2003. — 53 с.
2. Иммунология и аллергология (цветной атлас) / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. — М.: Практическая медицина, 2006. — С. 50-57.
3. Караулов А.В. Молекулярная медицина и клиническая иммунология // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. — 2002. — Т. 3. — С. 3-15.
4. Караулов А.В. Иммунология внебольничных пневмоний // Пневмония / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова, Н.Е. Чернеховской. — М.: Экономика и информатика, 2002. — С. 67-93.
5. Карпищенко А.И. Пневмонии. Справочник. Мед. лабор. диагностика. — СПб., 2001. — С. 359-385.
6. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов // Rus. J. Immunology. — 1999. — № 4 (1). — Р. 36-52.
7. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т.1, № 1 — С. 5-8.
8. Маркелова Е.В. Система цитокинов у больных с острыми повреждениями легких и клинко-иммунологическое обоснование терапии лейкинфероном: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Владивосток, 2000. — 49 с.
9. Мухина М.А., Галеева Ж.А. Принципы антибактериальной терапии внебольничной пневмонии // Фарматека. — 2006. — № 16. — С. 60-65.
10. Гельцер Б.И., Маркелова Е.В., Просекова Е.В., Кочеткова Е.А. Система цитокинов и болезни органов дыхания // Терапевтический архив. — 2002. — Т. 74, № 11. — С. 94-98.
11. Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., Корявченкова И.В. и др. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 14-19.
12. Чучалин А.Г. Пульмонология. — М: Белая книга, 2003. — С. 42-44.
13. Ярилин А.А. Контактные межклеточные взаимодействия при иммунном ответе // Мед. Иммунология. — 1999. — Т. 1, № 1-2. — С. 37-46.
14. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — С. 112-120.
15. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults // Thorax. — 2001. — Vol. 56, Suppl. 4. — P. 1-64.
16. Standiford T.J., Kunkel S.L., Greenberg M.J., Laichalk L.L., Strieter R.M. Expression and regulation

of chemokines in bacterial pneumonia // J. Leucocyte Biol. – 1996. – Vol. 59, N 1. – P. 24-28.

17. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., Bass J.B., Broughton W.A., Campbell G.D., Dean N., File T., Fine M.J., Gross P.A., Martinez F., Marrie T.J., Plouffe J.F., Ramirez J., Sarosi G.A., Torres A., Wilson R., Yu V.L.; American Thoracic Society. Guidelines for management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity antimicrobial therapy, and prevention. The official statement of the American Thoracic Society was

approved by the ATC board of directors // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1730-1754.

18. The Cytokine Handbook / Ed. by A.W. Thomson, M.T. Lotze. – London; San Diego: Acad. Press, 2003. – 156 p.

поступила в редакцию 07.06.2007

отправлена на доработку 12.10.2007

принята к печати 22.10.2007