

## СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е. А. БАЙГОЗИНА<sup>1</sup>, В. И. СОВАЛКИН<sup>1</sup>, Е. П. ПОДГУРСКАЯ<sup>2</sup>

### THE LEVEL OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PLEURAL EFFUSIONS OF VARIOUS NATURE

E. A. BAYGOZINA<sup>1</sup>, V. I. SOVALKIN<sup>1</sup>, E. P. PODGURSKAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Омск

<sup>2</sup>БУЗОО «Областная клиническая больница», г. Омск

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, RF

<sup>2</sup>Omsk Clinical Hospital, Omsk, RF

В проспективном исследовании оценено дифференциально-диагностическое значение провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-8 у пациентов с плевральными выпотами различной этиологии (парапневмонических, туберкулезных, злокачественных и транссудатах). Установлено, что маркером парапневмонического плеврального выпота и эмпиемы плевры является интерлейкин-8. Высокие концентрации данного цитокина определяются в крови и плевральной жидкости. Выявлены клинико-иммунологические ассоциации между содержанием интерлейкина-1 $\beta$  в крови/плевральной жидкости при плевральных выпотах туберкулезной и злокачественной этиологии. Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных критериев при дифференциальной диагностике плевральных выпотов.

*Ключевые слова:* плевральный выпот, цитокины, дифференциальный диагноз.

The prospective study evaluated the differential diagnostic value of anti-inflammatory cytokines – tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interleukin-8 in the patients suffering from pleural effusions of various nature (parapneumonic, tuberculous, malignant and transsudate). It was found out that the marker of parapneumonic pleural effusion and pleural empyema was interleukin-8. The high concentration of this cytokine was detected in blood and pleural fluid. Clinical and immunological associations were found out between the level of interleukin-1 $\beta$  in blood/pleural fluid in pleural effusions of tuberculous and malignant nature. The obtained data can be used as additional criteria in differential diagnostics of pleural effusions.

*Key words:* pleural effusion, cytokines, differential diagnosis.

В развитых странах мира распространенность плеврального выпота (ПВ) достигает более 800 тыс. случаев в год [9]. Ведущими причинами ПВ, за исключением пневмонии, остаются туберкулез и злокачественное поражение плевры – 49,6 и 29,6% соответственно [8]. Как показывает реальная клиническая практика, бактериологическая верификация микобактерий туберкулеза в плевральной жидкости возможна лишь в 10-35% случаях; при использовании молекулярных тестов – в 20-81% случаев; выявляемость казеозных гранулем в биоптатах плевры составляет 56-82% [6].

Цель исследования: оценка дифференциально-диагностического значения провоспалительных цитокинов биологических жидкостей – фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-8 – при ПВ туберкулезного и онкологического генеза.

#### Материалы и методы

В ходе исследования проспективно обследованные 79 пациентов были разделены на четыре группы: I группа – с парапневмоническим ПВ ( $n = 31$ ), II группа – с туберкулезным ПВ ( $n = 16$ ), III группа

( $n = 21$ ) с ПВ опухолевой этиологии и IV группа ( $n = 11$ ) – с транссудатом различного генеза. Среди обследованных пациентов было 40 женщин и 39 мужчин. Средний возраст больных I группы составил  $53,16 \pm 3,40$  года; II –  $32,94 \pm 3,79$  года; III –  $58,40 \pm 2,21$  года; IV –  $52,80 \pm 5,81$  года.

При микробиологическом исследовании плевральной жидкости у пациентов с парапневмоническим ПВ выявлены следующие микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae* – 69%; *Staphylococcus aureus* – 15,5%; *Escherichia coli* – 5,2%; *Haemophilus influenzae* – 3,5%; в 6,8% случаев результаты были отрицательными. При исследовании плевральной жидкости у пациентов с туберкулезным ПВ микобактерии выявлены у 2 из 16 пациентов.

Исследование цитокинов проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета. Материалом для исследования служили образцы венозной крови и плевральной жидкости.

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  определяли с помощью набора реагентов ProCon TNF $\alpha$  фирмы «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), интерлейкин-1 $\beta$  – набора реагентов ProCon IL-1 $\beta$  (г. Санкт-Петербург).

Определение интерлейкина-8 в сыворотке крови и плевральной жидкости осуществляли с использованием наборов реагентов «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор-БЕСТ» (Новосибирская область). Лактатдегидрогеназу в сыворотке и плевральной жидкости определяли с помощью кинетического спектрофотометрического метода, основанного на оптическом тесте Варбурга. Принцип метода заключался в отличии спектров поглощения восстановленной и окисленной форм никотинамидадениндинуклеотида. Для определения лактатдегидрогеназы использовали наборы реагентов фирмы Bayer (Германия).

Оценку субпопуляционного состава лимфоцитов проводили по лимфотоксическому тесту с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16 производства ООО «Сорбент» (г. Москва). Количественное определение уровня сывороточных иммуноглобулинов основных классов G, A, M выполняли с помощью метода радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программы Statistica для Windows 6,0. В работе использовали следующие статистические методы: описательную статистику с определением среднего значения выборки, стандартной ошибки среднего и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ); критерий Манна – Уитни

и Краскелла – Уоллиса применяли для сравнения средних величин двух выборок; оценку степени выраженности взаимосвязи двух величин проводили путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты исследования

Количественное содержание изучаемых цитокинов в биологических жидкостях представлено в табл. 1 и 2. Как видно из табл. 1, в отношении сывороточного интерлейкина-1 $\beta$  достоверных различий между группами не выявлено, однако очевидна тенденция к повышению уровня данного цитокина в сыворотке у пациентов с ПВ опухолевого генеза. Содержание интерлейкина-1 $\beta$  в крови при ПВ опухолевого генеза составило  $314,04 \pm 82,58$  пг/мл, что согласуется с исследованиями ряда авторов [1, 11].

Изучение корреляционных связей показало, что существует обратная корреляционная зависимость между уровнем в крови интерлейкина-1 $\beta$  и показателем лактатдегидрогеназы плевральной жидкости ( $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ). В табл. 3 приведены данные о количественном содержании в сыворотке крови субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов больных с ПВ. Т-лимфоциты, имеющие мембранную молекулу CD3, существенно различались в I и III группах ( $p = 0,038$ ). Достоверное снижение суб-

Таблица 1

Содержание цитокинов в периферической крови у больных с плевральным выпотом ( $M \pm m$ ), пг/мл

Цитокины, пг/мл	I группа (n = 31)	II группа (n = 16)	III группа (n = 21)	IV группа (n = 11)
Интерлейкин-1 $\beta$	$252,30 \pm 48,39$ (15,49-716,0)	$243,61 \pm 79,14$ (8,49-930,50)	$314,04 \pm 82,58$ (14,77-1 110,0)	$181,99 \pm 96,07$ (18,20-818,52)
Фактор некроза опухоли- $\alpha$	$230,81 \pm 113,94$ (15,77-786,0)	$48,25 \pm 21,85$ (6,05-369,90)	$170,61 \pm 82,71$ (8,68-1 515,20)	$372,76 \pm 98,40$ (1,96-1 152,0)
Интерлейкин-8	$75,15 \pm 23,64$ (4,18-231,10)	$22,27 \pm 14,03^*$ (2,58-226,41)	$61,55 \pm 16,57\text{§}$ (2,40-230,30)	$19,69 \pm 9,72\#$ (1,47-73,23)

Примечание: \* – достоверность различий между I и II группами (U-критерий Манна – Уитни), ( $p < 0,05$ ); # – достоверность различий между I и IV группами (критерий Краскелла – Уоллиса) ( $p < 0,05$ ); § – достоверность различий между II и III группами (U-критерий Манна – Уитни), ( $p = 0,01$ ).

Таблица 2

Содержание цитокинов в плевральной жидкости у больных с плевральным выпотом ( $M \pm m$ ), пг/мл

Цитокины, пг/мл	I группа (n = 31)	II группа (n = 16)	III группа (n = 21)	IV группа (n = 11)
Интерлейкин-1 $\beta$	$302,78 \pm 49,62$ (15,77-893,70)	$367,64 \pm 83,49$ (23,65-961,30)	$396,15 \pm 83,27$ (16,55-1 564,0)	$75,79 \pm 27,19^*$ (2,0-218,10)
Фактор некроза опухоли- $\alpha$	$284,34 \pm 157,78$ (22,56-864,20)	$284,07 \pm 188,96$ (8,59-3 041,10)	$203,22 \pm 96,23$ (6,32-1 767,0)	$370,19 \pm 97,29$ (0,66-436,20)
Интерлейкин-8	$347,04 \pm 72,59$ (11,60-1 130,0)	$214,76 \pm 62,60$ (4,03-396,0)	$163,67 \pm 31,02$ (29,43-517,12)	$43,21 \pm 10,46\#$ (2,0-75,85)

Примечание: \* – достоверность различий между I, II, III, IV группами (U-критерий Манна – Уитни) ( $p < 0,01$ ); # – достоверность различий между I, II, III, IV группами (U-критерий Манна – Уитни) ( $p < 0,05$ ).

Некоторые показатели клеточно-гуморального иммунитета у больных с плевральным выпотом различной этиологии

Показатель	I группа (n = 31)	II группа (n = 16)	III группа (n = 21)	IV группа (n = 11)	$P_u$
CD3, %	54,39 ± 1,93	55,18 ± 3,09	47,13 ± 2,35	58,00 ± 1,15	$P_{I,III} = 0,038$
CD4, %	31,26 ± 1,80	27,18 ± 2,27	22,53 ± 2,66	32,00 ± 9,29	$P_{I,II,III,IV} = 0,01$
CD8, %	19,73 ± 1,05	22,90 ± 3,02	18,13 ± 1,29	27,66 ± 2,33	$P_{I,II,III,IV} < 0,05$
CD16, %	11,65 ± 1,19	13,64 ± 2,01	15,92 ± 3,54	17,33 ± 0,88	$P_{I,II,IV} < 0,05$
ИРИ	1,65 ± 0,11	1,35 ± 0,16	1,09 ± 0,15	1,09 ± 0,26	$P_{I,II,III,IV} = 0,02$
IgA, г/л	2,88 ± 0,26	2,73 ± 0,42	3,02 ± 0,39	4,21 ± 0,94	$P_{I,II,IV} < 0,05$
IgG, г/л	17,43 ± 1,94	16,87 ± 3,77	13,52 ± 0,94	15,14 ± 1,80	н/д
IgM, г/л	2,27 ± 0,27	1,5 ± 0,14	2,20 ± 0,36	2,54 ± 1,43	н/д

Примечание:  $P_u$  – критерий Манна – Уитни; н/д – недостоверные различия между группами.

популяции лимфоцитов CD3<sup>+</sup> в 3-й группе свидетельствовало о вторичной иммунологической недостаточности, обусловленной канцерогенезом. Уровень CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов существенно различался в группах обследованных ( $p = 0,01$ ) (табл. 3).

Содержание CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов при туберкулезном плеврите оказалось достоверно выше, чем при злокачественном ПВ:  $27,18 \pm 2,27\%$  против  $22,53 \pm 2,66\%$  ( $p = 0,01$ ). Показатели CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов достоверно отличались во всех группах (табл. 3), что отражало их функцию цитотоксического клеточного иммунного надзора против бактериальных агентов и опухолевых клеток. В отношении CD16<sup>+</sup> лимфоцитов выявлена наибольшая тенденция к возрастанию в группе опухолевых ПВ ( $p < 0,05$ ), что адекватно отражало реализацию немедленного уровня иммунного надзора за опухолевыми клетками. Среди гуморальных факторов защиты обращала внимание достоверность различий по содержанию сывороточного IgA между группами, за исключением пациентов с туберкулезным ПВ ( $p < 0,05$ ). В случае парапневмонического ПВ уровень IgA в сыворотке оказался ниже, чем при злокачественных ПВ и трансудате. Содержание IgG достоверно не отличалось во всех исследуемых группах пациентов. Результаты корреляционного анализа показали прямую связь между содержанием сывороточного интерлейкина-1 $\beta$  и уровнем циркулирующих CD16 ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,01$ ). Имеется также и прямая корреляционная зависимость между содержанием интерлейкина-1 $\beta$  в сыворотке и плевральной жидкости ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ). С клинической точки зрения это может приводить к появлению системных эффектов интерлейкина-1 $\beta$  в ответ на синтез данного цитокина локально вплоть до развития бактериального септического шока. Наиболее низкое содержание интерлейкина-1 $\beta$  в трансудате обусловлено отсутствием таких мощных стимулов для синтеза медиаторов воспаления, как бактериальные и опухолевые антигены.

В табл. 2 показано, что при всех типах экссудата отмечено повышение концентрации интерлейкина-1 $\beta$  по сравнению с сывороткой, однако достоверных данных не получено ( $p > 0,05$ ). Тем не менее минимальная концентрация интерлейкина-1 $\beta$  в плевральной жидкости была характерна для группы пациентов с трансудатом ( $p < 0,05$ ). Alexandrakis M. G. et al. получили аналогичные данные [3]. Ciledag A. et al. указывают, что гиперпродукция данного цитокина у пациентов с экссудатом связана только с бактериальными агентами [6].

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  играет ключевую роль в развитии воспалительного ответа: инициирует синтез интерлейкинов-1 и -6, служит хемотактантом для нейтрофильных гранулоцитов, активирует макрофаги, а также стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [2]. Как видно из табл. 1, уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  в крови существенно не различался между исследуемыми группами больных, в том числе в группе с трансудатом ( $372,76 \pm 98,40$  пг/мл). Максимально высокая концентрация фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке регистрировалась при парапневмоническом ПВ ( $230,81 \pm 113,94$  пг/мл) по сравнению с другими группами, данные статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ). В ранее проведенных исследованиях фактор некроза опухоли- $\alpha$  нашел отражение как надежный индикатор (с чувствительностью 74%) осложненного парапневмонического ПВ [10]. Другими авторами показано, что уровень данного цитокина в сыворотке выше при парапневмоническом и туберкулезном ПВ по сравнению с ПВ опухолевой этиологии [4, 6]. Противоречат данным литературы результаты исследований, обнаружившие на более низкое содержание фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке у пациентов с туберкулезным ПВ ( $48,25 \pm 21,85$  пг/мл). По некоторым данным [6], в крови больных туберкулезом легких данный цитокин обнаруживается в высоких концентрациях, и это соответствует неблагоприятной динамике

процесса, обширности поражения легочной ткани и наличием полостей распада.

Концентрация фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке больных с опухолевым ПВ оказалась ниже, чем при парапневмоническом ПВ ( $170,61 \pm 82,71$  пг/мл), и выше, чем при туберкулезном поражении плевры ( $p > 0,05$ ).

Тесная взаимосвязь между цитокинами и клеточным иммунитетом подтверждалась прямыми корреляционными связями между CD3- и CD4-молекулами Т-лимфоцитов у больных с парапневмоническим ПВ ( $r = 0,47, p < 0,05$ ;  $r = 0,51, p < 0,01$  соответственно). Корреляционный анализ показал прямую зависимость между уровнем циркулирующих иммуноглобулинов классов А ( $r = 0,42; p < 0,05$ ) и G ( $r = 0,37; p < 0,05$ ) и уровнем фактора некроза опухоли- $\alpha$  в сыворотке у пациентов с экссудатом и между концентрацией в плевральной жидкости и сыворотке при парапневмоническом ПВ ( $r = 0,93; p < 0,001$ ).

При туберкулезном ПВ уровень фактора некроза опухоли- $\alpha$  в плевральной жидкости достоверно выше, чем в сыворотке:  $284,07 \pm 188,96$  против  $48,25 \pm 21,85$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Есть сведения, что данный цитокин действует в качестве апоптотического фактора на инфицированные *Mycobacterium tuberculosis* макрофаги и является одним из факторов формирования гранулемы, интрамакрофагальной элиминации бактериальных антигенов и развития фиброза [11, 12]. Анализ цитокинового статуса показал активную роль интерлейкина-8 в патологии плевры. Как видно из табл. 1, концентрация интерлейкина-8 в сыворотке была максимальной и составила  $75,15 \pm 23,64$  пг/мл при парапневмоническом ПВ. При этом уровень интерлейкина-8 оказался достоверно выше в группе больных с парапневмоническим ПВ, чем с туберкулезным ПВ ( $p < 0,05$ ) и с транссудатом ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов с опухолевым ПВ концентрация интерлейкина-8 в сыворотке достоверно превышала данный показатель у больных с туберкулезным ПВ ( $p = 0,01$ ). Подобный дисбаланс интерлейкина-8 выявлен и в других исследованиях [1, 13].

Уровень интерлейкина-8 в сыворотке в случае туберкулезного ПВ был достоверно ниже по сравнению с парапневмоническим опухолевым ПВ (табл. 1). Корреляционный анализ показал прямую зависимость между интерлейкином-8 в сыворотке и уровнем CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в группе пациентов с экссудатом ( $r = 0,56; p < 0,01$ ).

Максимально высокий уровень интерлейкина-8 был у больных в плевральной жидкости при парапневмоническом процессе ( $347,04 \pm 72,59$  пг/мл), особенно в случае эмпиемы плевры (до  $1\ 130$  пг/мл) (табл. 2). Минимальная концентрация интерлейкина-8 в плевральной жидкости выявлена у пациентов с транссудатом ( $43,21 \pm 10,46$  пг/мл). Содержание интерлейкина-8 в плевральной жидкости среди

всех исследуемых типов экссудата достоверно не отличалось ( $p > 0,05$ ), однако зарегистрированы достоверные различия между группами пациентов с экссудатом и транссудатом независимо от причины экссудата ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Кроме того, получена прямая корреляционная зависимость между уровнем интерлейкина-8 и содержанием лейкоцитов в плевральной жидкости при парапневмоническом ПВ ( $r = 0,50, p < 0,05$ ). Высокие концентрации интерлейкина-8 в плевральной жидкости регистрировали и другие исследователи [5]. Обращает на себя внимание высокая концентрация интерлейкина-8 (более  $100$  пг/мл) в плевральной жидкости в случае туберкулезного ПВ в отличие от его содержания в сыворотке ( $p > 0,05$ ). В ранее проведенных исследованиях установлен повышенный уровень интерлейкина-8 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов с туберкулезом легких [14].

Достоверные отличия между сывороточным интерлейкином-8 и содержанием его в плевральной жидкости получены в группах с парапневмоническим и туберкулезным ПВ ( $p < 0,05$ ). Концентрация данного цитокина в 5-10 раз была выше в плевральной жидкости. Данная позиция определена и другими исследователями [3].

## Заключение

Определение ключевых цитокинов с провоспалительными свойствами в плевральной жидкости и сыворотке крови, а также их соотношение имеет вспомогательное диагностическое значение при ПВ. Маркером парапневмонического ПВ является интерлейкин-8; в формировании ПВ опухолевой и туберкулезной этиологии активно участвует интерлейкин-1 $\beta$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 20-35.
2. Рыдловская А. В., Симбирцев А. С. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4-10.
3. Alexandrakis M. G., Kyriakou D., Alexandrakis R. et al. Pleural interleukin-1 $\beta$  in differentiating transudates and exudates comparative analysis with other biochemical parameters // Respiration. – 2002. – Vol. 69. – P. 201-206.
4. Chung C.-L., Chen C.-H., Sheu J.-R. Proinflammatory cytokines, transforming growth factor- $\beta$ 1, and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 690-697.
5. Chudzicka A., Chcialowski A. Parapneumonic pleural effusion: difficulties in making therapeutic decisions // Pol Arch Med Wewn. – 2007. – Vol. 117, № 1-2. – P. 44-48.
6. Ciledag A., Kaya A., Erol S. et al. The comparison of pleural fluid TNF-alpha and IL-10 levels with ADA in tuberculous pleural effusion // Curr Med Chem. – 2010. – Vol. 17, № 19. – P. 2096-2100.
7. Dinarello C.A. Anti-cytokine therapeutics and infections // Vaccine. – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 24-34.
8. Gopi A., Madhavan S. M., Sharma S. K. et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006 // Chest. – 2007. – Vol. 131, № 3. – P. 880-889.

9. Li M., Wang H., Wang X. et al. Diagnostic accuracy of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, interleukin-10 and adenosine deaminase 2 in differential diagnosis between tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion // *J. Cardiothoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 9. – P. 112-118.
10. Porcel J. M., Vives M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in pleural fluid // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – P. 160-164.
11. Prabha C., Kripa V. Role of TNF- $\alpha$  in host immune response in tuberculous pleuritis // *Curren Sci.* – 2003. – Vol. 85. – P. 639-642.
12. Roumir T., Capron M., Dombrowicz D. et al. Pathogen induced regulatory cell populations preventing allergy through the Th1/Th2 paradigm point of view // *Immunologic Research*. – 2008. – Vol. 40, № 1. – P. 1-17.
13. Rovina N., Dima E., Psallidas I. [et al.] Interleukin-18 is up-regulated in infectious pleural effusions // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 63, № 2. – P. 166-171.
14. Tavares Marques M. A., Alves V., Duque V. et al. Deep lung-cellular reaction to HIV // *Rev. Port. Pneumol.* – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 175-212.

#### REFERENCES

1. Dem'yanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnostic value of cytokine level testing in the clinical practice. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2003, vol. 2, no. 1, pp. 20-35. (In Russ.)
2. Rydlovskaya A.V., Simbirtsev A.S. Functional polymorphism of TNFA gene and pathology. *Tsitokiny i Vospaleniye*, 2005, vol. 4, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)
3. Alexandrakis M.G., Kyriakou D., Alexandrakis R. et al. Pleural interleukin-1 $\beta$  in differentiating transudates and exudates comparative analysis with other biochemical parameters. *Respiration*, 2002, vol. 69, pp. 201-206.
4. Chung C.-L., Chen C.-H., Sheu J.-R. Proinflammatory cytokines, transforming growth factor- $\beta$ 1, and fibrinolytic enzymes in loculated and free-flowing pleural exudates. *Chest*, 2005, vol. 128, pp. 690-697.
5. Chudzicka A., Chcialowski A. Parapneumonic pleural effusion: difficulties in making therapeutic decisions. *Poi Arch Med Wewn.*, 2007, vol. 117, no. 1-2, pp. 44-48.
6. Ciledag A., Kaya A., Erol S. et al. The comparison of pleural fluid TNF-alpha and IL-10 levels with ADA in tuberculous pleural effusion. *Curr Top Med.*, 2010, vol. 17, no. 19, pp. 2096-2100.

7. Dinarello C.A. Anti-cytokine therapeutics and infections. *Vaccine*, 2003, vol. 21, no. 2, pp. 24-34.
8. Gopi A., Madhavan S.M., Sharma S.K. et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*, 2007, vol. 131, no. 3, pp. 880-889.
9. Li M., Wang H., Wang X. et al. Diagnostic accuracy of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, interleukin-10 and adenosine deaminase 2 in differential diagnosis between tuberculous pleural effusion and malignant pleural effusion. *J. Cardiothoracic Surgery*, 2014, vol. 9, pp. 112-118.
10. Porcel J.M., Vives M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in pleural fluid. *Chest*. 2004, vol. 125, pp. 160-164.
11. Prabha C., Kripa V. Role of TNF- $\alpha$  in host immune response in tuberculous pleuritis. *Curren Sci.*, 2003, vol. 85, pp. 639-642.
12. Roumir T., Capron M., Dombrowicz D. et al. Pathogen induced regulatory cell populations preventing allergy through the Th1/Th2 paradigm point of view. *Immunologic Research*, 2008, vol. 40, no. 1, pp. 1-17.
13. Rovina N., Dima E., Psallidas I. [et al.] Interleukin-18 is up-regulated in infectious pleural effusions. *Cytokine*, 2013, vol. 63, no. 2, pp. 166-171.
14. Tavares Marques M.A., Alves V., Duque V. et al. Deep lung-cellular reaction to HIV. *Rev. Port. Pneumol.*, 2007, vol. 13, no. 2, pp. 175-212.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Байгозина Евгения Александровна**  
 Омский государственный медицинский университет,  
 доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной  
 терапии с курсом эндокринологии.  
 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.  
 Тел./факс: 8 (3812) 23-32-89; 8 (3812) 23-46-32  
 E-mail: pulmonology55@mail.ru

Поступила 05.02.2015