



ЗНАЧЕНИЕ ФЕРМЕНТА АДА В ДИАГНОСТИКЕ И РЕЗУЛЬТАТАХ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА

TUBERKULYOZ PLEVRITINI TASHXISLASH VA DAVOLASH NATIJALARIDA ADA FERMENTINING AHAMIYATI

THE IMPORTANCE OF THE ADA ENZYME IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OUTCOMES OF TUBERCULOUS PLEURISY

Парпиева Н. Н.

(<https://orcid.org/0000-0002-0360-1333>),

Абдугаппаров Ф. Б.

(<https://orcid.org/0000-0003-0083-0111>),

Ташкентская медицинская академия, Ташкент Узбекистан

Резюме

Цель: изучить роль фермента АДА в диагностике и результатах лечения туберкулезного плеврита.

Методы: проведенное здесь исследование было когортным исследованием, которое опиралось на вторичные данные, полученные из медицинских карт и форм туберкулеза пациентов. В частности, исследование было сосредоточено на лицах, которые были направлены в стационарное отделение Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии (РСНПМЦФиП) и Ташкентской клинической больницы фтизиатрии и пульмонологии (ТКБФиП) в период с 2021 по 2022 год.

Результаты: В период с 2021 по 2022 год в клиниках РСНПМЦФиП и ТКБФиП были исследованы плевральная жидкость и сыворотка крови 80 пациентов. Все они были разделены на 2 группы - (1) с ТП, (2) с плевритом нетуберкулезной этиологии. У пациентов 1 группы АДА в плевральной



International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

жидкости и сыворотке крови были выше, чем в группе 2. Отмечено, что количество АДА в плевральной жидкости было в 3,2 раза выше в группе 1, чем во 2 (46,6 против 14,4 соответственно), а в сыворотке крови - в 5,5 раза (25,3 против 4,5 соответственно). У большинства обследованных пациентов был успешный результат лечения ($n = 50$, 91%), что было более распространено среди людей в возрасте 40 лет и моложе (90,9%) по сравнению с более старшей группой (89,2%), при этом различий между ними практически не было. Гендерные группы (90,4% и 87,5% среди мужчин и женщин соответственно). Возраст или пол не были значимо связаны с риском плохого результата лечения. У шести (8,7%) пациентов были доказательства устойчивости по крайней мере к рифампицину, а наличие лекарственно-устойчивого туберкулеза значительно увеличивало риск неудачи лечения (RR 3,97; 95% ДИ: 1,13-13,93, значение P 0,031). Гепатит был единственным сопутствующим заболеванием, значимо связанным с риском неудачи лечения (RR 4,8; 95% ДИ: 1,44-15,98, значение P 0,011).

Заключение: Из-за различной чувствительности и специфичности различных диагностических подходов диагностика плеврального выпота остается сложной задачей. Для максимальной точности диагностики и минимизации вероятности ошибочной диагностики ТП требуются междисциплинарные подходы.

Ключевые слова: туберкулез; плевральный выпот; АДА; диагностика; аспирация плевральной жидкости; биопсия плевры; результат лечения.

Введение

Распространенным внелегочным проявлением туберкулеза является плеврит [12]. Туберкулезный плеврит (ТП) развивается, когда микобактерии выделяют в плевральную полость антигенный белок. Это вызывает не до конца изученный медленный тип реакции сенсибилизации, и в плевральной полости накапливается жидкость. Трудности обычно заключаются не в диагностике самого плеврита, а в определении его этиологии для своевременного



International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

этиотропного лечения. Дело в том, что, помимо туберкулеза, наличие плевральной жидкости может быть обусловлено пневмонией, злокачественными опухолями, сердечной недостаточностью, циррозом печени, нефротическим синдромом, инфекционными нетуберкулезными заболеваниями легких, диффузными заболеваниями соединительной ткани.

Иммунный статус также может влиять на частоту туберкулезного плеврита. Поскольку основным механизмом является замедленная реакция гиперчувствительности, можно предположить, что у иммунокомпрометированных хозяев туберкулезный плеврит развивается реже, чем у иммунокомпетентных хозяев. Однако заболеваемость туберкулезным плевритом выше у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), чем у неинфицированных пациентов [6]. С другой стороны, более высокая заболеваемость не наблюдается у пациентов с трансплантацией почек и пациентов на диализе [7].

Дифференциальная диагностика ТП обычно включает инвазивные процедуры, такие как плевральная биопсия и торакоскопия [9, 13, 6]. Эти манипуляции требуют специальных навыков медицинского персонала и могут ухудшить состояние пациента. Высокая стоимость и длительное время получения результатов еще больше снижают эффективность плевральной биопсии и бактериологического метода, который считается «золотым стандартом» диагностики [14].

Сложность диагностики ТП дополняется сравнительно низкой чувствительностью традиционных методов. Кислотоустойчивые бактерии обнаруживаются в 20–30% исследований плевральной жидкости и 50–80% образцов плевральных биоптатов. Чувствительность не превышает 78% даже при использовании полимеразной цепной реакции для выявления микобактерий [8].

В то же время известно, что в плевральной жидкости имеются весьма чувствительные биохимические маркеры, определение концентрации которых может существенно облегчить дифференциальную диагностику ТП [2].

Фермент АДА присутствует в цитоплазме всех клеток тканей млекопитающих. Он участвует в метаболизме пуринов и катализирует



International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

дезаминирование аденозина и 2-дезоксаденозина в инозин и дезоксинозин соответственно. Существует несколько изоферментных форм АДА, наиболее важными из которых являются АДА1 и АДА2. Изофермент АДА1 присутствует во всех клетках организма, но в наибольшей концентрации в лимфоцитах и моноцитах. Изофермент АДА2 присутствует только в моноцитах и макрофагах.

Цель исследования

Изучение роли фермента АДА в диагностике и результатах лечения туберкулезного плеврита.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведенное здесь исследование было когортным исследованием, которое опиралось на вторичные данные, полученные из медицинских карт и форм туберкулеза пациентов. В частности, исследование было сосредоточено на лицах, которые были направлены в стационарное отделение РСНПМЦФиП и ТКБФиП в Ташкенте, Узбекистан, в период с 2021 по 2022 год. Основной целью исследования было изучение туберкулезного плеврального выпота у этой группы пациентов.

Исследуемая когорта

Исследование включало всех пациентов с предполагаемым туберкулезным плевральным выпотом (ТПВ), которые были госпитализированы в стационарное отделение РСНПМЦФиП и ТКБФиП в период с 2021 по 2022 год. Окончательный диагноз был определен с помощью комплексного подхода, включающего оценку клинических симптомов, рентгенологические исследования (включая рентгенографию грудной клетки, УЗИ и КТ грудной клетки) и исследование образцов плевральной жидкости. Были проведены различные тесты плевральной жидкости, такие как бактериологические исследования (включая микроскопию мазка на КУБ, Xpert MTB/RIF и посев микобактерий), а также цитологические и биохимические исследования.



International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

Кроме того, была проведена гистологическая оценка плевральной биопсии для помощи в постановке окончательного диагноза.

Сбор и проверка данных

Данные из медицинских карт пациентов и форм по туберкулезу были записаны в стандартизированные электронные записи. Эти записи были созданы с помощью приложения EpiData (версия 3.1 EpiData Association, Оденсе, Дания). Для обеспечения точности данные прошли тщательную проверку и проверку на наличие ошибок, включая перекрестное табуляция и анализ экстремальных значений. Любые несоответствия или расхождения, выявленные в ходе этого процесса, были устранены путем обращения к исходным документам.

Определения

Диабетический статус определялся на основе клинической истории или измерения уровня глюкозы в крови с последующей оценкой эндокринолога. Все пациенты были протестированы на антитела к ВИЧ и вирусу гепатита С на исходном уровне, а положительные результаты экспресс-теста были дополнительно подтверждены. Данные о курении и употреблении алкоголя были получены на основе самоотчетов пациентов. Результаты лечения туберкулеза классифицировались в соответствии с рекомендуемыми ВОЗ определениями: успешный результат (включая излечение и завершение лечения) и неуспешный результат лечения, включающий неудачу, потерю для последующего наблюдения и смерть [0].

Результаты и обсуждение

С 2021 по 2022 год в клиниках РСНПМЦФиП и ТКБФиП были исследованы плевральная жидкость и сыворотка крови 80 больных. Все они были разделены на 2 группы - (1) с ТП, (2) с плевритом нетуберкулезной этиологии. Возраст обследованных больных составил от 20 до 86 лет. Характеристика групп представлена в таблице 1.



International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Группы	Количество обследованных пациентов	Мужской	Женский	Возрастной диапазон	Средний возраст
Туберкулезный плеврит (группа 1)	50	42	8	20-83	42
Нетуберкулезный плеврит (группа 2)	30	19	11	27-86	60

Получение материала. Образцы плевральной жидкости были получены путем торакоцентеза. У каждого обследованного было получено около 40 мл плевральной жидкости. Часть жидкости была взята для подсчета клеточного состава, цитологического исследования, окраски кислотоустойчивых бактерий и определения количества белка. Другая часть жидкости была центрифугирована при 1500 об/мин в течение 10-15 минут, полученный супернатант был отделен и хранился при температуре -20°C и использовался для непосредственного исследования АДА.

Параллельно проводилась биопсия плевры, в ходе которой производился забор образцов для исследования, тканей для патогистологического и микробиологического исследования.

Туберкулез диагностируется при наличии любого из следующих результатов анализа: *Mycobacterium tuberculosis* обнаружены в плевральной жидкости или плевральной биопсии, гранулема и кислотоустойчивые бактерии обнаружены в плевральной ткани или туберкулез обнаружен в плевральной ткани с гранулемой и отсутствием кислотоустойчивых бактерий. при соблюдении эффективности лечения.

Диагноз плеврита опухолевой этиологии устанавливался на основании цитологического исследования плевральной жидкости или гистологического анализа биоптата плевры.

Исследование фермента АДА в сыворотке крови и плевральной жидкости. Активность фермента АДА определяли методом, описанным Giusti G. и Galanti B. Этот метод основан на реакции Бертолета (в присутствии аммиака, отделенного от аденозина) и связан с образованием окрашенного



International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

индофенольного комплекса и последующей спектрофотометрической оценкой его концентрации. Результаты выражаются в международных единицах активности (МЕ). Единицей активности АДА является количество фермента, необходимое для высвобождения 1 ммоль аммиака за 1 минуту в стандартных условиях анализа.

У пациентов 1-й группы уровень АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови был выше, чем у пациентов 2-й группы (таблица 2). Было отмечено, что количество АДА в плевральной жидкости в 1-й группе было в 3,2 раза выше, чем в 2-й группе, а в сыворотке крови в 5,5 раза выше соответственно.

Таблица 2. Активность фермента АДА в сыворотке крови и плевральной жидкости

Определяемые показатели	Исследуемые группы	
	Группа 1	Группа 2
АДА МЕ/л в плевральной жидкости	46,6 (3-69)	14.4 (4-38)
АДА МЕ/л в сыворотке крови	25,3 (0-37)	4.5 (0-19)

Примечание: $p < 0,05$

Мы исследовали диагностическую ценность уровней АДА в плевральной жидкости и сыворотке (таблица 3).

Таблица 3. Показатели диагностической ценности выявления АДА при туберкулезном плеврите

Индикаторы	АДА в плевральной жидкости МЕ/л	АДА в сыворотке крови МЕ/л
Пороговый результат	30	20
Истинно положительные результаты	47	21
Ложноположительные результаты	3	0
Истинно отрицательные результаты	27	30
Ложноотрицательные результаты	3	9
Чувствительность %	93	100
Специфичность %	96	70



International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

В представленной работе представлены результаты первого исследования, проведенного в Республике Узбекистан по оценке использования активности АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови с целью дифференциальной диагностики ТП. Они свидетельствуют об уникальности данных тестов. Увеличение общей активности АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови обусловлено в основном изоферментной формой АДА2. Аналогичное явление наблюдалось и другими исследователями. Тест на общую активность АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови, по-видимому, обладает высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с результатами, полученными в других странах.

Анализ литературных данных показал, что среди европейских стран пороговые значения АДА в плевральной жидкости больных туберкулезным плевритом составляют от 41 до 70 МЕ/л, а чувствительность теста — от 79 до 100% [3]. Еще большие колебания, по данным разных лабораторий, характерны для порогового уровня ИФН- γ (от 12 до 240 пг /мл) [16, 14]. Причинами столь больших различий являются использование разных наборов реагентов для иммуноферментного анализа или радиоиммуноанализа, заболеваемость населения туберкулезом и особенности самой популяции [11]. Учитывая вышеизложенные данные, при выборе теста на первый план выходят вопросы эффективности. Как показывают исследования, определение общей активности АДА в плевральной жидкости является не только клинически, но и экономически эффективным, так как метод прост в исполнении и не требует дорогостоящего оборудования и реактивов. Результат можно получить в течение 2 часов. Данный метод следует, прежде всего, рекомендовать для широкого внедрения в практическую медицину.

У большинства обследованных пациентов результат лечения был успешным ($n = 50$, 91%), что чаще встречалось среди лиц в возрасте 40 лет и моложе (90,9 %) по сравнению с более старшей группой (89,2%), при этом различий между ними практически не было. Гендерные группы (90,4% и 87,5% среди мужчин и женщин соответственно). Возраст или пол не были значимо связаны с риском плохого результата лечения.

International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

У шести (8,7%) пациентов были обнаружены признаки устойчивости по крайней мере к рифампицину, а наличие лекарственно-устойчивого туберкулеза значительно увеличивало риск неудачи лечения (RR 3,97; 95% ДИ: 1,13-13,93, значение P 0,031). Гепатит был единственным сопутствующим заболеванием, значительно связанным с риском неудачи лечения (RR 4,8; 95% ДИ: 1,44-15,98, значение P 0,011). Среди различных диагностических методов не было выявлено значимой связи между диагностикой и результатом лечения ТП с бактериологическими или гистологическими исследованиями, однако мы обнаружили повышенный риск неблагоприятного результата лечения среди пациентов, у которых диагноз ТП был подтвержден только цитологией (RR 4,52; 95% ДИ: 1,05-19,47, значение P 0,043). (Таблица 4)

Таблица 4. Предикторы исхода лечения больных туберкулезным плевритом, поступивших на лечение в РСНПМЦФиП и ТКБФиП, 2021 - 2022 гг.

Характеристики	Общий		Успешный уход результат		Неудачный уход исход		RR	95% доверительный интервал	P-значение
	Н	%	Н	(%)	Н	(%)			
Возраст группа									
<40 лет	22	(44,0)	20	(90,9)	2	(9,1)	1		
40 лет и старше	28	(56,0)	25	(89,2)	3	(10,8)	1.37	(0,50–3,70)	0,540
Секс									
мужской	42	(84,0)	38	(90,4)	4	(9,6)	1		
женский	8	(16,0)	7	(87,5)	1	(2,5)	1.11	(0,41–3,04)	0,836
Лекарство сопротивление									
Чувствительный / нет подтвержденный	44	(88,0)	40	(90,9)	4	(9,1)	1		
Подтвержденный RR/MDR	6	(12,0)	4	(66,7)	2	(33,3)	3.97	(1.13-13.93)	0,031
Гепатит									
Да	5	(10,0)	3	(60,0)	2	(40,0)	4.8	(1.44-15.98)	0,011
Нет	45	(90,0)	41	(91,1)	4	(8,9)	1		
Бактериологически подтвержденный туберкулез									

International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

Характеристики	Общий		Успешный уход результат		Неудачный уход исход		PP	95% доверительный интервал	P-значение
	Н	%	Н	(%)	Н	(%)			
Да	10	(20,0)	9	(90,0)	1	(10,0)	0,96	(0,23–4,01)	0,958
Нет	40	(80,0)	37	(92,5)	3	(7,5)	1		
Цитологически подтвержденный туберкулез									
Да	31	(62,0)	29	(93,5)	2	(6,5)	1		
Нет	19	(38,0)	16	(84,2)	3	(15,8)	4,52	(1,05-19,47)	0,043
Гистологически подтвержденный туберкулез									
Да	28	(56,0)	24	(85,7)	4	(14,3)	1		
Нет	22	(44,0)	20	(90,9)	2	(9,1)	0,44	(0,14–1,42)	0,169

RR = отношение рисков, CI = доверительный интервал

Заключение

Диагностика туберкулезного экссудативного плеврита является сложной проблемой. Среди нетрадиционных тестов АДА и ИФН-γ обладают лучшей чувствительностью и специфичностью, но они являются биомаркерами плеврального воспаления и не подтверждают этиологического агента. Имеются ограниченные данные по другим новым тестам и биомаркерам. Важное место следует отвести фтизиатрической настороженности врачей общей лечебной сети. Метод АДА является дополнительным методом обследования, прост в выполнении и не требует дорогостоящего оборудования и реагентов. Результат можно получить в течение 2 часов. Из-за различной чувствительности и специфичности различных диагностических подходов диагностика плеврального выпота остается сложной задачей. Для максимальной точности диагностики и минимизации вероятности ошибочной диагностики ТП требуются междисциплинарные подходы. Пациенты с коинфекциями/состояниями и пациенты с профилем лекарственной устойчивости должны находиться под более тщательным наблюдением для успешного завершения противотуберкулезного лечения.



International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

Литература:

1. Абдугаппаров Ф. и др. Диагностические процедуры, диагнозы и результаты лечения больных с предполагаемым туберкулезным плевральным выпотом в Узбекистане // Международный журнал исследований окружающей среды и общественного здравоохранения. – 2021. – Т. 18. – №. 11. – С. 5769.
2. Ходжаева М. и др. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОГО ВИСЦЕРАЛЬНЫМ МИКОЗОМ // Интернаука . – 2020. – №. 24-2. – С. 58-62.
3. Лайт, Р. В. Плевральные заболевания, 6-е изд.; Lippincott Williams & Wilkins: Филадельфия, Пенсильвания, США, 2013.
4. Массавилов С. и др. Факторы риска неблагоприятных исходов лечения среди населения, страдающего туберкулезом, ассоциированным с вирусом иммунодефицита человека, в городе Ташкенте, Узбекистан: 2013–2017 гг. // Международный журнал исследований окружающей среды и общественного здравоохранения. – 2021. – Т. 18. – №. 9. – С. 4623.
5. Мирзобоев С. и др. ЗАМОНАВИЙ ТИББИЙОТ ШАРОИТИДА БИРЛАМЧИ АНИКЛАНГАН ТУБЕРКУЛЕЗНИНГ ТУРЛИ ШАКИЛЛАРИНИ БАРВАКТ АНИКЛАШДА РАКАМЛИ РЕНТГЕН ДИАГНОСТИКАСИНИНГ АХАМИЯТИ. – 2023.
6. Онгарбаев Д.О. и др. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19 // Всемирный вестник общественного здравоохранения. – 2023. – Т. 20. – С. 29-33.
7. Steingart , KR; Henry, M.; Laal, S.; Hopewell, PC; Ramsay, A.; Menzies, D.; Cunningham, J.; Weldingh , K.; Pai , M. Систематический обзор коммерческих серологических тестов на антитела для диагностики внелегочного туберкулеза. Postgrad. Med. J. 2007, 83, 705–712.
8. Форстер, MJ; Олливуд , BW; Диакон , АХ; Кёгеленберг , CFN Туберкулезный плевральный выпот: достижения и противоречия. Дж. Торак . Дис. 2015, 7, 981–991.
9. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный доклад о туберкулезе 2020 г.; Всемирная организация здравоохранения: Женева, Швейцария, 2020 г.; Доступно онлайн:



International Educators Conference

Hosted online from Toronto, Canada

Website: econfseries.com

7th July, 2025

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
(дата обращения: 16 декабря 2020 г.).

10. Абдугаппаров Ф. Б. и др. Результаты клинико-лабораторного исследования у больных диссеминированным туберкулезом легких: дис . – Ташкент, 2023.

11. Абдугаппаров Ф. и др. ДИАГНОСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПЛЕВРИТОМ В УЗБЕКИСТАНЕ //ВЕСТНИК. – 2021. – С. 53.

12. Онгарбаев Д., Абдугаппаров Ф., Маматов Л. ОИВ ИНФЕКЦИЯСИНИ СИЛ ЭПИДЕМИОЛОГИИСИГА ТАЪСИРИ: дис . – «Инновационные подходы к диагностике легких и легких форм туберкулеза и неспецифической респираторной природы у взрослых и детей», 2021.

13. Парпиева Н. Н. и др. Методы определения множественной лекарственной устойчивости больных туберкулёзом: дис . – Ташкент , 2023.

14. Хакимов А. А. и др. Оценка распространенности бронхолегочной и сердечнососудистой заболеваний у больных с впервые выявленным туберкулезом: дис . – Ташкент , 2022