

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Е.В.Чалая, С.Б.Вольф

УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

Целью данного исследования явилось определение и сравнение активности аденозиндезаминазы (АДА) в сыворотке крови больных инфильтративным туберкулезом и внегоспитальной пневмонией. Обследованы 80 пациентов с инфильтративным туберкулезом и 37 с пневмонией. Активность АДА определяли в сыворотке крови при поступлении пациентов в стационар колориметрическим методом. При пневмонии активность фермента составила 38,6 МЕ/л (95% ДИ 28,7 - 42,7) и более чем в 3 раза превысила активность фермента при туберкулезе - 11,7 МЕ/л (95% ДИ 8,6 - 17,9), $p < 0,001$. Определено оптимальное пороговое значение для дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза и пневмонии. При значении 22,5 МЕ/л специфичность метода выявления больных инфильтративным туберкулезом составила 82%, чувствительность - 70%.

Ключевые слова: аденозиндезаминаза, инфильтративный туберкулез, внегоспитальная пневмония, диагностика.

Введение

Аденозиндезаминаза (АДА) является ферментом, участвующим в обмене пуринов, который катализирует гидролитическое дезаминирование аденозина и дезоксиаденозина с образованием инозина и дезоксиинозина, соответственно, и аммиака. Известно, что активность АДА отражает активацию лимфомоноцитарного звена иммунитета. Кроме того, выявлена взаимосвязь между величиной активности АДА в фагоцитирующих клетках и их бактерицидной активностью, что, как предполагается, связано с участием АДА в реализации кислородзависимых метаболических процессов в клетке [8]. С учётом небольшой стоимости и скорости выполнения данного теста неудивителен интерес к изучению активности данного фермента при туберкулезной инфекции как в зарубежной, так и отечественной фтизиатрии. Не вызывает сомнений высокая диагностическая ценность данного биохимического показателя в дифференциальной диагностике туберкулезных плевритов [6, 7, 11, 14, 17]. Кроме того, определение активности АДА рекомендуется в качестве дополнительного диагностического критерия при туберкулезном перитоните [9, 10], туберкулезном перикардите [12, 16], туберкулезном менингите [15]. Проводились исследования активности фермента и в сыворотке крови. Так, выявлена высокая диагностическая эффективность определения активности АДА в сыворотке крови у больных туберкулезным плевритом [6].

В структуре клинических форм туберкулеза в нашей клинике преобладает инфильтративный туберкулез, составляя 63% - 72% [3, 4]. Наиболее часто данную форму туберкулеза приходится дифференцировать с пневмониями. Несмотря на совершенствование методов диагностики, количество диагностических ошибок не уменьшается, и связано это с несоответствием клинической и рентгенологической картины заболевания: с одной стороны, в последние годы стало больше случаев стёртого клинического течения пневмоний, с другой - участились формы туберкулеза, протекающие с яркой клинической картиной, характерной для пневмонии [1]. Трудности в дифференциальной диагностике осложняются недостаточной чувствительностью бактериоскопического метода обнаружения микобактерий туберкулеза в патологическом материале и длительностью выполнения бактериологического метода, а в 36% - 43% случаев бактериовыделение не выявляется микробиологическими мето-

дами [3, 4]. В связи с этим нередко проходит длительный срок до установления окончательного диагноза. Поэтому поиск простого и быстрого дифференциально-диагностического теста остаётся актуальным. Исследования активности АДА при инфильтративном туберкулезе и пневмонии немногочисленны и результаты их противоречивы [2, 13].

Цель исследования - определение и сравнение активности аденозиндезаминазы (АДА) в сыворотке крови у больных инфильтративным туберкулезом и внегоспитальной пневмонией.

Материалы и методы

Обследованы 117 пациентов в период с 2010 по 2012 год, поступивших для лечения в Гродненский областной клинический центр "Фтизиатрия" и ГКБ №3 г. Гродно, при рентгенологическом обследовании которых выявлены инфильтративные изменения в лёгких. На основании результатов клинических, лабораторных и рентгенологических методов обследования установлен диагноз инфильтративного туберкулеза у 80 пациентов, внебольничной пневмонии - у 37. Ретроспективно проведен анализ результатов определения активности АДА в сыворотке крови у данных пациентов.

Средний возраст больных пневмонией составил $44,2 \pm 16,8$ года и варьировал от 18 до 85 лет, больных инфильтративным туберкулезом - $45,2 \pm 14,0$ года (от 19 до 74 лет). Среди больных туберкулезом и пневмонией преобладали мужчины - 84,3% и 67,6%, соответственно.

У больных туберкулезом наиболее частыми в анамнезе были указание на перенесенный ранее туберкулез, сопутствующий алкоголизм, контакт с больным туберкулезом, нахождение в местах лишения свободы, сопутствующий сахарный диабет. У больных пневмонией наиболее важными факторами риска явились переохлаждение, алкоголизм, сахарный диабет. Необходимо отметить, что более половины больных туберкулезом и 2/3 больных пневмонией не имели каких-либо факторов риска. Все пациенты с пневмонией выявлены при обращении с жалобами, при этом у 45,5% из них до поступления в стационар проводилось амбулаторное лечение антибактериальными препаратами, которое оказалось неэффективным. Больные туберкулезом, напротив, чаще выявлялись при рентгенофлюорографическом обследовании - 74,4%, однако четверть больных выявлены при обращении с жалобами со стороны органов дыхания, и в 41%

случаев проводилась терапия антибиотиками в общей лечебной сети до поступления во фтизиатрический стационар.

У больных пневмонией преобладали жалобы на кашель, более чем в половине случаев с мокротой, слабость и боли в грудной клетке, а также одышку и потливость. У больных туберкулёзом также наиболее часто имели место жалобы на кашель с наличием мокроты, слабость. Одышка, боли в грудной клетке и потливость встречались реже, чем у больных пневмонией. В отличие от больных пневмонией, у 1/5 больных туберкулёзом имело место снижение аппетита и предъявлялись жалобы на похудание.

Температура тела у больных пневмонией составила $38,4^{\circ}\text{C} \pm 1,04$, а у больных туберкулёзом - $36,9^{\circ}\text{C} \pm 0,53$, различие статистически значимо ($p < 0,001$).

При аускультации влажные хрипы выслушивались у 75,7% пациентов с пневмонией. У больных туберкулёзом в 2,6% случаев отмечались влажные хрипы и в 12,8% - сухие.

При рентгенологическом обследовании у пациентов с пневмонией преобладала нижнедолевая локализация поражения в легочной ткани - 80,5%, лишь у 1/5 пациентов поражение локализовалось в верхней доле. У 73% пациентов процесс носил ограниченный характер, у остальных - распространённый. Деструкция легочной ткани имела место у 5,4% пациентов с внегоспитальной пневмонией. При инфильтративном туберкулёзе, напротив, преобладала верхнедолевая локализация процесса - 91,1%. Процесс носил ограниченный характер в 51,6% случаев, деструкция наблюдалась значительно чаще по сравнению с пневмониями - 61,5% случаев, отсевы в пределах поражённого лёгкого или в противоположное лёгкое имели место в 46,2%.

Бактериовыделение при туберкулёзе имело место в 42,9% случаев, преимущественно выявляемое бактериологическим методом, лишь у 15,5% пациентов микобактерия туберкулёза обнаружена при микроскопии мокроты с окраской по Цилю-Нельсену.

В общем анализе крови количество лейкоцитов у больных пневмонией составило $6,7 \times 10^9$ ($5,5-8,9$), в то время как при туберкулёзе - $7,1 \times 10^9$ ($5,7-9,8$), а медиана скорости оседания эритроцитов при пневмонии составила 33 мм/ч (18-50), при туберкулёзе - 16,5 мм/ч (8-31).

У всех пациентов после поступления в стационар определялась активность аденозиндезаминазы в сыворотке крови согласно инструкции по применению [5], в основе которой лежит колориметрический метод, описанный G. Giusti и B. Galanti.

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ "Statistica 6.0", соответствие вида распределения признаков закону нормального распределения определяли с помощью критерия Шапиро - Уилка. Для анализа результатов использовались непараметрические методы, результаты представлены как медиана и интерквартильный размах.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что более высокой активностью АДА в сыворотке крови оказалась у больных пневмонией: 38,6 (95% ДИ 28,7-42,7) МЕ/л - и более чем в 3 раза превысила активность фермента у больных инфильтративным туберкулёзом: 11,7 (95% ДИ

8,6-17,9) МЕ/л, различие статистически значимо ($p < 0,001$).

Проведен сравнительный анализ влияния пола больных, распространённости процесса в лёгких и наличия деструктивных изменений в них на активность АДА в сыворотке крови у пациентов с внебольничной пневмонией и инфильтративным туберкулёзом. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Активность аденозиндезаминазы в сыворотке крови больных пневмонией и инфильтративным туберкулёзом в зависимости от пола больных, распространённости процесса, наличия деструкции легочной ткани

Признак		Активность АДА, МЕ/л			
		Внебольничная пневмония (n=37)	p ¹	Инфильтративный туберкулёз (n=80)	p ²
Пол	мужской	34,0 (22,9 - 42,7)	0,06	11,6 (6,7 - 28,2)	0,42
	женский	43,95 (32,3 - 56,1)		12,3 (8,6 - 26,5)	
Распространённость процесса	распространённый	37,1 (26,5 - 49,6)	0,85	9,2 (7,1 - 19,2)	0,32
	ограниченный	37,3 (25,8 - 46,6)		13,8 (7,4 - 28,7)	
Деструкция в легочной ткани	имеется	46,2 (42,8 - 49,6)	0,22	9,2 (6,3 - 20,3)	0,06
	отсутствует	35,4 (25,8 - 46,6)		17,2 (8,6 - 30,8)	

Примечание 1 - данные представлены как медиана и интерквартильный размах; p¹ - U-критерий Манна-Уитни у пациентов с внебольничной пневмонией Примечание 2 - p² - U-критерий Манна-Уитни у пациентов с инфильтративным туберкулёзом

Установлено, что статистически значимых различий активности АДА в сыворотке крови у пациентов мужского и женского пола не выявлено. Не обнаружено также зависимости активности фермента от распространённости специфического и неспецифического процесса в лёгких. Влияние деструкции в легочной ткани неоднозначно. При пневмонии различия в активности АДА у пациентов с деструкцией и без таковой отсутствуют ($p=0,22$). У больных инфильтративным туберкулёзом в фазе распада активность АДА в 1,9 раза ниже, чем таковая у пациентов без распада легочной ткани, $p=0,06$.

С целью выявления взаимосвязи активности АДА с другими признаками проведен корреляционный анализ с использованием непараметрических методов: ранговая корреляция по Спирмену для анализа взаимосвязи количественных методов и ранговая корреляция по Кендаллу - для анализа взаимосвязи количественного и качественного признаков. Выявлена умеренная положительная корреляция между активностью АДА и возрастом больных при внебольничной пневмонии ($n=36$): $rs=0,37$, $p=0,02$. Однако при инфильтративном туберкулёзе ($n=80$) такой взаимосвязи не выявлено: $rs=-0,006$, $p=0,96$. При сравнении двух коэффициентов корреляции выявлено, что различие случайно и статистически не значимо ($p=0,06$). Не установлено корреляционной зависимости между активностью АДА в сыворотке крови больных вышеуказанными заболеваниями и полом, показателями общего анализа крови, распространённостью процесса в лёгких и наличием деструктивных изменений.

Учитывая значимые различия в активности АДА больных инфильтративным туберкулёзом и внегоспитальной пневмонией, данный критерий можно использовать в проведении дифференциальной диагностики между этими заболеваниями. Для чего необходимо определить оптимальное пороговое значение данного показателя.

С этой целью была построена характеристическая ROC-кривая. Для каждого последующего значения активности АДА рассчитаны чувствительность и специфичность, на основании чего построен график зависимости: по оси Y откладывается чувствительность, по оси X откладывается значение разности 1 - специфичность, или

доля ложноположительных случаев. Полученный график представлен на рисунке 1.

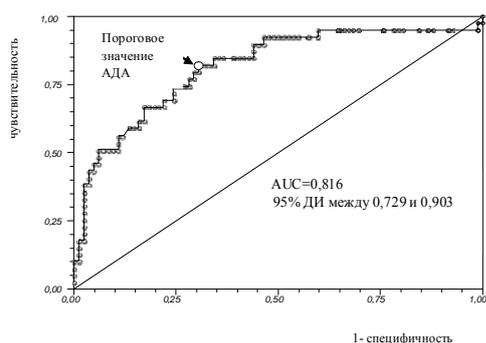


Рисунок 1 - ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности определения активности аденозиндезаминазы в сыворотке больных инфильтративным туберкулёзом и внебольничной пневмонией

При проведении анализа ROC-кривой определено пороговое значение АДА в сыворотке крови у пациентов с наличием инфильтрации в лёгочной ткани. Это точка, наиболее близкая к перегибу графика, соответствующая наилучшему соотношению чувствительности и специфичности метода. Оптимальная точка разделения между внебольничной пневмонией и инфильтративным туберкулёзом находится в значении активности АДА - 22,5 МЕ/л. При данном уровне порогового значения была оценена диагностическая значимость определения АДА в сыворотке крови: определены чувствительность и специфичность теста, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов.

Таблица 2 - Показатели диагностической значимости определения активности аденозиндезаминазы в сыворотке крови пациентов с инфильтративным туберкулёзом и внебольничной пневмонией

Показатели	Аденозиндезаминаза в сыворотке крови
Пороговое значение, МЕ/л	22,5
Число истинноположительных результатов	57
Число ложноположительных результатов	7
Число ложноотрицательных результатов	25
Число истинноотрицательных результатов	32
Чувствительность, %	70
Специфичность, %	82
Прогностическая ценность положительного результата, %	89
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	56

Из приведенных в таблице 2 показателей видно, что при пороговом значении 22,5 МЕ/л специфичность метода выявления больных инфильтративным туберкулёзом составила 82%. Вероятность наличия заболевания при положительном результате теста или ПЦПР оказалась равной 89%. Вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста или ПЦОР - 56%.

Таким образом, определение активности АДА в сыворотке крови больных в совокупности с другими клинико-рентгенологическими и лабораторными показателями может позволить при небольших материальных затратах сократить сроки дифференциальной диагностики пневмонии и инфильтративного туберкулёза.

Выводы

1. Активность АДА в сыворотке крови больных пневмонией более чем в 3 раза выше активности фермента у больных инфильтративным туберкулёзом, различие статистически значимо ($p < 0,001$), что позволяет использовать данный показатель в дифференциальной диагностике.
2. Оптимальной точкой разделения между внебольничной пневмонией и инфильтративным туберкулёзом является значение активности АДА 22,5 МЕ/л, при котором специфичность метода составляет 82,1%.

Литература

1. Белова, И.Б. Ошибки диагностики туберкулёза лёгких / И.Б. Белова, В.М. Китаев // Мед. визуализация. - 2001. - № 1. - С. 45 - 50.
2. Изучение уровней аденозиндезаминазы и её изоферментов у больных с туберкулёзом, пневмониями и раком лёгкого / Е.А. Торкатюк [и др.] // Эфферентная терапия. - 2006. - Т. 12. - № 3. - С. 68 - 72.
3. Итоги деятельности фтизиатрической службы Гродненской области за 2010 год / УО "Гродненский областной клинический центр "Фтизиатрия". - Гродно, 2011. - 31 с.
4. Итоги деятельности фтизиатрической службы Гродненской области за 2011 год / УО "Гродненский областной клинический центр "Фтизиатрия". - Гродно, 2012. - 23 с.
5. Способ диагностики плеврита туберкулёзной этиологии на основании определения активности аденозиндезаминазы в сыворотке крови и в плевральной жидкости: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.06.08. / Учр. образования "Белор. гос. мед. ун-т"; авт. А.Д. Таганович [и др.] - Минск, 2008. - С. 1 - 8.
6. Сравнительная ценность биохимических маркеров клеточного иммунитета в диагностике туберкулёзного плеврита / О.Т. Титаренко [и др.] // Клин. лаб. диагностика. - 2010. - № 1. - С. 46 - 49.
7. Таганович, А.Д. Диагностические характеристики аденозиндезаминазного теста у больных туберкулёзным плевритом - жителей Белоруссии / А.Д. Таганович, Саид М. Алинежад // Проблемы туберкулёза. - 2008. - № 8. - С. 38 - 41.
8. Функциональная активность фагоцитирующих клеток у больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом / М.Е. Дьякова [и др.] // Вопросы биол., мед. и фарм. химии. - 2008. - № 2. - С. 15 - 19.
9. Burgess, L.J. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis / L.J. Burgess, C.G. Swanepoel, J.J. Taljaard // Tuberculosis (Edinb.). - 2001. - 81 (3). - P. 243 - 248.
10. Diagnostic accuracy of ascitic fluid IFN-gamma and adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculous ascites / S.K.Sharma [et al.] // J. interferon cytokine res. - 2006. - 26 (7). - P. 484 - 488.
11. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusions: a meta-analysis / M. Goto [et al.] // Ann. Clin. Biochem. - 2003. - Jul; 40 (Pt 4). - P. 374 - 381.
12. Relevance of adenosine deaminase and lysozyme measurements in the diagnosis of tuberculous pericarditis / C. Agelli [et al.] // Cardiology. - 2000. - 94 (2). - P. 81 - 85.
13. Serum adenosine deaminase activity and the total antioxidant capacity of plasma in pulmonary tuberculosis and non-tuberculosis pulmonary disease / M. Naderi [et al.] // Turc. J. Med. Sci. - 2010. - 40 (5). - P. 701 - 706.
14. Sharma, S.K. Pleural fluid interferon-gamma and adenosine deaminase levels in tuberculosis pleural effusion: a cost-effectiveness analysis / S.K. Sharma, A. Banga // J. Clin. Lab. Anal. - 2005. - 19 (2). - P. 40 - 46.
15. The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults / S.H. Choi

[et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. - 2002. - 104 (1). - P. 10 - 15.

16. The use of adenosine deaminase and interferon-gamma as diagnostic tool for tuberculous pericarditis / L.G. Burgess [et al.] // Chest. - 2002. - 122 (3). - P. 900 - 905.

17. Tuberculous effusion: ADA activity correlates with CD4+ cell number in the fluid and the pleura / M. Gaga [et al.] // Respiration. - 2005. - Mar-Apr; 72(2). - P. 160 - 165.

COMPARATIVE SERUM ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH INFILTRATIVE TUBERCULOSIS AND NONSPECIFIC PNEUMONIA

A. Chalaya, S. Volf

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

The aim of the study was to investigate and compare the serum adenosine deaminase (ADA) activity in patients with infiltrative tuberculosis and community-acquired pneumonia. 80 patients with infiltrative tuberculosis and 37 patients with pneumonia took part in the study. Serum ADA activity was determined on admission by colorimetric method. ADA activity in patients with pneumonia (38.6 IU/l, 95% CI 28.7 - 42.7) was found to be more than three times as high as compared to TB patients (11.7 IU/l, 95% CI 8.6 - 17.9), $p < 0.001$. The cut-off level was determined by ROC-analysis. At a level of 22.5 IU/l the sensitivity was 82% and 70% respectively.

Key words: adenosine deaminase, infiltrative tuberculosis, community-acquired pneumonia, diagnostics.

Поступила 10.10.12