

## **Динамика изменения концентрации С-реактивного белка и активности аденозиндезаминазы при туберкулезном плеврите и их дифференциально-диагностическая ценность**

*Белорусский государственный медицинский университет<sup>1</sup>,  
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии МЗ  
РБ<sup>2</sup>*

Целью работы было сравнительное исследование диагностических характеристик определения активности аденозиндезаминазы (АДА) и концентрации С-реактивного белка (С-РБ) при туберкулезном плеврите. Обследовано 103 больных плевритом различной этиологии. Наблюдалось значительное увеличение активности АДА и С-РБ в сыворотке крови и плевральной жидкости больных с туберкулезным плевритом, но не у больных с плевритом вследствие рака легких или инфекционного неспецифического процесса.

**Ключевые слова:** аденозиндезаминаза (АДА), С-реактивный белок (С-РБ) туберкулезный плеврит.

Во многих странах туберкулез остается наиболее частой причиной плеврита даже в отсутствие других признаков поражения легких [11]. Далеко не часто удается обнаружить бациллу туберкулеза в плевре или в плевральной жидкости. И тогда весьма полезным диагностическим инструментом могут выступить биохимические параметры плевральной жидкости или сыворотки крови. Одним из таких маркеров является аденозиндезаминаза (АДА). Увеличение активности этого фермента в плевральной жидкости оказалось чрезвычайно патогномичным для туберкулезного плеврита [14]. Однако до настоящего времени тест не нашел широкого распространения. Среди причин такого сдерживания называются зависимость диагностической эффективности его использования от популяции и распространенности туберкулеза, недоступность определения в большинстве развивающихся стран, в которых отмечается высокая заболеваемость туберкулезом [11, 13]. Поэтому, наряду с АДА, продолжается поиск альтернативных тестов, которые были бы более дешевы и доступны.

С-реактивный белок (С-РБ) относится к так называемым белкам острой фазы и широко используется в качестве маркера воспаления и повреждения тканей [12]. Он сравнительно легко определяется. Процедура занимает немного времени и не требует значительных финансовых затрат. В литературе нет единой точки зрения относительно диагностической эффективности этого показателя при туберкулезном плеврите. Полагают, что определение С-РБ в плевральной жидкости – полезный диагностический инструмент для отличия экссудативного плеврита от трансудативного, развившегося, в частности, в результате злокачественного новообразования в легких [18]. Имеются ли какие-то отличия уровня этого показателя в группе экссудативных плевритов различной этиологии, в частности при туберкулезном плеврите, остается невыясненным.

Изменение концентрации С-РБ в сыворотке крови и в плевральной жидкости могло бы быть полезным в оценке тяжести специфического воспаления при

туберкулезном плеврите. Более того, изменение концентрации С-РБ может отражать динамику патологического процесса.

Целью настоящей работы было сравнительное исследование диагностических характеристик определения активности АДА и концентрации С-РБ в плевральной жидкости и сыворотке крови при туберкулезном плеврите, зависимости изменения этих показателей от тяжести туберкулезного повреждения легких и динамики патологического процесса.

#### Материал и методы

В 2006-2007 гг. на базе РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ было проведено исследование активности АДА и С-РБ в плевральной жидкости и сыворотке крови 103 больных (78 мужчины и 25 женщин) в возрасте 22-80 лет. Все больные были разделены на 3 группы — (1) с туберкулезным плевритом (45 человек), (2) с плевритом инфекционной нетуберкулезной этиологии – пневмония, послеоперационный плеврит, эмпиема нетуберкулезной этиологии) и (3) с плевритом, обусловленным злокачественными новообразованиями легких – 28 человек (аденокарцинома, эпидермоидная карцинома, мелкоклеточная карцинома, метастатическая карцинома, лимфома и мезотелиома плевры). Возраст обследованных колебался в диапазоне от 22 до 80 лет.

Больные с туберкулезным плевритом, в свою очередь, были разделены на 2 подгруппы в соответствии с распространенностью туберкулезного поражения и типом рентгенологических изменений грудной клетки. Первая подгруппа включала заболевание легкой и средней степени тяжести (23 человека), для которого было характерно вовлечение в патологический процесс одной доли легкого без видимых полостей, одностороннее вовлечение двух и более долей с одиночной полостью или незначительной степенью распространения, сочетанные с плевритом и (или) наличием выпота. Во вторую подгруппу вошли больные с тяжелой степенью поражения (22 человека) — двухсторонним поражением легких и множественными полостями, выраженной степенью распространения в сочетании с вовлечением плевры или наличием выпота.

Получение исследуемого материала. Образцы плеврального выпота были получены путем торакоцентеза. Пробы в течение 15 мин центрифугировали при 1000 g, образовавшийся супернатант отделялся и сохранялся при -20°С до непосредственного исследования. В образцах плевральной жидкости определяли активность лактатдегидрогеназы, содержание белка, плотность, проводили бактериоскопию и подсчитывали клеточный состав. Диагноз туберкулеза ставился на основании результатов перечисленных анализов в сочетании с данными клинического осмотра, рентгенологического обследования и биохимического анализа сыворотки крови и плеврального биоптата.

Для получения образцов сыворотки крови взятую у больных венозную кровь в течение 5 – 7 мин центрифугировали при 1500 g. Полученную сыворотку хранили при 4°С не более 72 ч.

Для изучения динамики патологического процесса у больных туберкулезным плевритом сыворотку крови забирали трижды: при поступлении в стационар, спустя две недели (соответствует прекращению дренажа плевральной полости) и при выписке из стационара по окончании курса противотуберкулезной терапии.

Измерение активности АДА и концентрации С-РБ в плевральной жидкости и сыворотке крови. Активность АДА определяли методом, описанным Giusti G. и

Galanti В. [7]. Результаты выражались в международных единицах активности (МЕ). За единицу активности АДА принималось количество фермента, необходимого для высвобождения при стандартных условиях анализа 1 ммоль аммиака в минуту.

Концентрацию С-РБ измеряли на автоматическом анализаторе Hitachi 717 с использованием наборов реагентов (Boehring Mannheim, ФРГ).

Статистическая обработка. Для статистического анализа полученных данных использовались программы «Statistica 6.0» и SPSS. Распределение данных оценивалось на нормальность в тесте Колмогорова-Смирнова. Значения определяемых показателей представлены как медиана и интерквартильный размах (медиана: 25-й перцентиль – 75-й перцентиль). Сравнение групп проводилось при помощи непараметрического U-теста Манна-Уитни. Пороговое значение вычислялось на основании анализа ROC-кривых. Различия показателей в группах сравнения считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В плевральной жидкости больных туберкулезным плевритом активность АДА была самой высокой (табл. 1). Она более чем в 5 раз превышала таковую у больных раком легкого и более чем в 4 раза – у больных инфекционным плевритом нетуберкулезной этиологии. В сыворотке крови больных туберкулезным плевритом общая активность АДА также была самой высокой (табл. 1). Более чем в 2 раза она превышала значение этого показателя при плевритах другой этиологии и еще более – измеренное у здоровых людей.

Таблица 1. Активность АДА и концентрация СРБ в плевральной жидкости и сыворотке крови у больных с плевритом различной этиологии

Обследуемые группы	Плевральная жидкость		Сыворотка крови	
	АДА (МЕ/л)	СРБ (мг/л)	АДА (МЕ/л)	СРБ (мг/л)
Контроль	-	-	13,1 (11,5 - 14,8)	5,0 (2,0 - 5,0)
Рак легких	15,5 (13,1 - 21,1)	13,0 (5,0 - 27,0)	16,3 † (12,3 - 19,4)	18,5 † (7,0 - 42,0)
Нетуберкулезный плеврит	18,7 (12,6 - 21,7)	12,0 (10,0 - 26,0)	17,7 † (14,8 - 22,3)	30,0 † (12,0 - 46,0)
Туберкулезный плеврит	80,0 * (51,2 - 110,6)	30,0 * (14,0 - 58,0)	36,5 * † (31,0 - 40,4)	65,0 * † (38,0 - 117,0)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «нетуберкулезный плеврит»; –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; † –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «рак легких»;

Концентрация СРБ изменялась аналогичным образом. У больных туберкулезным плевритом она была существенно выше, чем в остальных группах, как в плевральной жидкости, так и в сыворотке крови. Не отмечено достоверных различий в уровне СРБ у больных с плевритом, развившимся вследствие рака легкого и вследствие нетуберкулезного инфекционного процесса в легких, хотя в последней группе медиана этого показателя в сыворотке крови была выше.

Среди больных туберкулезным плевритом результаты определения активности АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови также различались (табл. 2). Существенно более высокие цифры отмечены у больных с тяжелым туберкулезным поражением легких. В плевральной жидкости разница была наибольшей – практически, в 2 раза. В сыворотке крови больных туберкулезным плевритом с тяжелым поражением легких общая активность АДА превышала этот показатель у больных с легкой и средней степенью поражения легких на 25%.

Таблица 2. Активность АДА и концентрация СРБ в плевральной жидкости и сыворотке крови больных с туберкулезным плевритом и различной выраженностью повреждения легких

Выраженность поражения легких	Сыворотка крови		Плевральная жидкость	
	АДА( МЕ/л)	СРБ (мг/л)	АДА(МЕ/л)	СРБ (мг/л)
Легкое и среднее	31,2	32,0	51,2	30,0
	21,8 – 34,9	20,0 – 55,0	43,6 – 68,8	14,0 – 42,0
Тяжелое	39,0 *	66,5 *	106,3 *	32,5
	37,1 – 44,3	40,0 – 102,0	87,4 – 121,3	14,0 – 61,0

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с легкой и средней степенью поражения легких

Уровень СРБ в плевральной жидкости был практически одинаковым у больных с различной степенью выраженности туберкулезного поражения легких (табл. 2). В сыворотке же крови этот показатель у больных с тяжелым поражением оказался в 2 раза более высоким.

Самые высокие активность АДА и уровень СРБ в сыворотке крови отмечены при поступлении больных туберкулезным плевритом в стационар, то есть, в период выраженных воспалительных изменений в плевре и наличии в плевральной полости экссудата (табл. 3). Через 2 недели, когда экссудативный процесс в плевральной полости прекращался, активность АДА несущественно снижалась, точнее, демонстрировала тенденцию к снижению. Концентрация же СРБ в этот период уменьшилась почти в 4 раза. В дальнейшем, при выписке больных из стационара в связи окончанием курса противотуберкулезного лечения (спустя 5 месяцев), значения обоих показателей существенно снизились, в большей степени, активность АДА. При этом они максимально приблизились к значениям, полученным в контрольной группе, но не достигли их.

Таблица 3. Динамика изменений активности АДА и СРБ в сыворотке крови больных с туберкулезным плевритом

Показатели	При поступлении (n= 45)	Через 10-18 суток (n= 42)	При выписке (n= 35)
АДА (МЕ/л)	36,0 * 30,5 – 40,2	32,5 * 27,3 – 41,9	17,9 15,4 – 22,1
СРБ (мг/л)	52,0 * # 28,0 – 82,0	13,5 * 8,0 – 32,0	8,0 4,0 – 10,0

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «при выписке»; # –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «через 10-18 сут».

Для выявления оптимального порогового значения, определяемого как максимальная сумма чувствительности и специфичности теста и характеризующего активность АДА и концентрацию СРБ в плевральной жидкости и сыворотке крови, превышение которых свидетельствует о наличии у пациента плеврита туберкулезной этиологии, нами были построены характеристические кривые (ROC-кривые) (рис. 1,2). Анализ данных ROC-кривых выявил их заметный изгиб на уровне 39,8 и 26 МЕ/л для АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови, соответственно, и 21 и 26 мг/л для СРБ в плевральной жидкости и сыворотке крови, соответственно.



Рис. 1. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности определения активности АДА и концентрации СРБ в сыворотке крови больных туберкулезным плевритом. Примечание: CI – доверительный интервал

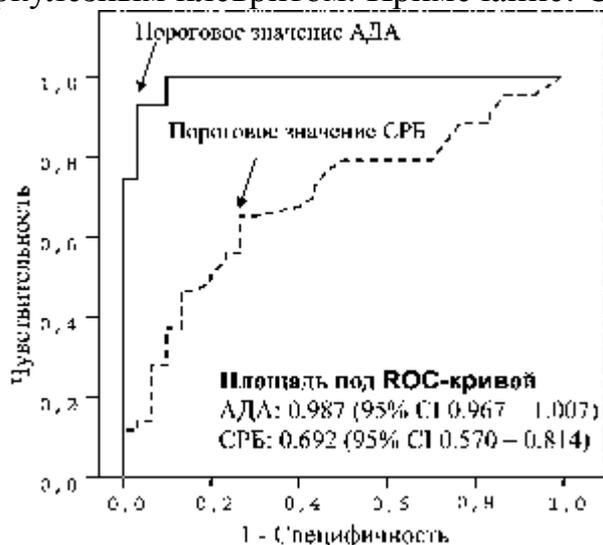


Рис. 2. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности определения активности АДА и концентрации СРБ в плевральной жидкости больных туберкулезным плевритом

На основании результатов проведенного лабораторного анализа, а также сведений о верифицированном туберкулезном плеврите нами была оценена диагностическая значимость исследуемых тестов. Для этого вычислялись общепринятые характеристики: чувствительность и специфичность, диагностическая эффективность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов [1]. Сначала эти показатели были рассчитаны для каждого из изучаемых тестов в отдельности (табл. 4). Затем была сделана попытка сравнить диагностические характеристики в случае определения и оценки комбинации активности АДА и концентрация СРБ в плевральной жидкости и сыворотке крови для дифференциальной диагностики плеврита туберкулезной этиологии (табл. 5).

Таблица 4. Показатели диагностической значимости определения АДА и СРБ в плевральной жидкости и сыворотке крови при туберкулезном плеврите

Показатели	Плевральная жидкость		Сыворотка крови	
	АДА (МЕ/л)	СРБ (мг/л)	АДА (МЕ/л)	СРБ (мг/л)
Пороговое значение	40	21	26	26
Число истинноположительных результатов	40	28	36	43
Число ложноположительных результатов	1	8	5	12
Число ложноотрицательных результатов	3	15	9	2
Число истинноотрицательных результатов	29	22	25	18
Чувствительность, %	93,0	65,1	80,0	95,6
Специфичность, %	96,7	73,3	83,3	60,0
ПЦПР, %	97,6	77,1	87,8	78,2
ПЦОР, %	90,6	59,4	73,5	90,0
ДЭ, %	94,5	68,5	81,3	81,3

Таблица 5. Показатели диагностической ценности использования комбинации определения активности АДА и концентрации СРБ при туберкулезном плеврите

Показатели	Плевральная жидкость	Сыворотка крови
	АДА + СРБ	АДА + СРБ
Чувствительность, %	93,0	95,6
Специфичность, %	96,7	83,3
ПЦПР, %	97,6	87,7
ПЦОР, %	90,6	90,0
ДЭ, %	94,5	81,3

Плеврит всегда представлял и продолжает представлять проблему в клинической практике, поскольку дифференциальный диагноз его включает большой спектр заболеваний как местного, так и системного характера [10]. Появление жидкости в плевральной полости происходит различными механизмами [10]. Важным этапом в определении его служит отличие транссудата от экссудата. Однако и в случае экссудативного плеврита причины относятся к самой различной инфекционной патологии.

В идеале, диагноз туберкулезного плеврита основывается на обнаружении *M. tuberculosis* в плевральной жидкости или в ткани плевры. Однако нередко это сделать не удается [16]. Вдобавок, длительность анализа составляет несколько недель. Поэтому, помимо результатов клинического и рентгенологического обследования, в диагностике туберкулезного плеврита используют цитологические и биохимические тесты. В настоящее время наибольший интерес привлекают АДА, интерферон- $\gamma$ , лизозим, ПЦР [2].

Хорошо известно, что в ответ на воспаление вследствие повреждения ткани или инфекции в плазме крови изменяется концентрация белков, объединенных понятием «белки острой фазы». Все они образуются в печени под контролем цитокинов [9]. С-РБ состоит из 5 нековалентно связанных полипептидных цепей массой 32 кДа. Увеличение его концентрации в сыворотке крови и других биологических жидкостях при различных заболеваниях опухолевой или воспалительной природы стало хрестоматийной истиной [15, 17].

В плевральной жидкости при туберкулезном плеврите, как правило, преобладают лимфоциты. Это обстоятельство побудило нас оценить возможность использования АДА и С-РБ в качестве диагностических тестов для этой патологии у больных, проживающих на территории Беларуси.

Полученные результаты свидетельствуют об уникальности аденозиндезаминазного теста для больных туберкулезным плевритом. Рост общей активности АДА в плевральной жидкости при этой патологии наблюдали и другие исследователи [2,3,8]. В ходе проведенного исследования нами показано, что в

сыворотке крови больных плевритом туберкулезной этиологии также повышается активность АДА. Изменения эти существенны, но менее выражены, чем в плевральной жидкости. При плевритах другой этиологии в сыворотке крови имеет место лишь незначительное увеличение активности этих ферментов по сравнению со здоровыми людьми.

Рост активности АДА, как в плевральной жидкости, так и в сыворотке крови зависит от тяжести поражения легких у больных с туберкулезным плевритом. При двухстороннем поражении с множественными полостями в легких изменения этих показателей наиболее резкие, особенно, в плевральной жидкости.

Определены пороговые значения АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови, которые составили, соответственно, 40 и 26 МЕ/л. Проведение теста по определению общей активности АДА в плевральной жидкости, как оказалось, характеризуется высокими значениями чувствительности и специфичности по сравнению с результатами, полученными в других странах [5]. Показатель диагностической эффективности определения АДА в сыворотке крови при туберкулезном плеврите также высок, хотя и ниже такового в плевральной жидкости. Проведение теста в сыворотке крови может быть полезным в тех случаях дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита, когда затруднено получение для исследования плевральной жидкости.

Помимо АДА, полученные результаты продемонстрировали вполне определенное диагностическое значение С-РБ при туберкулезном плеврите. Во-первых, его концентрация и в сыворотке крови, и в плевральной жидкости была существенно выше, чем у больных, у которых плеврит развился вследствие рака легких или воспаления нетуберкулезной природы. Аналогичные сведения были получены другими исследователями [6]. Только плеврит, вызванный парапневмонией, характеризовался еще более высоким уровнем С-РБ [18].

Во-вторых, как и АДА, концентрация С-РБ в сыворотке крови имеет четкую зависимость от выраженности поражения легких туберкулезным процессом. Большее поражение сочетается с более высоким уровнем этого показателя, но только в сыворотке крови. В плевральной жидкости такая зависимость отсутствует.

В-третьих, проводимый комплекс лечебных мероприятий, включающий специфическую противотуберкулезную терапию, приводит к снижению концентрации С-РБ, как впрочем, и активности АДА, в сыворотке крови. Более резко уменьшился уровень С-РБ. Это происходит уже через 2 недели после начала лечения. В этот период проявления плеврита значительно ослабевают. Спустя 2 недели, как правило, прекращался дренаж плевральной полости. За период, прошедший с этого времени и до выписки из стационара в связи с окончанием лечения, уровень С-РБ еще больше снизился.

Пороговые значения этого показателя, по результатам нашего исследования, составили в плевральной жидкости 21 мг/л, а в сыворотке крови – 26 мг/л. В целом, они соответствуют данным других исследователей [4]. Необходимо отметить, что такие важные характеристики любого диагностического теста как чувствительность и специфичность для С-РБ оказались гораздо более скромными, чем об этом сообщается в литературе [4]. В плевральной жидкости чувствительность составила 65,1%, специфичность – 73,3%, в сыворотке крови, соответственно, 95,6% и 60%.

Гораздо большую диагностическую ценность, как показали расчеты, имеет проведение двух тестов в сыворотке крови при подозрении на плеврит туберкулезной

этиологии. В плевральной жидкости чувствительность и специфичность комбинации этих тестов также высока, но она не превышает диагностическую эффективность определения только активности АДА (93% и 96,7%, соответственно). В сыворотке крови использование комбинации тестов позволило достигнуть чувствительности, которой обладает С-РБ (95,6%) и специфичности, присущей АДА (83,3%).

Таким образом, проведенное исследование доказывает целесообразность определения активности АДА и концентрации С-РБ в сыворотке крови и активности АДА в плевральной жидкости для дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита, а также обосновывает использование для этих целей пороговых значений показателей. Они могут использоваться не только для диагностики, но и для оценки степени выраженности поражения легких и контроля эффективности проводимого лечения.

### **Литература**

1. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных // М., МедиаСфера. 2002. 312с.
2. Andreasyan, N. A., Hairapetian, H. L., Sargisova, Y. G. et al. Activity of adenosine deaminase and its isoforms in pleural fluid in tuberculous pleuritis // *Med. Sci. Monit.* 2002. Vol. 8, № 10. P. 708 – 712.
3. Arif, R., Misbahul, I., Abrar, A. et al. Serum adenosine deaminase (ADA) level in the cases of tuberculous pleural effusion // *Pakistan. J. Med. Res.* 2002. Vol. 41, № 3. P. 110 – 116.
4. Castano Vidriales, J.L., Amores Antequera, C. Use of pleural fluid C-reactive protein in laboratory diagnosis of pleural effusions // *Eur J Med.* 1992. Vol. 1, № 4. P. 201 – 207.
5. Chen, M. L., Yu, W. C., Lam, C. W. et al. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy // *Clin. Chem. Acta.* 2004. Vol. 341. P. 101 – 107.
6. Garcia-Pachon, E., Soler, M.J., Padilla-Navas, I. et al. C-reactive protein in lymphocytic pleural effusions: a diagnostic aid in tuberculous // *Respiration.* 2005. Vol. 72, № 5. P. 486 – 489.
7. Giusti, G., Galanti, B. Colorimetric method // *Methods Enzyme. Anal.* 1984. Vol. 4. P. 315 – 323.
8. Gorguner, M., Cerci, M., Gorguner, I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions // *Respirology.* 2000. Vol. 5. P. 321 – 324.
9. Heinrich, P.C., Castell, J.V., Andus, T. Interleukin-6 and the acute phase response // *Biochem. J.* 1990. Vol. 265. P. 621 – 636.
10. Light, R.W. Diagnostic principles in pleural disease // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 476 – 481.
11. Light, R.W. Tuberculous pleural effusion // in Light R.W.: *Pleural diseases*, ed. 4. Philadelphia, Lippincott, 2001. P. 182 – 195.
12. Okamura, J.M., Mijagi, J.M., Terada, K. et al. Potential clinical applications of C-reactive protein // *J. Clin. Lab. Med.* 1990. Vol. 4. P. 231 – 235.
13. Pachon, E.G., Soler, M.J., Navas, I.P. et al. C-reactive protein in lymphocytic pleural effusions: a diagnostic aid in tuberculous pleuritis // *Respiration.* 2005. Vol. 72. P. 486 – 489.

14. Perez-Rodriguez, E., Castro, D.J. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis // *Current Opinion in Pulm. Med.* 2000. Vol. 6. P. 259 – 266.
15. Thompson, D., Milford-Ward, A., Whicher, J.T. The value of acute phase protein measurements in clinical practice // *Ann Clin Biochem.* 1992. Vol. 29. P. 123 – 131.
16. Valdes, L., Alvares, D., San Jose, E. et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients // *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol. 158. P. 2017 – 2021.
17. Weinstein, P. S., Skinner, M., Sipe, J. D. et al. Acute-Phase Proteins or Tumor Markers: The Role of SAA, SAP, CRP and CEA as Indicators of Metastasis in a Broad Spectrum of Neoplastic Diseases // *Scandinavian Journal of Immunology.* 1984. Vol. 3. P. 193 – 198.
18. Yilmaz Turay, U., Yildirim, Z., Turkoz, Y. et.al. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions // *Respir Med.* 2000. Vol. 94, № 5. P. 432 – 435