

# ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЭКССУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТА

**Абдуллаева Феруза Орзуевна**

*Бухарский государственный медицинский институт, ассистент  
кафедры фтизиатрии и пульмонологии*

**Аннотация.** В течение последнего десятилетия в большинстве стран мира, отмечен рост заболеваемости туберкулёзом. Современная эпидемиологическая обстановка по туберкулезу остается напряженной в большинстве стран мирового сообщества. Причины накопления жидкости в плевральной полости различны по генезу и механизмам, что обуславливает признаваемые большинством российских и зарубежных авторов трудности дифференциальной диагностики этой патологии. Для диагностики туберкулезного плеврита используются микробиологические методы (микроскопия и посев мокроты), биопсия плевры (гистологическое исследование препарата и посев), рентгенологические методы, иммунологические методы, полимеразная цепная реакция. В качестве одного из возможных биохимических маркеров диагностики плеврального выпота туберкулезной этиологии может служить определение активности аденозиндезаминазы (АДА) в плевральной жидкости. Фермент АДА присутствует в цитоплазме клеток всех тканей млекопитающих и играет важную роль в их развитии и функционировании. Он участвует в пуриновом метаболизме и катализирует дезаминирование аденозина и 2-дезоксаденозина в инозин и дезоксинозин, соответственно.

**Ключевые слова:** *туберкулёзный плеврит, диагностика, аденозиндезаминаза, недостатки диагностики*

## OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS OF EXUDATIVE TUBERCULOUS PLEURISY

**Abdullaeva Feruza Orzuevna**

*Bukhara State Medical Institute, assistant of phthisiology and pulmonology  
department*

**Annotation.** Over the past decade, in most countries of the world, there has been an increase in the incidence of tuberculosis. The current epidemiological situation regarding tuberculosis remains tense in most countries of the world community. The reasons for the accumulation of fluid in the pleural cavity are different in genesis and mechanisms, which causes the difficulties of differential diagnosis of this pathology, recognized by most Russian and foreign authors. To diagnose tuberculous pleurisy, microbiological methods (microscopy and sputum

culture), pleural biopsy (histological examination of the specimen and culture), X-ray methods, immunological methods, and polymerase chain reaction are used. One of the possible biochemical markers for diagnosing pleural effusion of tuberculous etiology can be the determination of adenosine deaminase (ADA) activity in pleural fluid. The enzyme ADA is present in the cytoplasm of cells of all mammalian tissues and plays an important role in their development and functioning. It is involved in purine metabolism and catalyzes the deamination of adenosine and 2-deoxyadenosine to inosine and deoxynosine, respectively.

**Key words:** *tuberculous pleurisy, diagnosis, adenosine deaminase, diagnostic shortcomings*

**Актуальность темы.** В течение последнего десятилетия в большинстве стран мира, отмечен рост заболеваемости туберкулёзом (Ерохин В.В., 2003; Убайдуллаев А.М., Тилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н.). С ростом заболеваемости туберкулезом отмечается увеличение числа случаев туберкулезного экссудативного плеврита (Liam С.К., 2000; Peto Н.М., 2009). По частоте встречаемости ТЭП занимает второе место среди внелегочных форм туберкулеза (Kruijshaar М.Е. et. al 2009). В 5- 31% случаев туберкулез органов дыхания осложняется экссудативным плевритом (Ferrer J.,1977)

Современная эпидемиологическая обстановка по туберкулезу остается напряженной в большинстве стран мирового сообщества. По последним данным ВОЗ, в 2012 году в мире зарегистрировано 8,6 млн. новых случаев заболевания и 1,3 млн. летальных исходов, связанных с туберкулезом [35]. Характерная особенность современной эпидемии туберкулеза – повсеместное распространение лекарственно-устойчивых штаммов возбудителя заболевания. При этом настораживает увеличение удельного веса микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Первые годы XXI века характеризовалась некоторой стабилизацией отдельных показателей распространенности туберкулеза и организации противотуберкулезной помощи населению в Узбекистане. В целом же ситуация с туберкулезом продолжает оставаться весьма напряженной [34].

Ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Узбекистане, как и в других странах мира, обусловлено увеличением количества лекарственно-устойчивых штаммов МБТ [38].

Заболеваемость туберкулезом остается одной из главнейших проблем здравоохранения. Частым внелегочным проявлением туберкулеза является плеврит [39]. Туберкулезный плеврит (ТП) развивается тогда, когда

микобактерии выделяют в плевральную полость антигенный белок. Тем самым запускается не до конца понятная реакция сенсibilизации замедленного типа, и в плевральной полости скапливается жидкость.

Трудности обычно заключаются не в диагностике самого плеврита, а в определении его этиологии для своевременного проведения этиотропного лечения. Дело в том, что наличие плеврального выпота, помимо туберкулеза, может быть обусловлено пневмонией, злокачественными новообразованиями, застойной сердечной недостаточностью, циррозом печени, нефротическим синдромом, инфекционным нетуберкулезным поражением легких, диффузными заболеваниями соединительной ткани.

Приблизительно у 31% больных течение туберкулеза легких сопровождается плевральным выпотом, что, как считается, является результатом реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на присутствие микобактериальных антигенов в плевральной полости. Между тем клиническое проявление туберкулезного плеврита аналогичны таковым при плевритах другой этиологии (вследствие злокачественных новообразований в легких или инфекционного процесса нетуберкулезной этиологии). В связи с этим дифференциальная диагностика туберкулезного плеврита чрезвычайно важна для своевременного проведения этиотропного лечения [36].

**Патогенетические механизмы развития экссудативного туберкулезного плеврита.** Причины накопления жидкости в плевральной полости различны по генезу и механизмам, что обуславливает признаваемые большинством российских и зарубежных авторов трудности дифференциальной диагностики этой патологии. Туберкулез является одной из наиболее частых причин экссудативного плеврита [16].

Мнения о течении туберкулезного плеврита в имеющихся литературных источниках неоднозначны. В зависимости от патогенетических механизмов развития туберкулезного плеврита авторы отмечали различные варианты течения заболевания. Например, период экссудации может длиться от 10-15 дней до 3 месяцев. В некоторых случаях отмечается атипичное и бессимптомное течение туберкулезного плеврита. Клинические, лабораторные и рентгенологические данные при плевритах разной этиологии зачастую сходны между собой и не имеют выраженных клинических особенностей, что затрудняет их дифференциальную диагностику. У 7-13,4%) больных процесс переходит в хроническое течение [12, 21, 25].

Отмечается недостаточная изученность процессов эндотоксикоза (или синдрома системного ответа на воспаление) при различных формах туберкулеза, в том числе и при туберкулезном плеврите [41]. Для оценки патофизиологических механизмов эндогенной интоксикации определяют уровень мочевины, креатинина и среднемолекулярных пептидов, молекул средней массы, трипсиноподобную и анти трипсиновую активности, концентрацию аммиака и вычисляют лейкоцитарный индекс интоксикации.

ТЭП - это патологическое скопление жидкости в плевральной полости при воспалительных процессах в прилежащих органах или листках плевры или же при нарушении соотношения между коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови и гидростатическим давлением в капиллярах.

**Механизмы накопления жидкости** в плевральной полости при плевритах:

1. Повышается проницаемость сосудов париетальной плевры, что приводит к повышению капиллярного гидростатического давления в висцеральной и париетальной плевре.

2. Увеличение количества белка в плевральной полости.

3. Снижение онкотического давления плазмы крови.

4. Снижение внутривисцерального давления (при ателектазах вследствие бронхогенного рака легкого, саркоидозе).

5. Нарушение оттока плевральной жидкости по лимфатическим сосудам.

**Оптимизация современных подходов к диагностике и дифференциальной диагностике ТЭП.** Для диагностики туберкулезного плеврита используются микробиологические методы (микроскопия и посев мокроты), биопсия плевры (гистологическое исследование препарата и посев), рентгенологические методы, иммунологические методы, полимеразная цепная реакция. Однако постановка диагноза по результатам вышеуказанных тестов достаточно сложна, поскольку только 10-35% посевов и 20-81% молекулярных тестов позволяют выявить МБТ в плевральной жидкости, а инфекционные гранулемы при гистологическом исследовании образцов определяются лишь в 56-82% случаев.

Верификация туберкулезного плеврита может достигаться обнаружением микобактерий туберкулеза при микроскопическом или культуральным микробиологическом исследовании плеврального экссудата или при морфологическом исследовании (обнаружение казеифицирующих эпителиоидно-клеточных гранул) биоптатов плевры. При наличии

туберкулезных изменений в легких МБТ обнаруживаются в экссудате с помощью культурального исследования в 30-50% наблюдений, но лишь достаточно длительное время (до месяцев). Наибольшие трудности возникают при отсутствии видимых изменений в легких. В значительной части случаев диагностика туберкулезного плеврита основана только на клинических данных, что приводит к большому числу ошибок и длительным срокам диагностики.

Очевидная чрезвычайная актуальность своевременной диагностики и дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита, в первую очередь создание методов быстрого определения этиологии плеврита.

В связи с недостаточной информативностью традиционного микробиологического исследования для этиологической диагностики экссудативного плеврита обсуждается диагностическая значимость использования молекулярных и иммунологических методов исследования плеврального экссудата, в том числе определение содержания интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). Значительную роль в диагностическом процессе может иметь исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако и при этом методе исследование плеврального экссудата значительно менее информативно, поскольку его чувствительность составляет около 17% по сравнению с исследованием с помощью ПЦР биоптатов плевры – до 90%. Плевральный экссудат при туберкулезной инфекции характеризуется доминированием Т-лимфоцитов, которые при взаимодействии с антигенами МБТ продуцируют ИФН- $\gamma$ , в связи с чем его определение в экссудате может служить диагностическим маркером туберкулезного плеврита.

Высокая концентрация интерферона- $\gamma$  в плевральной жидкости (более 300 пг/мл) у больных активным экссудативным плевритом может служить надежным диагностическим признаком туберкулезной этиологии заболевания. Определение уровня ИФН- $\gamma$  в плевральной жидкости может эффективно использоваться на ранних стадиях диагностики этиологии экссудативного плеврита для своевременного применения специфической противотуберкулезной химиотерапии [16].

Кислотоустойчивые бактерии выявляются только в 20%-30% случаев исследования плевральной жидкости и в 50%-80% случаев исследования биоптатов плевры. Даже при использовании полимеразной цепной реакции для обнаружения микобактерий чувствительность не превышает 78% [33].

Между тем известно, что плевральная жидкость содержит достаточно чувствительные биохимические маркеры, определение концентрации

которых может значительно облегчить дифференциальную диагностику ТП [16]. Так, в ответ на антигенную стимуляцию *Micobacterium tuberculosis* в организме включается клеточно-опосредованный иммунный ответ, важным звеном которого является выработка Т-лимфоцитами интерферона- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ). ИНФ- $\gamma$  способен усиливать фагоцитарную активность макрофагов, направленную против микобактерий, что обуславливает его гиперпродукцию на фоне ТП [34].

Дифференциальная диагностика ТП обычно включает инвазивные процедуры, такие как биопсия плевры, торакоскопия [11, 42]. Эти манипуляции требуют специальных навыков медперсонала, могут ухудшить состояние больного. Высокая стоимость и длительное время, необходимые для получения результатов, еще больше снижают эффективность применения плевральной биопсии и бактериологического метода, которые считаются «золотым стандартом» диагностики [28]. Трудность диагностики ТП дополняет сравнительно низкая чувствительность общепринятых методов.

**Аденозиндезаминаза и ее роль в диагностике туберкулезного плеврита.** В качестве одного из возможных биохимических маркеров диагностики плеврального выпота туберкулезной этиологии может служить определение активности аденозиндезаминазы (АДА) в плевральной жидкости. Фермент АДА присутствует в цитоплазме клеток всех тканей млекопитающих и играет важную роль в их развитии и функционировании. Он участвует в пуриновом метаболизме и катализирует дезаминирование аденозина и 2-дезоксаденозина в инозин и дезоксинозин, соответственно. Имеется несколько изоферментных форм АДА, среди которых наиболее огромное значение принадлежит АДА1 и АДА2. Изофермент АДА1 обнаруживается во всех клетках организма, но в наибольшей концентрации в лимфоцитах и моноцитах. Изофермент АДА2 имеется только в моноцитах и макрофагах [36].

Было установлено, что активность АДА и концентрация ИНФ- $\gamma$  увеличены в плевральной жидкости больных ТП [28, 31, 37]. Однако, как оказалось, диагностическая ценность этих тестов зависит от распространенности туберкулеза в популяции, а также от самой популяции. Так, по мнению R.W. Light более низкий уровень активности АДА среди жителей Азии ставит под сомнение целесообразность его определения в этой популяции для диагностики туберкулеза [26].

Активность АДА можно определить методом, описанным Giusti G. и Galanti B.. Данный метод основан на бертолетовой реакции образования (при

участии высвобождающегося из аденозина аммиака) окрашенного индофенольного комплекса и последующей спектрофотометрической оценке его концентрации. 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.

Для разделения ферментативной активности АДА1 и АДА2 в среду инкубации вносился 200 мкмоль/л селективного ингибитора активности АДА1 эритро-9-(2-гидрокси-3-нонил)-аденозин гидрохлорида (Sigma, США), после чего проводилось определение активности АДА2. Концентрация интерферона- $\gamma$  определяется методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Диапазон измеряемых концентраций составлял 0 – 2000 пг/мл, чувствительность анализа - 20 пг/мл.

**Оптимизация методов лечения туберкулезного экссудативного плеврита.** Накопленный опыт лечения больных туберкулезом убедительно показал необходимость сочетания этиотропной и патогенетической терапии для обеспечения выздоровления в более короткие сроки с лучшими анатомическими и функциональными результатами [25].

В настоящее время имеется достаточно данных об эффективном применении естественных и искусственных ингибиторов протеиназ в острой фазе туберкулеза легких. Наибольшее распространение в клинической практике получил белковый ингибитор контрикал. Применение контрикала позволяет быстрее ликвидировать симптомы интоксикации, нормализовать показатели крови, сократить сроки абациллирования и закрытия каверн, уменьшить развитие пневмофиброза [22, 36, 38]. Однако при внутривенном введении действие ингибиторов протеиназ кратковременно из-за быстрой элиминации почками, не обеспечивается достаточная их концентрация в зоне поражения, могут создаваться условия для повышения свертываемости крови, тромбообразования, возникновения флебитов [21, 34, 39].

Отсутствуют сведения о характере сопутствующей патологии, функции внешнего дыхания, показателях гемостаза, иммунологической характеристике процесса. Не изучено состояние трахеобронхиального дерева у больных туберкулезным плевритом, взаимосвязь состояния трахеобронхиального дерева и функции внешнего дыхания, нет сведений о состоянии сердечнососудистой системы у больных ТЭП.

Недостаточно полно рассмотрены вопросы этиологической диагностики экссудативных плевритов, отсутствуют данные о показателях аденозиндезаминазы в экссудате, бронхоальвеолярной жидкости и плазмы крови у больных туберкулезным экссудативным плевритом в Пермском крае. Не проводилась морфометрия листков плевры, не изучалась взаимосвязь морфологических вариантов с клинической характеристикой и течением заболевания.

Не исследована эффективность лечения современного туберкулезного экссудативного плеврита в ближайшем и отдаленном периодах. В то же время в связи с выраженным отрицательным патоморфозом туберкулеза, ростом лекарственной устойчивости следует ожидать снижение эффективности лечения туберкулезного экссудативного плеврита, увеличения частоты его хронизации. Это настоятельно требует разработки и внедрения в план лечения туберкулезного экссудативного плеврита новых патогенетических методов, направленных на повышение иммунологической защиты, санацию трахеобронхиальной дерева.

Необходимо изучение и внедрение новых путей введения специфических химиопрепаратов в организм больного, оптимизация лечения сопутствующих заболеваний, которые бы позволили сократить наиболее дорогостоящий стационарный этап основного курса лечения.

Исходя из вышперечисленного, необходимость изучения туберкулезного экссудативного плеврита в период продолжающегося роста заболеваемости и смертности от туберкулеза является весьма актуальной.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Akhtamovna K. N. Fibrotic Complications in the Lungs in Patients Who Have Had COVID-19 Pathogenesis of COVID-19 //European Journal of Life Safety and Stability (2660-9630). – 2021. – Т. 9. – С. 14-24.
2. Исомиддин Хайдарович Усмонов, Нозима Ахтамовна Кенжаева РОЛЬ МСКТ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЬНЫХ С COVID-19 // Scientific progress. 2021. №6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mskt-v-diaagnostike-bolnyh-s-covid-19> (дата обращения: 22.10.2023).
3. Aslonov F. I., Rustamova S. A., Raxmonova K. M. Immunopatological aspects in patients with first detected pulmonary tuberculosis //World Bulletin of Public Health. – 2021. – Т. 4. – С. 91-95.
4. Abdullayevna R. S. CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF NEWLY DETECTED PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS

- WITH CONCOMITANT DISEASES //Intent Research Scientific Journal. – 2023. – Т. 2. – №. 3. – С. 45-56.
5. Abdullaevna, R. S., & Rakhmanovich, M. B. (2023). Immunological Features of Pulmonary Tuberculosis in Patients with Drug Resistance. *Scholastic: Journal of Natural and Medical Education*, 2(4), 40-57.
  6. Kh, Usmonov I., Bahodir R. Muazzamov, and Muhtor F. Jumaev. "Features of diagnostics and treatment of drug-resistant forms of pulmonary tuberculosis." *International journal of pharmaceutical research* 13.1 (2021): 2484-2489.
  7. Муаззамов Б. Р., Муаззамов Б. Б., Медведева Н. В. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРАКТИВНЫХ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРЕПОДАВАНИЯ ПРЕДМЕТА " ФТИЗИАТРИЯ" НА ПРИМЕРЕ ТЕМЫ" ДЕСТРУКТИВНЫЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ" //Новый день в медицине. –2019. –№. 3. –С. 45-50.
  8. Рустамова С. А. и др. Изучение причин и факторов, способствующих развитию рецидивов туберкулеза органов дыхания //Медицинский альянс. –2015. –№. 1. –С. 115-115.
  9. Рустамова С. А. и др. Спектр лекарственной устойчивости и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких //Медицинский альянс. –2015. –№. 1.–С. 116-116.
  10. Мухамедов К., Джурабаева М., Рустамова С. Частота встречаемости вирусных гепатитов среди впервые выявленных больных туберкулезом легких //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2014. –№. 3 (79). –С. 132-133.
  11. Ferre J. "Pleural tuberculosis" // *Eur. Respir. J.*, 1997, Vol. 10, P. 942-947;
  12. Giuisti G. *Methodes of Enzymatic Analysis* / G Giuisti // New York. - 1974. - №2. - P. 1092-1099
  13. Giusti G., Galanti, B. // *Methods of enzymatic analysis*. 1984. Vol. 4. P. 315 – 323
  14. *Global Tuberculosis Report 2013*, WHO, Geneva, Switzerland
  15. 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