



В.І. Петренко, М.Г. Долинська, А.В. Мамотенко  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Дослідження активності аденозиндезамінази — новий допоміжний метод діагностики туберкульозу

В огляді представлено біохімічне обґрунтування, проаналізовано клінічне значення і перспективи застосування дослідження активності аденозиндезамінази (АДА) в діагностиці туберкульозу. Метод показав високу чутливість, специфічність, позитивну і негативну прогностичну цінність у діагностиці туберкульозу позалегенової локалізації, зокрема туберкульозного плевриту, перитоніту, перикардиту, менінгіту. Тривають дискусії щодо порогового значення, що забезпечує оптимальне співвідношення зазначених критеріїв. Активність АДА в сироватці крові і мокротиння у хворих на туберкульоз також відрізняється від такої у хворих іншими захворюваннями. Однак діагностичне значення дослідження зазначених зразків вимагає подальшого вивчення. Додаткова стимуляція антигенами мікобактерій може підвищити діагностичну значимість методу в цьому випадку.

### Ключові слова

Туберкульоз, діагностика, аденозиндезаміназа.

Етіологічна діагностика туберкульозу із лабораторним виявленням збудника у патологічному матеріалі є пріоритетом у діагностиці туберкульозу. Завдяки впровадженню нових методів, зокрема молекулярно-генетичного дослідження, в останнє десятиліття значно зросло значення бактеріологічної (фенотипної) і генотипної діагностики. Проте у низці випадків через патогенетичні особливості процесу і локалізацію отримати зразки, придатні для таких досліджень, важко або концентрація збудника в них не перевищує чутливість методу. Така діагностична ситуація досить часта при легеневому туберкульозі і спостерігається у більшості випадків позалегенового туберкульозу, зокрема у ВІЛ-позитивних хворих. Додаткові методи діагностики (радіологічні, інструментальні тощо) не є повноцінною альтернативою в такій ситуації, адже за достатньої чутливості вони не досить специфічні, тобто не досить надійно підтверджують зумовленість туберкульозом виявлених

змін. Поєднання туберкульозу і ВІЛ-інфекції також серйозно утруднює гістологічну діагностику внаслідок незрілості туберкульозної гранульоми за низького вмісту CD4.

У таких умовах постійно відбувається пошук чутливих і специфічних додаткових методів діагностики туберкульозу. Дослідження активності аденозиндезамінази (АДА) є майже єдиним біохімічним методом, діагностичну цінність якого наразі доведено за даними порівняного аналізу чутливості і специфічності. Метод введений до керівництва Національного інституту кращої клінічної практики Великої Британії (NICE) «Tuberculosis. Prevention, diagnosis, management and service organization NICE NG33 Methods, evidence and recommendations Issuedate: January 2016 — Tuberculosis» — документа, взятого за основу оновленої Адаптованої клінічної настанови «Туберкульоз», яка наразі проходить громадське обговорення.

Аденозин є ендogenousним пуриновим метаболітом з імуномодулювальними властивостями, який накопичується в інтерстиціальному просторі тканин у разі запалення або гіпоксії і віді-

грає найважливішу роль у регуляції природної імунної відповіді [34]. Після виходу до екстрацелюлярного компартменту аденозин дезамінується [17] або фосфорилується аденозинкіназою [28], внаслідок чого переривається аденозинозалежний сигнальний каскад [21]. Дезамінування аденозину каталізують два ізоферменти, один із яких — аденозиндезаміназа-1 (АДА1) — убіквітарен, і має високу активність відносно 2'-дезоксаденозину, тоді як інший — аденозиндезаміназа-2 (АДА2) — наявний тільки в моноцитах і макрофагах [14, 18]. Вважають, що за рахунок взаємодії цих ізоферментів реалізується гомеостатичний механізм регуляції імунної відповіді на проникнення внутрішньоклітинного патогена, яким, зокрема, є мікобактерія туберкульозу. Проте АДА2 є специфічнішим критерієм туберкульозного запалення, адже на активність цього ізоферменту меншою мірою впливають неспецифічні фактори імунної реактивації, не пов'язані із макрофагальною відповіддю [19].

Еволюцію розуміння ролі ізоферментів АДА добре відображає такий факт. Спочатку підвищення загальної активності АДА в плазмі крові і легеневому ексудаті оцінювали як важливий біохімічний показник у діагностиці раку легень [30]. Згодом, мірою нагромадження клініко-лабораторних даних, було запропоновано визначати активність АДА як діагностичний тест при туберкульозному плевриті [33]. Однак питання специфічності й диференціально-діагностичні критерії АДА-тесту ще тривалий час залишалися дискусійними [11]. Причина невизначеності полягала насамперед у тому, що в умовах звичайної клінічної лабораторії простіше визначати сумарну аденозиндезаміназну активність, яка може бути підвищеною переважно за рахунок АДА1, як, скажімо, за неспецифічної стимуляції епітелію дихальних шляхів [20], гіпоксії та інших стресових впливів на еритроцити [29, 31], при цукровому діабеті 2-го типу [22]. Точніші критерії для діагностики різних патологічних станів за рівнем аденозиндезаміназної активності повинні відображати співвідношення АДА1: АДА2 [23, 24, 27, 37]. Особливо це актуально для взаємодії фагоцитів із антигеном мікобактерій, яке, як продемонстрували молекулярно-генетичні дослідження, супроводжується виборчою експресією АДА2 мРНК [9]. Результати клініко-лабораторних досліджень різних авторів вказують на високу чутливість, специфічність, позитивну і негативну цінність діагностичних висновків, заснованих на визначенні активності ізоферментів АДА1 і АДА2 в мокротинні [16], сироватці крові [2] і плевральній рідині [3, 32, 44], особливо у ВІЛ-позитивних пацієнтів [5].

Найкраще вивчено діагностичну роль визначення АДА при туберкульозі плеври. Плевральний випіт є маніфестацією олігобациллярного туберкульозного запалення, яка характеризується бурхливою імунною відповіддю. Після початкової швидкої лейкоцитарної запальної реакції плеври розвивається сповільнена лімфоцитарна імунна реакція, що супроводжується формуванням гранульоми і вивільненням АДА. Рівень активності АДА є найрепрезентативнішим у разі високої ймовірності туберкульозу у хворих з негативним посівом плевральної рідини або негативними результатами гістологічного дослідження. Порогові значення активності АДА, що використовували різні автори, досить широко варіюють, але в більшості досліджень пороговий рівень приймають у діапазоні від 40 до 60 ОД/л. Точність і специфічність АДА-діагностики можна підвищити, вивчаючи активність ізоферментів: АДА2 підвищується при туберкульозному випоті, тоді як АДА1 — при інших бактеріальних емпіємах [44]. Так, диференціальна оцінка АДА2 активності підвищувала специфічність діагностики від 91 до 96 % [25, 43] і від 92,1 до 98,6 % [32]. Припущення, що у хворих з імунодефіцитом АДА може бути менш чутливим маркером туберкульозу, не підтвердилося. Рівень активності АДА виявився надійним діагностичним критерієм туберкульозу плеври у ВІЛ-позитивних хворих [6], навіть за зниженого показника CD4 [7, 8]. Діагностична цінність дослідження рівня АДА залежить не тільки від чутливості й специфічності методу, а й поширеності туберкульозу. У когорті з високою захворюваністю підвищений рівень АДА слід розцінювати як позитивний тест, який підтверджує потребу в лікуванні хворих з підозрою на туберкульозний плеврит. У популяціях з низькою поширеністю туберкульозу діагностична значущість негативного результату залишається високою, навіть якщо діагностична значущість позитивного результату знижується. У такому разі негативний АДА-тест може бути підставою для відмови від подальших досліджень на туберкульоз на користь альтернативного діагнозу [40].

Інтерпретуючи дані тесту АДА, клініцист повинен бути також обізнаний, в яких випадках зростає ймовірність хибнопозитивного і хибнонегативного результатів. У ранню фазу захворювання рівень АДА-активності може бути низьким і стати причиною помилкового негативного діагнозу. Однак якщо торакоцентез повторити через кілька днів, АДА-активність майже завжди виявляється підвищеною [42].

Ефективним є застосування активності АДА як допоміжного методу діагностики туберкульоз-

ного менінгіту. За використання порогу 10 ОД/л тест показав чутливість у 82,14 % (95 % ДІ: 64,41–92,12), специфічність — у 90,91 % (95 % ДІ: 72,19–97,47). Позитивне і негативне прогностичне значення становили 92 % (95 % ДІ: 75,03–97,77) і 80 % (95 % ДІ: 60,86–91,13) та позитивне діагностичне відношення шансів 9,03 (95 % ДІ: 2,38–34,25) відповідно [12]. В останніх дослідженнях доведено високу діагностичну цінність навіть нижчих порогів: за порогу 6,65 ОД/л для диференціювання туберкульозного і нетуберкульозного менінгіту отримано чутливість 85,3 %, і специфічність 84,3 %, позитивна і негативна прогностична цінність становили відповідно 78,3 і 89,5 %. Наводять також позитивне і негативне відношення діагностичних шансів у 5,44 і 0,17 відповідно [35].

Дослідження активності АДА є інформативним також для доведення туберкульозної етіології ураження очеревини, що вважається за одне з найскладніших у диференціально-діагностичному відношенні і найнесприятливіших локалізацій туберкульозу (летальність 8–50 %). Метааналіз 16 досліджень рівня АДА асцитичної рідини із використанням порогового показника 30 ОД/л у 14 дослідженнях, 21 ОД/л та 7 ОД/л у ще двох публікаціях виявив чутливість 93 % (95 % ДІ: 89–95 %) та специфічність 96 % (95 % ДІ: 94–97 %), позитивне і негативне відношення діагностичних шансів у 15,8 (95 % ДІ: 10,87–22,95) та 0,09 (95 % ДІ: 0,05–0,16 %) [39]. Дослідження активності АДА у разі туберкульозного перитоніту досі обмежене невизначеністю порогових діагностичних значень. Різні автори вказують різні порогові рівні активності АДА, що свідчать про захворювання, — від 30 до 60 ОД/л. В одному дослідженні із залученням 264 пацієнтів за порогового рівня АДА 36–40 ОД/л (оптимум 39 ОД/л) автори вираховували чутливість 97 % та специфічність 100 % [36].

Дослідження рівня АДА перикардіальної рідини може бути ефективним для діагностики туберкульозного перикардиту. Більшість дослідників визначають за оптимальний поріг рівень активності АДА 40 ОД/л, за якого чутливість становить 87 %, специфічність — 89 %. Нижчі рівні АДА спостерігалися у ВІЛ-позитивних хворих зі значним зниженням рівня CD4 [41]. В іншому дослідженні виявлено прямий зв'язок між високим рівнем АДА перикарда та ймовірністю подальшого розвитку констриктивного перикардиту [13].

Інтерпретація результатів визначення рівня АДА в діагностиці зазначених вище локалізацій туберкульозу може утруднюватися супутніми станами. Так, показники активності АДА в плев-

ральній рідині літніх хворих і курців можуть залишатися низькими навіть у разі туберкульозу [25]. Навпаки, підвищений рівень АДА плевральної рідини, що призводить до хибнопозитивного діагнозу, може спостерігатися при низці патологічних станів, зокрема випоті автоїмунної природи, емпіємі плеври нетуберкульозного походження, мезотеліомі, раку легень, пневмонії і гемобластозах [25, 42]. Рівень АДА в перитонеальній рідині значно підвищується в разі асциту, хоча існують дані, що за асциту на тлі туберкульозного перитоніту все ж таки зберігається вірогідна різниця із активністю ферменту при асциті без туберкульозу [26]. Активність ферменту підвищується в разі серцевої недостатності, що також може спотворювати діагностику туберкульозного асциту та перикардиту [24].

Є багато даних про значне підвищення активності АДА в сироватці крові хворих із легеневи-ми та позалегеновими локалізаціями туберкульозу. Запропоновані порогові значення також значно варіюють (від 10,5 до 26,14 ОД/л) [1, 38]. Ймовірно, в цьому разі в загальну активність АДА робить більший внесок АДА1, яка міститься в еритроцитах, що є менш специфічним критерієм внутрішньоклітинної інфекції. Цю гіпотезу підтверджують дані про підвищення активності сироваткової АДА1 при цукровому діабеті і системному вовчаку [22, 37]. Проте є повідомлення про те, що активність АДА може надати певну інформацію про активність запального процесу при туберкульозі, що потребує подальшого вивчення [15]. Є також поодинокі публікації про підвищення сироваткового рівня активності АДА у хворих на туберкульоз після стимуляції нативними (туберкулін) або рекомбінантними антигенами мікобактерій туберкульозу [4, 8, 10, 45]. Очевидно, що таке підвищення (і відповідне збільшення діагностичної значущості) пов'язане саме з АДА 2, адже саме цей ізофермент є маркером активізації макрофагів, притаманної туберкульозному запаленню. Отже, додаткова антигенна стимуляція спрямована на виявлення сенсibiлізації, тобто сприяє такій активізації.

Дослідження активності АДА в мокротинні досі є найбільш дискусійним варіантом застосування методу. Внесок менш значущого у діагностичному відношенні АДА1 у загальну активність досліджуваного ферменту і складнощі окремого визначення активності обох ізоферментів значно утруднюють інтерпретацію. Та все-таки є дані про діагностичну цінність загальної активності АДА у хворих на туберкульоз легень на відміну від раку легень (середнє значення — 18 ОД/л; ДІ: 3–70 порівняно з 6 ОД/л; ДІ: 2–16)

[23, 30]. Рівень АДА2 у хворих на активний туберкульоз був значно вищим за показник у хворих на рак легень: АДА2 (середнє значення — 9 ОД/л; ДІ: 0—65 порівняно з 5 ОД/л; ДІ: 0—12) [16]. Проте невеликий розмір вибірки і великий довірчий інтервал зумовили неоднозначну оцінку специфічності та особливо чутливості у наведеному дослідженні. За використання порогу 16 і 5 ОД/л для загальної АДА і АДА2 чутливість і специфічність становили 55,6 і 100 % відповідно для загальної АДА та 81,5 і 63,2 % для АДА2.

Таким чином, визначення рівня АДА при туберкульозі є ефективним методом діагностики у найскладніших випадках, коли бактеріологічне і

молекулярно-генетичне дослідження неефективні. Значення методу для діагностики певних локалізацій (плеврит, перитоніт, перикардит, менінгіт туберкульозної етіології) безсумнівне, але потребує подальшого визначення порогових значень, які забезпечують найліпше співвідношення чутливості, специфічності, позитивного і негативного прогностичного значення. Перспективи діагностичного застосування визначення активності АДА у мокротинні і сироватці крові потребують подальшого вивчення. Додаткову діагностичну цінність у цьому разі може додати стимуляція (*in vitro* або *in vivo*) туберкульозним антигеном.

**Конфлікту інтересів немає. Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — В.І. Петренко; збір матеріалу — М.Г. Долинська, А.В. Мамотенко; обробка матеріалу — М.Г. Долинська, А.В. Мамотенко; написання тексту — В.І. Петренко, М.Г. Долинська; статистичне опрацювання даних — М.Г. Долинська, А.В. Мамотенко; редагування тексту — В.І. Петренко, М.Г. Долинська.

## Список літератури

- Алинежад С.М., Будник О.А., Таганович А.Д. Динамика изменения концентрации С-реактивного белка и активности аденозиндеаминазы при туберкулезном плеврите и их дифференциально-диагностическая ценность // Мед. журн. — 2008. — № 2 (24). — С. 21—25.
- Алинежад С.М., Гуревич Г.Л., Захаревский Ф.И., Таганович А.Д. Дифференциально-диагностическое значение определения аденозиндеаминазы и ее изоферментов в крови при туберкулезном плеврите // Мед. журн. — 2007. — № 3 (21). — С. 111—113.
- Алинежад С.М., Таганович А.Д. Сравнительное определение в плевральной жидкости биохимических маркеров туберкулезного плеврита у жителей Беларуси // Мед. журн. — 2008. — № 2 (24). — С. 68—71.
- Гурьева О.И., Аксенова В.А. Диагностическое значение определения активности аденозиндеаминазы для раннего выявления туберкулезного лимфаденита у детей и подростков // Дальневосточный мед. журн. — 2011. — № 3. — С. 60—62.
- Aljohaney A., Amjadi K., Alvarez G.G. A systematic review of the epidemiology, immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of pleural TB in HIV-infected patients // Clin. Develop. Immunol. — 2012. doi:10.1155/2012/842045.
- Aljohaney A., Amjadi K., Alvarez G.G. A systematic review of the epidemiology, immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of pleural TB in HIV-infected patients // Clin. Develop. Immunol. — 2012. doi:10.1155/2012/842045.
- Baba K., Hoosen A.A., Langeland N. et al. Adenosine deaminase activity is a sensitive marker for the diagnosis of tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts // PLoS One. — 2008. — Vol. 3. — P. e2788.
- Baba K., Sørnes S., Hoosen A.A. et al. Evaluation of immune responses in HIV infected patients with pleural tuberculosis by the QuantiFERON® TB-Gold interferon-gamma assay // BMC Infect. Dis. — 2008. — Vol. 8. — P. 35. doi: 10.1186/1471-2334-8-35.
- Bae M.J., Ryu S., Kim H.-J. et al. Mycobacterium tuberculosis ESAT6 and CPF10 induce adenosine deaminase 2 mRNA expression in monocyte-derived macrophages // Tuberc. Respir. Dis. — 2017. — Vol. 80. — P. 77—82.
- Binesh F., Jalali H., Zare M.R. et al. Diagnostic value of sputumaden osinedeaminase (ADA) levelinpulmonary tuberculosis // GERMS. — 2016. — Vol. 6 (2). — P. 60—65. doi: 10.11599/germs.2016.1090.
- Bothamley G.H. Tuberculous pleurisy and adenosine deaminase // Thorax. — 1995. — Vol. 50. — P. 593—594.
- Chander A., Shrestha C.D. Cerebrospinal fluidadenosinedeam
- in a sevels as a diagnostic markerin tuberculous meningitisinadult Nepalesepatients // Asian Pac. J. Trop. Dis. — 2013. — Vol. 3 (1). —P. 16—19.
- Choi H.O., Song J.M., Shim T.S. et al. Prognostic Value of Initial Echocardiographic Featuresin Patients With Tuberculous Pericarditis. Korean // Circ J. — 2010. — Vol. 40 (8). — P. 377—386.
- Conlon B.A., Law W.R. Macrophages are a source of extracellular adenosine deaminase-2 during inflammatory responses // Clin. Exp. Immunol. — 2004. — Vol. 138. — P. 14—20.
- Denkinger C.M., Kalantri Y., Schumacher S.G. et. al. Challen gesin the developmento fanimmuno chromatographic interferon-gamma test for diagnosis of pleuraltuberculosis // PLoS One. — 2013. — Vol. 8 (12). — P. 85447. doi:10.1371/journal.pone.0085447.
- Dimakou K., Hillas G., Bakakos P. Adenosine deaminase activity and its isoenzymes in the sputum of patients with pulmonary tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2009. — Vol. 13, N 6. — P. 744—748.
- Eltzschig H.K., Faigle M., Knapp S. et al. Endothelial catabolism of extracellular adenosine during hypoxia: the role of surface adenosine deaminase and CD26 // Blood. — 2006. — Vol. 108, N 5. — P. 1602—1610.
- Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol. 9. — P. 632—633.
- Gakis C., Cappio-Borlino A., Pulina G. Enzymes (isoenzyme system) as homeostatic mechanisms the isoenzyme (ADA2) of adenosine deaminase of human monocytes-macrophages as a regulator of the 2'deoxyadenosine // Biochem. Mol. Biol. Int. — 1998. — Vol. 46, N 3. — P. 487—494.
- Hirsh A.J., Stonebraker J.R., Van Heusden C.A. et al. Adenosine deaminase 1 and concentrative nucleoside transporters 2 and 3 regulate adenosine on the apical surface of human airway epithelia: implications for inflammatory lung diseases // Biochemistry. — 2007. — Vol. 46. — P. 10373—10383.
- Idzko M., Ferrari D., Riegel A.-K., Eltzschig H.K. Extracellular nucleotide and nucleoside signaling in vascular and blood disease // Blood. — 2014. — Vol. 124, N 7. — P. 1029—1037.
- Khemka V.K., Bagchi D., Ghosh A. et al. Raised serum adenosine deaminase level in nonobese type 2 diabetes mellitus // The Scientific World Journal. — 2013. — http://dx.doi.org/ 10.1155/2013/404320.
- Khodadadi I., Abdi M., Ahmadi A. et al. Analysis of serum adenosine deaminase (ADA) and ADA1 and ADA2 isoenzyme activities in HIV positive and HIV-HBV co-infected patients // Clin. Biochem. — 2011. — Vol. 44. — P. 980—983.
- Khodadadi I., Vahedi M.S., Abdi M. et al. Evaluation of adenosine deaminase (ADA) isoenzymes activity and tumor

- necrosis factor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) concentration in chronic heart failure // EXCLI Journal. – 2014. – Vol. 13. – P. 58–66.
25. Lee S.J., Kim H.S., Lee S.H. et al. Factors influencing pleural adenosine deaminase level in patients with tuberculous pleurisy // Am. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 348. – P. 362–365.
  26. Liao Y.J., Wu C.Y., Lee S.W., Lee C.L., Yang S.S., Chang C.S., Lee T.Y. Adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis among patients with underlying liver cirrhosis // World. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18 (37). – P. 5260–5265.
  27. Maor I., Rainis T., Lanir A., Lavy A. Adenosine deaminase activity in patients with Crohn's disease: distinction between active and nonactive disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 598–602.
  28. Morote-Garcia J.C., Rosenberger P., Kuhlicke J., Eltzschig H.K. HIF-1-dependent repression of adenosine kinase attenuates hypoxia-induced vascular leak // Blood. – 2008. – Vol. 111, N 12. – P. 5571–5580.
  29. Nemkov T., Sun K., Reisz J.A. et al. Hypoxia modulates the purine salvage pathway and decreases red blood cell and supernatant levels of hypoxanthine during refrigerated storage // Haematologica. – 2017. – Vol. 102. doi: 10.3324/haematol.2017.178608.
  30. Nishihara H., Akedo H., Okada H., Hattori S. Multienzyme patterns of serum adenosine deaminase by agar gel electrophoresis: an evaluation of the diagnostic value in lung cancer // Clin. Chim. Acta. – 1970. – Vol. 30. – P. 251–258.
  31. O'Brien W.G., III, Ling H.S., Zhao Z., Lee C.C. New insights on the regulation of the adenine nucleotide pool of erythrocytes in mouse models // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 7. – P. 180–948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180948>.
  32. Pérez-Rodríguez E., Pérez Walton I.J., Sanchez Hernández J.J. et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid // Respir. Med. – 1999. – Vol. 93. – P. 816–821.
  33. Piras M.A., Gakis C., Budroni M., Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis // BMJ. – 1978. – Vol. 2 (6154). – P. 1751–1752.
  34. Power Coombs M.R., Belderbos M.E., Gallington L.C., Bont L., Levy O. The adenosine system modulates toll-like receptor function: basic mechanisms, clinical correlates and translational opportunities // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2011. – Vol. 9, N 2. – P. 261–269.
  35. Raviraj R., Henry R.A., Rao G.G. Determination and validation of a lowcutoffvalueof cerebrospinal fluidadenosine deaminase (CSF-ADA) activity in diagnosis of tuberculous meningitis // J. Clin. Diagn. Res. – 2017. – Vol. 11 (4). – P. 22–24.
  36. Riquelme A., Calvo M., Salech F. et al. Letelier LMValue of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40 (8) – P. 705–710.
  37. Saghir R., Ghashghai N., Movaseghi S. et al. Serum adenosine deaminase activity in patients with systemic lupus erythematosus: a study based on ADA1 and ADA2 isoenzymes pattern // Rheumatol. Int. – 2012. – Vol. 32. – P. 1633–1638.
  38. Salmanzadeh S., Heshmatollah T., Bavieh K., Seyed M.A. Diagnostic Value of Serum Adenosine Deaminase (ADA) Level for Pulmonary Tuberculosis // Jundishapur J. Microbiol. – 2015. – Vol. 8 (3). – P. e21760. doi: 10.5812/jjm.21760.
  39. Shen Y., Wang T., Chen L. et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis // Arch. Med. Sci. – 2013. – Vol. 9 (4). – P. 601–607.
  40. Solari L., Soto A., VanderStuyft P. Performance of clinical predictionrules for diagnosis of pleuraltuberculosisin a high-incidence setting // Trop. Med. Int. Health. – 2017. – Vol. 22 (10). – P. 1283–1292.
  41. Tuon F.F., Litvoc M.N., Lopes M.I. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis-a systematic review with meta-analysis // Acta Trop. – 2006. – Vol. 99 (1). – P. 67–74.
  42. Valdés L., Pose A., San José E. et al. Tuberculous pleural effusions // Eur. J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 14. – P. 77–88.
  43. Valdés L., San José E., Alvarez D. et al. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy // Eur. Respir. J. – 1996. – Vol. 9. – P. 747–751.
  44. Yurt S., Küçükergin C., Yigitbas B.A. et al. Diagnostic utility of serum and pleural levels of adenosine deaminase 1–2, and interferon- $\gamma$  in the diagnosis of pleural tuberculosis // Multidisc. Respir. Medicine. – 2014. – Vol. 9. – P. 12. doi:10.1186/2049-6958-9-12.
  45. Zhou X.-X., Liu Y.-L., Zhai K., Shi H.-Z., Tong Z.-H. Body fluidinterferon- $\gamma$  release assay for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in adults: systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 15284. doi: 10.1038/srep15284.

В.И. Петренко, М.Г. Долинская, А.В. Мамотенко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

## Исследование активности аденозиндезаминазы — новый вспомогательный метод диагностики туберкулеза

В обзоре представлено биохимическое обоснование, проанализировано клиническое значение и перспективы применения исследования активности аденозиндезаминазы (АДА) в диагностике туберкулеза. Метод показал высокую чувствительность, специфичность, позитивную и негативную прогностическую ценность в диагностике туберкулеза внелегочной локализации, в частности туберкулезного плеврита, перитонита, перикардита, менингита. Продолжаются дискуссии о пороговом значении, обеспечивающем оптимальное соотношение указанных критериев. Активность АДА в сыворотке крови и мокроты у больных туберкулезом также отличается от таковой у больных другими заболеваниями. Однако диагностическое значение исследования указанных образцов требует дальнейшего изучения. Дополнительная стимуляция антигенами микобактерий может повысить диагностическую значимость метода в этом случае.

**Ключевые слова:** туберкулез, диагностика, аденозиндезаминаза.

V.I. Petrenko, M.G. Dolynska, A.V. Mamotenko  
O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Research of adenosine deaminase activity — new additional method for TB diagnostics

The review presents the biochemical basis and analyses clinical significance and perspective of adenosine deaminase (ADA) test use in TB diagnostics. This method demonstrated high sensitivity specificity, positive and negative predictive value in the establishment the diagnosis of extrapulmonary TB, in particular, pleurisy, peritonitis, pericarditis and meningitis of TB origin. Discussion on the cutoff value for each localization is still in progress. ADA serum and sputum activity in TB patients also differs from patients with other diseases. Nevertheless, diagnostic significance of these specimens requires further studying. Additional stimulation by mycobacteria antigen can increase the diagnostic significance of the test.

**Key words:** tuberculosis, diagnosis, adenosin deaminase.

---

### **Контактна інформація:**

**Петренко Василь Іванович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотрії та пульмонології  
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13  
E-mail: ft@nmm.kiev.ua

Стаття надійшла до редакції 29 листопада 2017 р.