



## Информативность определения изоферментов аденозиндезаминазы в диагностике туберкулезного плеврита в зависимости от возраста пациентов

М. Е. ДЬЯКОВА<sup>1</sup>, Т. Л. ПЕРОВА<sup>1</sup>, Д. С. ЭСМЕДЛЯЕВА<sup>1</sup>, П. К. ЯБЛОНСКИЙ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить диагностическую информативность изоферментов АДА – АДА-1 и АДА-2 – в плевральной жидкости при туберкулезном плеврите в зависимости от возраста пациентов.

**Материалы и методы.** У 200 больных с плевральным выпотом туберкулезной этиологии и 152 – с плевральным выпотом нетуберкулезной этиологии определяли активность АДА (и ее изоферментов АДА-1 и АДА-2).

**Результаты.** У пациентов с туберкулезным плевритом активность АДА, АДА-1 и АДА-2 была значимо выше, чем у пациентов с плевритом иной этиологии. Определение активности АДА (более пороговой величины в 30 ед/л) имело чувствительность и специфичность теста 95 и 94% соответственно. Чувствительность определения активности АДА-1 и АДА-2 (более пороговой величины более 20 ед/л) составила 30 и 93% при специфичности 96 и 88% соответственно. Частота выявления активности АДА и АДА-2 выше пороговой величины не зависела от клеточного характера туберкулезного плеврита. Активность АДА-2 имеет ассоциацию с процентным содержанием лимфоцитов плевральной жидкости при туберкулезе.

Влияния возраста на диагностическую информативность АДА и АДА-2 не установлено. Активность АДА-1 слабоположительно коррелировала с возрастом больных.

**Ключевые слова:** туберкулезный плеврит, аденозиндезаминаза и ее изоферменты, возраст больных

**Для цитирования:** Дьякова М. Е., Перова Т. Л., Эсмедляева Д. С., Яблонский П. К. Информативность определения изоферментов аденозиндезаминазы в диагностике туберкулезного плеврита в зависимости от возраста пациентов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 11. – С. 39-44. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-39-44>

## The informative value of adenosine deaminase isoenzymes testing in the diagnosis of tuberculous pleurisy with the relevance to the age of patients

M. E. DYAKOVA<sup>1</sup>, T. L. PEROVA<sup>1</sup>, D. S. ESMEDLYAEVA<sup>1</sup>, P. K. YABLONSKIY<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

**The objective of the study:** to assess the diagnostic informative value of ADA isoenzymes – ADA-1 and ADA-2 – in the pleural fluid in case of tuberculous pleurisy with the relevance to the age of patients.

**Subjects and methods.** In 200 patients with pleural effusion of tuberculous etiology and 152 patients with pleural effusion of non-tuberculous etiology, the activity of ADA (and its isoenzymes of ADA-1 and ADA-2) was tested.

**Results.** In patients with tuberculous pleurisy, the activity of ADA, ADA-1 and ADA-2 was significantly higher than in patients with pleurisy of a different etiology. Tests of ADA activity (above the threshold value of 30 u/L) had sensitivity and specificity of 95 and 94%, respectively. The sensitivity of testing the activity of ADA-1 and ADA-2 (above the threshold value of 20 u/L) was 30 and 93% with the specificity of 96% and 88%, respectively. The frequency of detecting the activity of ADA and ADA-2 above the threshold did not depend on the cellular nature of tuberculous pleurisy. The activity of ADA-2 was associated with the percentage of pleural fluid lymphocytes in the case of tuberculosis.

No influence of age on the diagnostic informative value of ADA and ADA-2 was found out. ADA-1 activity was weakly positively correlated with the age of the patients.

**Key words:** tuberculous pleurisy, adenosine deaminase and its isoenzymes, age of patients

**For citations:** Dyakova M.E., Perova T.L., Esmedlyaeva D.S., Yablonskiy P.K. The informative value of adenosine deaminase isoenzymes testing in the diagnosis of tuberculous pleurisy with the relevance to the age of patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 11, P. 39-44. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-39-44>

Для корреспонденции:

Дьякова Марина Евгеньевна  
E-mail: [marinadyakova@yandex.ru](mailto:marinadyakova@yandex.ru)

Correspondence:

Marina E. Dyakova  
Email: [marinadyakova@yandex.ru](mailto:marinadyakova@yandex.ru)

Определение аденозиндезаминазы (АДА) в плевральном экссудате в качестве теста для диагностики туберкулезного плеврита было разработано и внедрено в клиническую практику в нашей стране доктором О. Т. Титаренко в конце 80-х годов прошлого века [1-3].

Известно, что при разных патологических состояниях изоферменты АДА вносят различный «вклад» в общую активность АДА. Они имеют различное происхождение. Так, по результатам исследований плевральных выпотов в экссудатах при опухолевых заболеваниях, в которых преобладают лимфо-

циты и нейтрофилы, высокую общую активность АДА определяет изофермент АДА-1. В то же время гиперферментемия, развивающаяся за счет изофермента АДА-2, источником которого являются моноциты-макрофаги, свойственна плевритам туберкулезной этиологии. В последние годы АДА-2 считается более информативным маркером для диагностики туберкулезного плеврита, чем общая АДА [8, 9, 13, 18].

Вариабельность характеристик информативности определения АДА в отдельных исследованиях зависела как от принятого в них порогового уровня, обеспечивающего наибольшую чувствительность и специфичность теста, так и от состава больных, включаемых в исследование. В процессе старения человека в иммунной системе происходят определенные изменения. К ним относятся снижение продукции наивных Т-клеток, ограничение репертуара Т-клеточных рецепторов (TCR), снижение содержания Т-хелперов и слабая активация Т-клеток. Старение также влияет на количество и функции макрофагов [10-12, 16]. Таким образом, можно предположить, что возраст влияет на активность АДА.

Цель исследования: оценить диагностическую информативность изоферментов АДА – АДА-1 и АДА-2 – в плевральной жидкости при туберкулезном плеврите в зависимости от возраста пациентов.

### Материалы и методы

Обследовано 352 больных с плевральным выпотом различной этиологии. У 200 больных (Me возраста – 39 (30-51) лет) был плевральный выпот туберкулезной этиологии (группа ТБ): у 133 – диагноз установлен только на основании клиничко-рентгенологических данных, еще у 67 имелась и бактериологическая верификация. У 152 больных (Me возраста – 60 (46-69) лет) плевральный выпот был нетуберкулезной этиологии (группа НТЭ). В группе НТЭ плевральный выпот был связан: у 69 пациентов – с онкологическим заболеванием (подгруппа ОЗ), у 28 – с пневмонией (подгруппа П), у 25 – с застойной сердечной недостаточностью (подгруппа СН), у 30 больных были другие заболевания (подгруппа ДЗ). В группе НТЭ в 3,3 раза чаще ( $p = 0,000004$ ) возраст пациентов превышал 55 лет. В исследование не включались пациенты, получавшие ранее противотуберкулезную терапию, на фоне которой, согласно полученным ранее данным, нормализуется исходно повышенная активность АДА [2].

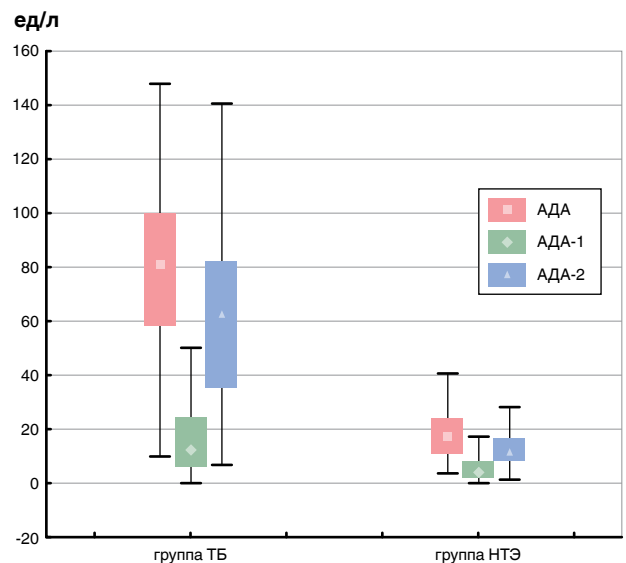
Активность АДА и ее изоферментов (АДА-1 и АДА-2) в плевральном выпоте определяли спектрофотометрическим методом G. Giusti. Согласно полученным ранее данным, за пороговый дискриминантный уровень АДА принималось значение, равное 35,0 ед/л [2].

Исследование клеточного состава плеврального выпота производили с окраской по Папшенгейму – Крюкову.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. В случае отклонения от нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка) рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили (Q1-Q3). Оценивали достоверность различий метрических величин (критерий Вилкоксона), их корреляционную зависимость с количественными признаками (критерий Крускала – Уоллеса).

### Результаты исследования

У больных группы ТБ, по сравнению с больными группы НТЭ, отмечено значимое увеличение активности АДА за счет повышения активности как АДА-1, так и АДА-2 ( $p = 0,000000$  для АДА, АДА-1, АДА-2 между группами) (рис.).



**Рис.** Активность (ед/л) аденозиндеамины и ее изоферментов в исследуемых группах. Данные приведены в виде медианы и межквартильного размаха

**Fig.** Activity (u/L) of adenosine deaminase and its isoenzymes in the studied groups. Data are presented as medians and interquartile range

Эта же закономерность сохраняется и при сравнительном анализе активности АДА и ее изоферментов в плевральной жидкости у больных группы ТБ и этиологическими подгруппами из группы НТЭ (табл. 1).

Активность АДА выше порогового уровня (> 35 ед/л) установлена у 190 (95%) из 200 пациентов в группе ТБ и у 9 (6,0%) из 152 – в группе НТЭ. В число ложноположительных вошли больные из подгруппы ОЗ (52,0-110,0 ед/л), подгруппы СН (44,8-63,0 ед/л). Самое высокое значение зафиксировано у пациентов с хроническим лимфолейкозом (109,6-228,0 ед/л). Соответственно, чувствительность теста по определению туберкулезной этиологии составила 95%, специфичность – 94%.

**Таблица 1.** Активность АДА, АДА-1 и АДА-2 (медианы и межквартильный размах) в группе ТБ и в подгруппах группы НТЭ  
**Table 1.** The activity of ADA, ADA-1 and ADA-2 (medians and interquartile range) in TB group and subgroups of non-TB group

Показатели	Группа Ме (Q1-Q3)		Подгруппы НТЭ Ме (Q1-Q3)					p
	ТБ		ОЗ	П	СН	Д		
	1	2	3	4	5			
АДА, ед/л	81,0 (58,9-100)	17,6 (12,3-23,7)	21,3 (12,8-26,8)	11,7 (7,8-19,2)	15,3 (8,3-21,0)	0,000000 между 1-2; 1-3; 1-4; 1-5		
АДА-1, ед/л	12,0 (6,2-24,0)	4,0 (1,75-7,8)	6,7 (2,9-12,8)	1,8 (1,0-4,4)	3,5 (1,3-8,7)	0,000000 между 1-2; 1-4; 1-5 0,001 для 1-3		
АДА-2, ед/л	62,5 (35,7-82)	11,9 (9,8-15,0)	12,0 (7,8-17,2)	10,0 (5,8-15,2)	8,8 (5,0-13,2)	0,000000 между 1-2; 1-3; 1-4; 1-5		

Примечание: p – уровень различий

Согласно нашим данным, активность АДА-1 и АДА-2 в плевральном выпоте, равная 20,0 ед/л, является оптимальным уровнем для диагностики туберкулезной этиологии плеврита. В группе ТБ активность АДА-1 ниже пороговой (т. е. ложноотрицательный результат) зарегистрирован у 140/200 (7,0%) пациентов. При этом у больных группы НТЭ активность АДА-1 выше пороговой (ложноположительный результат) была у 6/152 (4,0%) больных – с хроническим лимфолейкозом и метастатическим плевритом. Чувствительность определения АДА-1 для диагностики туберкулезной этиологии плеврита составила 30% при специфичности 96%.

Ложноотрицательные результаты активности АДА-2 регистрировались у 14/200 (7%) больных группы ТБ. Ложноположительные результаты отмечены у 18/152 (12%) пациентов группы НТЭ: из подгрупп ОЗ (21,0-26,1 ед/л), СН (23,6-30,6 ед/л) и подгруппы П (22,5-30,8 ед/л). Соответственно, чувствительность АДА-2 составила 93% при специфичности 88%.

Проведенный корреляционный анализ выявил слабые, но значимые отрицательные связи между возрастом и активностью АДА, АДА-2 в объединенной группе больных (табл. 2). При этом в группе ТБ выявлена слабая, но значимая положительная связь между возрастом и активностью АДА-1.

Основываясь на данных исследования Р. С. Korczynski et al. (2019) о взаимосвязи между возрастом пациентов и диагностической точности АДА плевральной жидкости, чувствительность и специфичность теста были определены у больных

**Таблица 2.** Корреляционные связи между возрастом и активностью АДА и ее изоферментов в объединенной группе больных с плевритом и в группе ТБ (коэффициент корреляции и его значимость)

**Table 2.** Correlation between age and activity of ADA and its isoenzymes in the united group of patients with pleurisy and TB group (correlation coefficient and its significance)

Пары признаков		Корреляционная связь	
		ТБ + НТЭ	ТБ
возраст	АДА	-0,25 (0,009)	0,2 (0,09)
	АДА-1	-0,18 (0,08)	0,25 (0,038)
	АДА-2	-0,30 (0,002)	0,017 (0,9)

группы ТБ в следующих возрастных промежутках: < 45 или ≥ 45 лет и ≤ 55 или > 55 лет (табл. 3).

Мы не выявили влияния возраста на диагностическую информативность АДА и АДА-2, что согласуется с данными Ф. Абгао (2014) и Р. Korczynski (2019). При этом в исследованиях ряда авторов активность АДА, АДА-2 негативно коррелировала с возрастом пациентов [5, 8, 12]. С одной стороны, отсутствие зависимости активности АДА от возраста в нашей работе, по-видимому, можно объяснить когортой больных (Ме возраста – 39), а в вышеуказанных исследованиях пациенты были старше – Ме > 53. Тем более что мы выявили слабую значимую отрицательную связь возраста с активностью АДА и АДА-2 в объединенной группе больных (Ме возраста – 45,5), что согласуется с данными Р. Korczynski (2019). С другой стороны, получили значимую слабую, но положительную связь возраста с активностью

**Таблица 3.** Диагностическая эффективность АДА и ее изоферментов в группе ТБ в зависимости от возраста

**Table 3.** Diagnostic efficacy of ADA and its isoenzymes in TB group with the relevance to the age

Показатели	< 45		≥ 45		< 55		≥ 55	
	ЧВ, %	СФ, %	ЧВ, %	СФ, %	ЧВ, %	СФ, %	ЧВ, %	СФ, %
АДА	95,2	85,7	92,3	92,6	93,1	84,6	100,0	95,2
АДА-1	32,5	85,7	45,5	92,6	35,7	84,6	50,0	95,2
АДА-2	92,5	85,7	95,5	81,5	92,9	76,9	100,0	85,7

Примечание: ЧВ – чувствительность (%) и СФ – специфичность тестов (%)

АДА-1. При этом известно, что определение активности АДА является чувствительным маркером туберкулезного плеврита у ВИЧ-позитивных пациентов даже с очень низким количеством CD4<sup>+</sup>-клеток [10, 17]. Таким образом, точные механизмы ассоциации снижения активности АДА в плевральном выпоте с возрастом еще не выяснены. Тем более что Т-клетки людей пожилого возраста имеют тенденцию продуцировать большее количество внеклеточного аденозина, чем Т-клетки людей младшего возраста [6]. А, как известно, уровень экспрессии АДА-2 моноцитами/макрофагами зависит от концентрации внеклеточного аденозина [17]. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что позитивная направленность корреляций (незначимых) иллюстрирует баланс между снижением количества Т-клеток с возрастом и ростом экспрессии ими аденозина.

При проведении корреляционного анализа между активностью АДА, ее изоферментов и клеточным составом плеврального выпота выявлены ассоциации:

- между активностью АДА-1 и процентом нейтрофилов ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,006$ );
- между активностью АДА-2 и процентом лимфоцитов ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,007$ );
- между активностью АДА-2 и процентом моноцитов ( $r = -0,52$ ;  $p = 0,009$ ).

A. V. Zavalov et al. (2010) показали, что АДА-2 стимулирует пролиферацию CD4<sup>+</sup>-клеток, что косвенно иллюстрирует полученная нами ассоциация между активностью АДА-2 и процентом лимфоцитов.

Следует отметить, что от клеточного характера туберкулезного выпота зависела активность только АДА-1 (табл. 4).

Частота выявления активности АДА и АДА-2 выше пороговой величины в нашем исследовании не зависела от клеточного состава туберкулезного плеврита, что не согласуется с исследованиями ряда авторов. В работах А. Е. Zemlin et al. (2009) и J. Porcel et al. (2010) показано, что активность АДА значимо выше у пациентов с нейтрофильным характером туберкулезного выпота. При этом у нас активность АДА-1 у больных с нейтрофильным характером туберкулезного плеврита в 100% случаев определялась выше пороговой величины. Нейтрофилы – один из источников АДА-1, что и подтверждается выявленной ассоциацией активности АДА-1 с процентом нейтрофилов. Хотя некоторые исследователи считают это утверждение недоказан-

**Таблица 4. Частота (%) выявления активности АДА и ее изоферментов выше пороговой величины при разном клеточном составе плеврального выпота**

*Table 4. Frequency (%) of detection of the activity of ADA and its isozymes above the threshold with different cellular nature of pleural effusion*

Показатели	Частота выше пороговой величины (%)			
	лф в пв		нф в пв	
	> 50%	< 50%	> 50%	< 50%
АДА	87,1	100	100	86,7
АДА-1	20,7	87,5*( $p = 0,0005$ )	100	14,3*( $p = 0,00001$ )
АДА-2	96,6	87,5	87,5	96,4

*Примечание:* \* – отличия значимы, уровень значимости приведен в скобках; пв – плевральный выпот, нейтрофилы (нф), лимфоциты (лф)

ным, так как источником АДА-1 могут быть различные клетки [12, 15].

### Заключение

В нашем исследовании у пациентов с плевральным выпотом туберкулезной этиологии активность АДА, АДА-1 и АДА-2 была значимо выше, чем с нетуберкулезной этиологией. Выявлена высокая диагностическая информативность определения активности АДА – чувствительность и специфичность теста 95 и 94% соответственно. При этом диагностическая информативность определения изоферментов АДА была ниже, чем определение общей АДА, что не согласуется с исследованиями ряда авторов [4, 7, 14], в которых чувствительность и специфичность АДА-2 была незначимо выше, чем активность общей АДА. Данных по изучению диагностической информативности АДА-1 мы не нашли.

### Выводы

1. Определение изолированной активности изоферментов АДА-1 и АДА-2, по сравнению с определением общей активности АДА, не несет дополнительной диагностической информативности.
2. Активность АДА и АДА-2 не зависит от возраста пациентов, в то время как АДА-1 имеет слабовыраженную положительную корреляцию с возрастом исследуемых.
3. Активность АДА-2 проявляет ассоциацию с процентным содержанием лимфоцитов в плевральной жидкости при туберкулезе плевры.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. Титаренко О. Т., Солдатова Н. В., Умаров А. М., Перова Т. Л. Дифференциально-диагностические возможности определения аденозиндеаминазы в плевральном выпоте // Клиническая медицина. – 1995. – № 1. – С. 41-42.
2. Титаренко О. Т., Эсмедьяева Д. С., Дьякова М. Е., Перова Т. Л., Попов М. Ю. Гамма-интерферон и аденозиндеаминаза в диагностике туберкулезного плеврита // Пробл. туб. – 2008. – № 12. – С. 27-30.
3. Титаренко О. Т., Эсмедьяева Д. С., Перова Т. Л., Алексеева Н. П., Дьякова М. Е., Попов М. Ю. Сравнительная ценность биохимических маркеров клеточного иммунитета в диагностике туберкулезного плеврита // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 1. – С. 46-49.
4. Ferreiro L., Esther San Jose E., Valdes L. Tuberculous pleural effusion // Arch. Bronconeumol. – 2014. – Vol. 50, № 10. – P. 435-443.
5. Gui X., Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 3126-3135.
6. Hesdorffer C. S., Malchinkhuu E., Biragyn A., Mabrouk O. S., Kennedy R. T., Madara K., Taub D. D., Longo D. L., Schwatz J. B., Ferrucci L., Goetzi E. J. Distinctive immunoregulatory effects of adenosine on T cells of older humans // FASEB J. – 2012. – Vol. 26. – P. 1301-1310. doi: 10.1096/fj.11-197046.
7. Jose M. Porcel Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis // Ann. Transl. Med. – 2016. – Vol. 4, № 15. – P. 282-289. doi: 10.21037/atm.2016.07.23.
8. Keng L.-T., Shu C.-C., Chen J. Y.-P., Liang S.-K., Lin C.-K., Chang L.-Y., Wang J. Y., Yu C. J., Lee L. N. Evaluating pleural ADA, ADA-2, IFN- $\gamma$  and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy // J. Infect. – 2013. – Vol. 67. – P. 294-302. doi: 10.1016/j.jinf.2013.05.009.
9. Kim C. H., Lee J., Lee J., Cliff J. M., Toulza F., Smith S., Yoo S. S., Lee S. Y., Cha S. I., Park J. Y., Dockrell H. M. Mycobacterial load affects adenosine deaminase 2 levels of tuberculous pleural effusion // J. Infect. – 2015. – Vol. 71, № 4. – P. 488-491. doi: 10.1016/j.jinf.2015.05.015.
10. Korczynski P., Klimiuk J., Safianowska A., Krenke R. Impact of age on the diagnostic yield of four different biomarkers of tuberculous pleural effusion // Tuberculosis. – 2019. – Vol. 114. – P. 24-29. doi: 10.1016/j.tube.2018.11.004.
11. Linehan E., Fitzgerald D. C. Ageing and the immune system: focus on macrophages // Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp). – 2015. – Vol. 5. – P. 14-24. doi: 10.1556 / EUJMI-D-14-00035.
12. Michot J.-M., Madec Y., Bulifon S., Thorette-Tcherniak C., Fortineau N., Noel N., Lambotte O., El Jahiri Y., Delacour H., Defraissy J. F., Blanc F. X. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 84. – P. 215-220. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.007.
13. Peter-Rodrigues E., Jimenez D. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in diagnosis of tuberculous pleuritis // Cur. Opin. Pulmon. Med. – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 259-266. doi: 10.1097/00063198-200007000-00002.
14. Porcel J. M. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritic // Ann. Transl. Med. – 2016. – Vol. 4, № 15. – P. 282-291. doi: 10.21037/atm.2016.07.23.
15. Porcel J. M., Esquerda A., Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients // Eur. J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 21. – P. 419-423. doi:10.1016/j.ejim.2010.03.011.
16. Salam N., Rane S., Das R., Faulkner M., Gund R., Kandpal U., Lewis V., Mattoo H., Prabhu S., Ranganathan V., Durdik J., George A., Rath S., Bal V. T cell ageing: effects of age on development, survival & function // Indian J. Med Res. – 2013. – Vol. 138. – P. 595-608.
17. Zavalov A. V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavalov A. V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages // J. Leukocyte Biol. – 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 279-290.
18. Zemlin A. E., Burgess L. J., Carstens M. E. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 214-220.
1. Titarenko O.T., Soldatova N.V., Umarov A.M., Perova T.L. Differential diagnostic opportunities for adenosine deaminase testing in pleural effusion. *Klinicheskaya Meditsina*, 1995, no. 1, pp. 41-42. (In Russ.)
2. Titarenko O.T., Esmedlyaeva D.S., Dyakova M.E., Perova T.L., Popov M.Yu. Gamma interferon and adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Probl. Tub.*, 2008, no. 12, pp. 27-30. (In Russ.)
3. Titarenko O.T., Esmedlyaeva D.S., Perova T.L., Alekseeva N.P., Dyakova M.E., Popov M.Yu. Comparative value of biochemical markers of cellular immunity in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2010, no. 1, pp. 46-49. (In Russ.)
4. Ferreiro L., Esther San Jose E., Valdes L. Tuberculous pleural effusion. *Arch. Bronconeumol.*, 2014, vol. 50, no. 10, pp. 435-443.
5. Gui X., Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2014, vol. 7, no. 10, pp. 3126-3135.
6. Hesdorffer C.S., Malchinkhuu E., Biragyn A., Mabrouk O.S., Kennedy R.T., Madara K., Taub D.D., Longo D.L., Schwatz J.B., Ferrucci L., Goetzi E.J. Distinctive immunoregulatory effects of adenosine on T cells of older humans. *FASEB J.*, 2012, vol. 26, pp. 1301-1310. doi: 10.1096/fj.11-197046.
7. Jose M. Porcel Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Ann. Transl. Med.*, 2016, vol. 4, no. 15, pp. 282-289. doi: 10.21037/atm.2016.07.23.
8. Keng L.T., Shu C.C., Chen J.Y.P., Liang S.K., Lin C.K., Chang L.Y., Wang J.Y., Yu C.J., Lee L.N. Evaluating pleural ADA, ADA-2, IFN- $\gamma$  and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy. *J. Infect.*, 2013, vol. 67, pp. 294-302. doi: 10.1016/j.jinf.2013.05.009.
9. Kim C.H., Lee J., Lee J., Cliff J.M., Toulza F., Smith S., Yoo S.S., Lee S.Y., Cha S.I., Park J.Y., Dockrell H.M. Mycobacterial load affects adenosine deaminase 2 levels of tuberculous pleural effusion. *J. Infect.*, 2015, vol. 71, no. 4, pp. 488-491. doi: 10.1016/j.jinf.2015.05.015.
10. Korczynski P., Klimiuk J., Safianowska A., Krenke R. Impact of age on the diagnostic yield of four different biomarkers of tuberculous pleural effusion. *Tuberculosis*, 2019, vol. 114, pp. 24-29. doi: 10.1016/j.tube.2018.11.004.
11. Linehan E., Fitzgerald D.C. Ageing and the immune system: focus on macrophages. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp)*, 2015, vol. 5, pp. 14-24. doi: 10.1556 / EUJMI-D-14-00035.
12. Michot J.-M., Madec Y., Bulifon S., Thorette-Tcherniak C., Fortineau N., Noel N., Lambotte O., El Jahiri Y., Delacour H., Defraissy J.F., Blanc F.X. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2016, vol. 84, pp. 215-220. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.007.
13. Peter-Rodrigues E., Jimenez D. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in diagnosis of tuberculous pleuritis. *Cur. Opin. Pulmon. Med.*, 2000, vol. 6, no. 4, pp. 259-266. doi: 10.1097/00063198-200007000-00002.
14. Porcel J.M. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritic. *Ann. Transl. Med.*, 2016, vol. 4, no. 15, pp. 282-291. doi: 10.21037/atm.2016.07.23.
15. Porcel J.M., Esquerda A., Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur. J. Intern. Med.*, 2010, vol. 21, pp. 419-423. doi:10.1016/j.ejim.2010.03.011.
16. Salam N., Rane S., Das R., Faulkner M., Gund R., Kandpal U., Lewis V., Mattoo H., Prabhu S., Ranganathan V., Durdik J., George A., Rath S., Bal V. T cell ageing: effects of age on development, survival & function. *Indian J. Med. Res.*, 2013, vol. 138, pp. 595-608.
17. Zavalov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavalov A.V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J. Leukocyte Biol.*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 279-290.
18. Zemlin A.E., Burgess L.J., Carstens M.E. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009, vol. 13, no. 2, pp. 214-220.



ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ,  
194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.  
Тел.: 8 (812) 297-86-03.

**Дьякова Марина Евгеньевна**  
кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник.  
E-mail: [marinadyakova@yandex.ru](mailto:marinadyakova@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

**Перова Татьяна Леонидовна**  
научный сотрудник.  
E-mail: [tanyaphome@yandex.ru](mailto:tanyaphome@yandex.ru)

**Эсмедляева Диляра Салиевна**  
кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник.  
E-mail: [diljara-e@yandex.ru](mailto:diljara-e@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

**Яблонский Петр Казимирович**  
доктор медицинских наук, профессор, директор.  
Тел.: 8 (812) 579-25-54.  
E-mail: [piotr\\_yablonskii@mail.ru](mailto:piotr_yablonskii@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,  
32, Polytechnicheskaya St.,  
St. Petersburg, 194064.  
Phone: +7 (812) 297-86-03.

**Marina E. Dyakova**  
Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
Email: [marinadyakova@yandex.ru](mailto:marinadyakova@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-7810-880X>

**Tatiana L. Perova**  
Researcher.  
Email: [tanyaphome@yandex.ru](mailto:tanyaphome@yandex.ru)

**Dilyara S. Esmedlyaeva**  
Candidate of Biological Sciences,  
Senior Researcher.  
Email: [diljara-e@yandex.ru](mailto:diljara-e@yandex.ru)  
<https://orcid.org/0000-0002-9841-0061>

**Petr K. Yablonskiy**  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.  
Phone: +7 (812) 579-25-54.  
Email: [piotr\\_yablonskii@mail.ru](mailto:piotr_yablonskii@mail.ru)  
<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Поступила 18.01.2020

Submitted as of 18.01.2020