

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

УДК 616-002.5:616.98:578.828

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-32-40>

ФЕРМЕНТЫ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА — БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПЛЕВРИТОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

©¹М. Е. Дьякова*, ²К. Б. Владимиров, ¹Д. С. Эсмедяева, ^{1,3}П. К. Яблонский¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить информативность определения активности аденозиндезаминазы и аденозиндезаминазы-2 в диагностике туберкулезных плевритов у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 378 пациентов с плевральным выпотом: 215 — туберкулезной этиологии (ТП) и 163 пациента — нетуберкулезной этиологии (неТП). В группе «ТП» у 27 пациентов туберкулез был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией (ТП/ВИЧ⁺) и у 188 пациентов — нет (ТП/ВИЧ⁻). В плевральном выпоте определяли активность общей аденозиндезаминазы (АДА) и ее изоферментов (АДА-1 и АДА-2).

Результаты и их обсуждение. В группе «ТП» активность общей АДА (95,5 [67,7; 115,4] против 82,0 [59,6; 100,0] ед/л, $p=0,1$), АДА-1 (14,2 [5,8; 20,5] против 12,1 [6,1; 23,7] ед/л, $p=0,9$) и АДА-2 (78,1 [38,1; 93,1] против 62,4 [35,4; 82,2] ед/л, $p=0,1$) не зависела от ВИЧ-статуса. Активность данных показателей определялась выше порогового уровня — общая АДА в 96,3% и в 95,2%, АДА-1 в 25,9% и 30,8% и АДА-2 в 92,6% и 83,3% случаев в группах «ТП/ВИЧ⁺» и «ТП/ВИЧ⁻» соответственно. Получена негативная корреляция между активностью АДА-1 и вирусной нагрузкой ВИЧ в группе больных с туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией ($r=-0,45$; $p=0,008$), а также в подгруппе больных ТП/ВИЧ⁺, получавших ($r=-0,9$; $p=0,008$) и не получавших АРВТ ($r=-0,47$; $p=0,04$). Полученные нами результаты показывают, что, повышение активности общей АДА у больных туберкулезным плевритом вне зависимости от наличия/отсутствия ВИЧ-инфекции происходит за счет АДА-2. Таким образом, несмотря на наличие или отсутствие у больных ВИЧ-инфекции, активность общей АДА, АДА-2 зависела от наличия активного туберкулеза. Активность АДА-2 у ВИЧ-инфицированных пациентов, вероятно, также согласуется с важной ролью АДА-2 в клеточных иммунных реакциях.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют об участии ферментов пуринового метаболизма в патогенезе ВИЧ-инфекции. В то же время активность аденозиндезаминазы не является специфическим биомаркером индивидуальных изменений, характерных для ВИЧ-инфекции. Результаты исследования позволяют утверждать, что определение активности общей аденозиндезаминазы и аденозиндезаминазы-2 является высокоинформативным и диагностически значимым маркером туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Информативность определения активности аденозиндезаминазы и аденозиндезаминазы-2 не снижается даже при наличии выраженной иммуносупрессии, что позволяет активно их использовать при проведении диагностических мероприятий и раннем назначении противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: туберкулезный плеврит, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, общая аденозиндезаминаза, аденозиндезаминаза-1, 2

*Контакт: Дьякова Марина Евгеньевна, e-mail: marinadyakova@yandex.ru

ENZYMES OF PURINE METABOLISM — BIOMARKERS FOR THE DIAGNOSTICS OF TUBERCULOUS PLEURISY IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

©¹M. E. Dyakova*, ²K. B. Vladimirov, ¹D. S. Esmedlyayeva, ^{1,3}P. K. Yablonskiy

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

The objective of the study was to evaluate the information content of determining the activity of adenosine deaminase and adenosine deaminase-2 in the diagnosis of tuberculous pleurisy in patients with HIV infection.

Materials and methods. A total of 378 patients with pleural effusion were retrospectively examined. In 215 cases, tuberculous pleurisy was detected (TP); and 163 patients had non-tuberculous pleural effusion (non-TP). As much as 27 patients in the TP group were HIV co-infected (TP/HIV⁺), the remaining 188 patients were HIV — negative (TP/HIV⁻). In all the patients, the activity of total adenosine deaminase (ADA) and its isoenzymes (ADA-1 and ADA-2) in the pleural fluid was determined.

Results and discussion. In the TP group, the activity of total ADA (95.5 [67.7; 115.4] versus 82.0 [59.6; 100.0] U/L, $p=0.1$), ADA-1 (14.2 [5.8; 20.5] versus 12.1 [6.1; 23.7] U/L, $p=0.9$) and ADA-2 (78.1 [38.1; 93.1] versus 62.4 [35.4; 82.2] U/L, $p=0.1$) did not depend on HIV status. The activity of these indicators was determined above the threshold level — total ADA in 96.3% and 95.2%, ADA-1 in 25.9% and 30.8% and ADA-2 in 92.6% and 83.3% of cases in the «TP/HIV⁺» and «TP/HIV⁻» groups, respectively. A negative correlation between ADA-1 activity and HIV viral load in the group of patients with tuberculous pleurisy and HIV infection ($r=-0.45$; $p=0.008$), as well as in the subgroup of TP/HIV⁺ patients who received ($r=-0.9$; $p=0.008$) and in those who didn't receive ART ($r=-0.47$; $p=0.04$) was obtained. Our results show that a total ADA activity increase in the patients with tuberculous pleurisy, regardless of patients' HIV status, occur due to ADA-2. Thus, the increase in activity of total ADA and ADA-2 in our study was caused by active tuberculosis, not by the presence or absence of HIV co-infection. Also, the ADA-2 activity in HIV-infected patients is likely consistent with ADA-2 important role in cellular immune responses.

Conclusion. Our data indicate the participation of purine metabolism enzymes in the pathogenesis of HIV infection. At the same time, adenosine deaminase activity is not a specific biomarker of individual changes characteristic of HIV infection. The study results suggest that the total adenosine deaminase and adenosine deaminase-2 activity increase is a valuable and diagnostically significant marker of tuberculous pleurisy in HIV-infected patients. The value of adenosine deaminase and adenosine deaminase-2 activity remains high even in the patients having severe immunosuppression, which allows them to be actively used for rapid diagnostics and hence, early TB therapy initiation.

Keywords: tuberculous pleurisy, TB/HIV, total adenosine deaminase, adenosine deaminase-1, 2

*Contact: Dyakova Marina Evgenyevna, e-mail: marinadyakova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дьякова М.Е., Владимиров К.Б., Эсмедляева Д.С., Яблонский П.К. Ферменты пуринового метаболизма — биомаркеры для диагностики туберкулезных плевритов у больных ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 32–40, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-32-40>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Dyakova M.E., Vladimirov K.B., Esmedlyayeva D.S., Yablonskiy P.K. Enzymes of purine metabolism — biomarkers for the diagnostics of tuberculous pleurisy in patients with HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 1. P. 32–40, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-32-40>.

Введение. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. туберкулез был диагностирован примерно у 5,8 млн человек, при этом 1,5 млн человек умерли (включая лиц с ко-инфекцией ВИЧ). Эти цифры могут быть занижены, поскольку пандемия COVID-19 привела к недоста-

точной диагностике случаев туберкулеза, что, вероятно, приведет к увеличению распространения туберкулезной инфекции и заболевания [1]. ВИЧ-инфекция является одним из основных факторов роста заболеваемости туберкулезом. Вероятность заболеть туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией

повышается в 20–30 раз по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами. Иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией, создает благоприятные условия для развития туберкулезного процесса либо усугубляет уже имеющееся заболевание [2, 3].

Вирус иммунодефицита человека поражает иммунную систему и ослабляет защиту от многих инфекций (в том числе туберкулеза) и некоторых типов рака, с которыми может справиться иммунитет здорового человека. ВИЧ-инфекция вызывает изменения в иммунных клетках, продуцирующих иммуносупрессивный аденозин [4, 5]. Внутри- и внеклеточный уровень аденозина регулируется двумя изоферментами аденозиндеаминазы (АДА) — АДА-1 и -2, расщепляющими аденозин до инозина [6]. АДА-1 — преимущественно внутриклеточный фермент, а АДА-2 экспрессируется антигенпрезентирующими клетками при их взаимодействии с Т-лимфоцитами. Исследованиями ряда авторов показано, что способность АДА связываться с иммунными клетками усиливает пролиферацию $CD4^+$ Т-клеток [7, 8].

В последние годы активно проводятся исследования, посвященные оценке диагностической эффективности иммунологических методов высвобождения гамма-интерферона (IGRA: T-SPOT и QuantiFERON-TB Gold) у пациентов с плевритами туберкулезной этиологии. Результаты этих исследований весьма неоднородны и даже противоречивы. Авторы последних исследований показали, что T-SPOT в целом имел диагностическую эффективность, аналогичную АДА и может использоваться в качестве дополнительного теста к АДА для диагностики туберкулезных плевритов [9–11]. При этом руководства ВОЗ, Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ (BHIVA) не рекомендуют определять IGRA для дифференциации активного туберкулеза, особенно в странах с его высоким бременем. В то же время в руководстве Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) предлагается использовать IGRA в качестве дополнительной информации у пациентов с отрицательным результатом мазка мокроты на кислотоустойчивые микобактерии или отрицательный результат посева на *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) [12–14]. В клинических рекомендациях 2022 г. указано, что иммунологические тесты (кожные тесты: внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и исследование уровня

интерферона-гамма на антигены *Mycobacterium tuberculosis complex* в крови) у лиц с ВИЧ-инфекцией при иммуносупрессии обладают меньшей чувствительностью, чем у лиц с отрицательным статусом ВИЧ, и не позволяют провести дифференцировку между латентной туберкулезной инфекцией и активным туберкулезным поражением любой локализации [15].

Оценка аденозиндеаминазы плевральной жидкости — один из наиболее распространенных биомаркеров для диагностики туберкулеза, поскольку определение активности АДА является недорогим, быстрым тестом с высокой диагностической эффективностью, но его информативность в диагностике туберкулезных плевритов у пациентов с ослабленным иммунитетом вызывает споры из-за широкого диапазона результатов, полученных в ряде исследований [16–18].

Цель. Оценить информативность определения активности аденозиндеаминазы и аденозиндеаминазы-2 в диагностике туберкулезных плевритов у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Ретроспективно обследовано 378 пациентов с плевральным выпотом различной этиологии, находившихся на лечении в специализированных стационарах Санкт-Петербурга. У 215 пациентов (медиана (Me) возраста составила 38,0 [32,0; 46,0] лет, 157 мужчин и 58 женщин) диагностирован туберкулезный плеврит (ТП), верифицированный на основании бактериологических и/или гистологических критериев. У 163 пациентов (Me возраста — 57,0 [43,0; 67,0] лет, 97 мужчин и 66 женщин) имел место плеврит иной (нетуберкулезной) этиологии (неТП). В группе с неТП в 3,3 раза чаще ($p=0,000002$) встречались больные старше 55 лет. В группе «ТП» у 27 пациентов туберкулез был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией (ТП/ВИЧ⁺) 4Б, и 4В стадии, 188 пациентов были без сочетанной ВИЧ-инфекции (ТП/ВИЧ[−]). На момент выявления туберкулеза антиретровирусную терапию (АРВТ) получали шесть (22,2%) больных. В группе «неТП» плевральный выпот был ассоциирован с ВИЧ-инфекцией только у трех пациентов, один из них на момент госпитализации получал АРВТ.

Уровень $CD4^+$ -лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитометрии. Уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В плевральном выпоте определяли активность ферментов пуринового метаболизма — общую

АДА и ее изоферменты (АДА-1 и АДА-2) спектрофотометрически методом G. Giusti. Согласно полученным ранее данным, за пороговый дискриминантный уровень общей АДА принималось значение, равное 35,0 ед/л и 20,0 ед/л соответственно для АДА-1 и АДА-2 [17].

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoftInc, USA). Определяли характер распределения выборок данных и при отклонении от нормального распределения (по критерию Шапиро–Уилка) рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили [Q1; Q3]. Достоверность различий оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Крускала–Уоллеса. Наличие корреляций определяли вычислением и оценкой коэффициента Спирмена. Различия, соответствующие $p < 0,05$, считали статистически значимыми.

Обследования выполнены с информированного согласия пациентов.

Результаты и их обсуждение. У больных с ТП по сравнению с больными неТП отмечено статистически значимое увеличение активности общей АДА (82,5 [60,0; 100,0] против 16,8 [11,2; 24,4] ед/л, $p = 0,000000$) за счет повышения активности обоих изоферментов — АДА-1 (12,2 [6,1; 23,0] против 3,6 [1,7; 8,1] ед/л, $p = 0,000000$) и АДА-2 (63,8 [35,6; 84,4] против 10,9 [8,0; 16,0] ед/л, $p = 0,000000$). При этом доля АДА-1 в общей активности АДА у больных с ТП по сравнению с больными неТП статистически значимо снижена (17,1 [8,8; 32,3] против 28,2 [15,2; 41,5] ед/л, $p = 0,00046$), а доля АДА-2 в общей активности АДА, напротив, повышена (82,8 [67,6; 91,1] против 71,8 [58,5; 84,8] ед/л, $p = 0,0005$).

Из 215 больных с ТП активность общей АДА, АДА-1 и АДА-2 выше порогового уровня определялась у 205, 65 и 200 больных, что обеспечивает данным тестам чувствительность 95,3%, 30,2% и 93,0%. Их специфичность составила 91,4%, 94,5% и 87,7%, а диагностическая эффективность — 94%, 58% и 91% соответственно.

В группе «ТП» активность общей АДА (95,5 [67,7; 115,4] против 82,0 [59,6; 100,0] ед/л, $p = 0,1$), АДА-1 (14,2 [5,8; 20,5] против 12,1 [6,1; 23,7] ед/л, $p = 0,9$) и АДА-2 (78,1 [38,1; 93,1] против 62,4 [35,4; 82,2] ед/л, $p = 0,1$) не зависела от ВИЧ-статуса. Активность данных показателей определялась выше порогового уровня — общая АДА в 96,3% и в 95,2%, АДА-1 в 25,9% и 30,8% и АДА-2 в 92,6% и 83,3% случаев в группах «ТП/ВИЧ⁺» и «ТП/ВИЧ⁻» соответственно. Вклад изоферментов в общую активность АДА также не зависел от ВИЧ-статуса ($p > 0,3$).

У больных ВИЧ-инфекцией активность общей АДА и АДА-2 в группе ТП была статистически значимо выше, чем в группе неТП (табл. 1). Уровень CD4⁺-лимфоцитов и вирусная нагрузка между группами статистически значимо не отличалась ($p = 0,28$; 0,74 соответственно). Несмотря на то, что в группе «ТП» вклад активности АДА-2 в общую АДА составил 85%, а в группе «неТП» только 58% ($p = 0,015$), активность общей АДА в группе пациентов с плевритом нетуберкулезной этиологии регистрировалась в большей степени за счет АДА-2.

Статистически значимых различий активности аденозиндеамины у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии заболевания, количества CD4⁺ или вирусной нагрузки выявлено не было (табл. 2).

Таблица 1

Активность аденозиндеамины и ее изоферментов, количество CD4⁺ и вирусная нагрузка у больных ВИЧ-инфекцией

Table 1

Activity of adenosine deaminase and its isoenzymes, CD4⁺ counts and viral load in HIV-infected patients

Показатель	ВИЧ-инфицированные	
	ТП (n=27)	неТП (n=3)
Общая АДА, ед/л	95,5*($p=0,008$) [67,7; 115,4]	18,9 [11,1; 50,6]
АДА-1, ед/л	14,2 [5,8; 20,5]	8,0 [0; 27,5]
АДА-2, ед/л	78,1*($p=0,01$) [38,1; 93,1]	11,1 [10,9; 23,1]
CD4 ⁺ , кл/мкл	154,0 [91,0; 262,0]	101,0 [35,0; 189,0]
Вирусная нагрузка, log копий/мл	8,3 [4,6; 12,0]	5,5 [4,6; 10,7]

Примечание: данные приведены как Me [25%; 75%]; * различия между группами статистически значимы.

Note: data are given as Me [25%; 75%]; * differences between groups are statistically significant.

Таблица 2

Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов, количество CD4⁺ и вирусная нагрузка у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии заболевания

Table 2

Activity of adenosine deaminase and its isoenzymes, C4⁺ counts and viral load in patients depending on the stage of HIV infection

Показатель	Стадии ВИЧ-инфекции	
	4Б (n=20)	4В (n=7)
Общая АДА, ед/л	97,0 [74,3; 114,5]	92,9 [41,8; 119,0]
АДА-1, ед/л	15,3 [6,4; 21,1]	7,1 [4,8; 19,0]
АДА-2, ед/л	81,6 [56,6; 92,9]	74,2 [27,0; 114,0]
CD4 ⁺ , кл/мкл	154,5 [107,5; 279,0]	200,0 [51,0; 256,0]
Вирусная нагрузка, log копий/мл	6,0 [4,6; 11,9]	11,1 [4,6; 14,0]

Примечание: данные приведены как Ме [25%; 75%].

Note: data are given as Me [25%; 75%].

В нашем исследовании больные группы «ТП/ВИЧ⁺» были разделены на подгруппы: получавшие антиретровирусную терапию (ТП/ВИЧ⁺/АРВТ⁺, n=6, 24,0%) и нелеченные больные (ТП/ВИЧ⁺/АРВТ⁻, n=19, 76,0%). В подгруппе «ТП/ВИЧ⁺/АРВТ⁺» определялись статистически значимо выше активность общей АДА и АДА-2 (табл. 3). При этом чувствительность данных тестов между подгруппами не различалась: АДА — 100,0% и 94,7%; АДА-2 — 100,0% и 89,5% в подгруппах, получавших и не получавших антиретровирусную терапию соответственно.

Для оценки активности АДА в зависимости от иммунного статуса больные в группе «ТП/ВИЧ⁺»

были стратифицированы в соответствие с количеством CD4⁺-клеток. При делении CD4⁺-клеток:

— <200 (n=16) и >200 (n=11) клеток/мкл активность общей АДА, АДА-1, АДА-2 определялась выше порогового уровня (в 100,0% и 90,9%; 31,2% и 18,2%; 93,7 и 90,9% случаев соответственно);

— <50 (n=3) и >50 (n=24) клеток/мкл активность общей АДА, АДА-1, АДА-2 определялась выше порогового уровня (в 100,0% и 95,8%; 33,3% и 25,0%; 100,0% и 75,0% случаев соответственно).

Получена негативная корреляция между активностью АДА-1 и вирусной нагрузкой ВИЧ в группе

Таблица 3

Активность аденозиндеаминазы и ее изоферментов, количество CD4⁺ и вирусная нагрузка у больных туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией

Table 3

Activity of adenosine deaminase and its isoenzymes, CD4⁺ counts and viral load in HIV-infected patients with tuberculous pleurisy

Показатель	ТП+ВИЧ	
	АРВТ ⁺ (n=6)	АРВТ ⁻ (n=19)
Общая АДА, ед/л	117,3* (p=0,01) [112,6; 128,7]	92,5 [56,1; 98,6]
АДА-1, ед/л	9,1 [4,8; 27,4]	14,2 [5,8; 20,5]
АДА-2, ед/л	102,5* (p=0,004) [38,1; 93,1]	74,1 [27,3; 88,7]
CD4 ⁺ , кл/мкл	241,0 [172,0; 256,0]	130,0 [65,0; 262,0]
Вирусная нагрузка, log копий/мл	10,1 [8,3; 11,1]	4,6 [4,6; 12,1]

Примечание: данные приведены как Ме [25%; 75%]; * различия между группами статистически значимы.

Note: data are given as Me [25%; 75%]; * differences between groups are statistically significant.

больных с туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией ($r = -0,45$; $p = 0,008$), а также в подгруппе больных ТП/ВИЧ+, получавших ($r = -0,9$; $p = 0,008$) и не получавших АРВТ ($r = -0,47$; $p = 0,04$). При этом в группе больных с туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией выявлена положительная корреляция между долей АДА-2 в общей активности АДА и вирусной нагрузкой ($r = 0,44$; $p = 0,02$).

Диагностическая информативность определения активности аденозиндезаминазы для плевральных выпотов туберкулезной природы у ВИЧ-инфицированных пациентов до сих пор остается спорной [19]. В нашем исследовании в группе больных туберкулезным плевритом активность общей АДА, АДА-1 и АДА-2 не зависела от ВИЧ-статуса. Таким образом, определение активности общей АДА и АДА-2 сохраняет высокую информативность не зависимо от иммунного статуса, что согласуется с исследованием A. Garcia-Zamalloa [20].

Полученные нами результаты показывают, что повышение активности общей АДА у больных туберкулезным плевритом вне зависимости от наличия/отсутствия ВИЧ-инфекции происходит за счет АДА-2. Источником АДА-2 в плевральной жидкости, так же как и в сыворотке крови, являются макрофаги/моноциты, экспрессирующие АДА-2 в ответ на инвазию *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) и повышение уровня внеклеточного аденозина [21, 22]. Известно, что макрофаги являются самой ранней мишенью ВИЧ с последующим инфицированием Т-клеток. Подобно моноцитам, макрофаги устойчивы к цитоплазматическому действию вируса и способны лучше уклоняться от защитного действия иммунной системы при ВИЧ-инфекции. И поэтому инфицированные макрофаги продолжают продуцировать и укрывать ВИЧ в течение более длительного времени [23]. S. M. Hargold и соавт. показали, что макрофаги, выделенные от пациентов, получавших АРВТ, содержат ВИЧ, способный к репликации [24]. Эти данные показывают, что инфицированные макрофаги имеют решающее значение в патогенезе ВИЧ, способствуя передаче вируса от клетки к клетке на ранней стадии, распространению и персистенции по всему телу [7, 25]. A. V. Zavialov и соавт. показали, что повышенная активность АДА-2 в плевральном выпоте у пациентов с Mtb-инфекцией отражает АДА-2 зависимую Т-клеточную пролиферацию и моноцитарно-макрофагальную дифференциацию/пролиферацию [7].

M. Abdi и соавт. показали, что активность АДА-2 в сыворотке значительно выше у пациентов с ко-инфекцией, чем в контрольной группе и у больных с моноинфекцией [26]. В нашем исследовании практически не было ВИЧ-серопозитивных пациентов без ко-инфекций, поэтому сравнительная оценка активности общей АДА и АДА-2 проводилась у больных ВИЧ-инфекцией с плевритами туберкулезной/нетуберкулезной этиологии. Мы показали, что независимо от наличия ВИЧ-инфекции активность АДА, АДА-2 у больных с туберкулезным плевритом значимо выше.

Таким образом, несмотря на наличие или отсутствие у больных ВИЧ-инфекции, активность общей АДА, АДА-2 зависела от наличия активного туберкулеза. Активность АДА-2 у ВИЧ-инфицированных пациентов, вероятно, также согласуется с важной ролью АДА-2 в клеточных иммунных реакциях.

В работах ряда исследователей показано, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, уровни активности АДА в сыворотке и плазме остаются повышенными, хотя и в меньшей степени, что может быть объяснено ко-инфекциями, антиретровирусной токсичностью или просто стойким воспалением и иммунной активацией, вызванными остаточной репликацией вируса, присутствующей даже при успешном лечении [27, 28]. Полученную нами статистически значимо высокую активность общей АДА и АДА-2 у больных с туберкулезным плевритом и ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, вероятно, можно объяснить тем, что при антиретровирусной терапии ответ АДА зависит как от предшествующего истощения CD4⁺ Т-клеток, так и от препаратов антиретровирусной терапии [29, 30].

В нескольких исследованиях сообщалось об обратной корреляции между активностью АДА-1 и количеством CD4⁺ Т-клеток в плазме и в сыворотке. Репликация вируса также влияет на активность АДА в сыворотке, поскольку она увеличивается с уровнями вирусной нагрузки в плазме [26, 28, 31]. Полученные нами данные свидетельствуют, что определение активности общей АДА и АДА-2 является чувствительным маркером туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных больных даже с очень низким числом CD4⁺-клеток. Таким образом, мы не получили статистически значимую корреляцию между активностью АДА-1 и количеством CD4⁺-клеток, что согласуется с исследованиями ряда авторов [18, 19]. Отсутствие корреляции может быть связано с высокой иммунной активацией у ВИЧ-инфицированных пациентов даже с очень

низким количеством CD4⁺-клеток [32]. Полученная нами негативная корреляция между активностью АДА-1 и вирусной нагрузкой ВИЧ указывает на то, что ответ организма зависит от иммунологического статуса пациента. Это соответствует данным J. M. Martinez-Navio и соавт., которые доказали, что АДА-1 усиливает CD3-опосредованную пролиферацию Т-клеток ВИЧ-инфицированных больных и что АДА-1 положительно коррелирует с уровнем CD4⁺ и отрицательно — с вирусной нагрузкой [29]. В то же время выявленная нами положительная корреляция между долей АДА-2 в общей активности АДА и вирусной нагрузкой иллюстрирует, с одной стороны, активность туберкулезного процесса, а с другой — степень тяжести вирусной инфекции.

Как известно, отличительными признаками ВИЧ-инфекции являются прогрессирующая потеря пула CD4⁺ Т-клеток, хроническое воспаление и постоянная иммунная активация, которые представляют собой иммунопатогенную триаду ВИЧ-инфекции [33]. В целом данные нашего исследова-

ния показывают, что степень повышения активности общей АДА и АДА-2 характеризуют две составляющие этой триады — активность хронического воспаления и иммунную активацию.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют об участии ферментов пуринового метаболизма в патогенезе ВИЧ-инфекции. В то же время активность аденозиндезаминазы не является специфическим биомаркером индивидуальных изменений, характерных для ВИЧ-инфекции.

Результаты исследования позволяют утверждать, что определение активности общей аденозиндезаминазы и аденозиндезаминазы-2 является высокоинформативным и диагностически значимым маркером туберкулезного плеврита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Информативность определения активности аденозиндезаминазы и аденозиндезаминазы-2 не снижается даже при наличии выраженной иммуносупрессии, что позволяет активно их использовать при проведении диагностических мероприятий и раннему назначению противотуберкулезной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2021. Geneva, Switzerland: WHO, 2021.
2. Герасимова А.А., Пантелеев А.М., Мокроусов И.В. ВИЧ-ассоциированный туберкулез с поражением центральной нервной системы (обзор литературы) // *Медицинский альянс*. 2020. Т. 8, № 1. С. 25–31. [Gerasimova A.A., Panteleev A.M., Mokrousov I.V. HIV-associated tuberculosis with lesions of the central nervous system (literature review). *Medical Alliance*, 2020, Vol. 8, No. 1, pp. 25–31 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-4-25-31.
3. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России // *Медицинский альянс*. 2019. Т. 7, № 4. С. 6–16. [Nechaeva O.B. The epidemic situation of HIV infection in Russia. *Medical Alliance*, 2019, Vol. 7, No. 4, pp. 6–16 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2019-7-4-6-16.
4. Passos D.F., Bernardes V.M., Silva J.L.G., Schetinger M.R.C., Leal D.B.R. Adenosine signaling and adenosine deaminase regulation of immune responses: impact on the immunopathogenesis of HIV infection // *Purinergic Signalling*. 2018. Vol. 14, No. 4. P. 309–320. doi: 10.1007/s11302-018-9619-2.
5. Ohta A., Sitkovsky M. Extracellular adenosine-mediated modulation of regulatory T cells // *Front Immunol*. 2014. No. 5. P. 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2014.00304.
6. Dou L., Chen T.-F., Cowan P.J. Extracellular ATP signaling and clinical relevance // *Clin. Immunol*. 2018. Vol. 188. P. 67–73. doi: 10.1016/j.clim.2017.12.006.
7. Zavialov A.V., Gracia E., Glaichenhaus N., Franco R., Zavialov A.V., Lauvau G. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages // *J. of Leukocyte Biology*. 2010. Vol. 88, No. 2. P. 279–290. doi: 10.1189/jlb.1109764.
8. Kaljas Y., Liu C., Skaldin M., Wu C., Zhou Q., Lu Y., Aksentijevich I., Zavialov A. Human adenosine deaminases ADA1 and ADA2 bind to different subsets of immune cells // *Cell. Mol. Life Sci*. 2017. Vol. 74, No. 3. P. 555–570. doi: 10.1007/s00018-016-2357-0.
9. Pang C.-S., Shen Y.-C., Tian P.-W., Zhu J., Feng M., Wan C., Wen F.-Q. Accuracy of the interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy: an updated meta-analysis // *Peer J*. 2015. Vol. 3, No. 5. P. 951. doi: 10.7717/peerj.951.
10. Yang X., Zhang J., Liang Q., Pan L., Duan H., Yang Y., Li H., Guo C., Sun Q., Jia H., Du B., Wei R., Xing A., Zhang Z., Chen X. Use of T-SPOT. TB for the diagnosis of unconventional pleural tuberculosis is superior to ADA in high prevalence areas: a prospective analysis of 601 cases // *BMC Infect. Dis*. 2021. Vol. 21, No. 1. P. 4. doi: 10.1186/s12879-020-05676-2.
11. Zhang X., Meng Q., Miao R., Huang P. The diagnostic value of T cell spot test and adenosine deaminase in pleural effusion for tuberculous pleurisy: A systematic review and meta-analysis // *Tuberculosis*. 2022. Vol. 135, No. 4. P. 102223. doi: 10.1016/j.tube.2022.102223.

12. WHO World Health Organization. Strategic and technical advisory group for tuberculosis (STAG-TB). Report of the 10th meeting 27–29 Sept. 2010. Rep. Tenth Meet. 2010. (September).
13. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2019 // *HIV Medicine*. 2019. Vol. 20, No. 6. s2–s83. doi: 10.1111/hiv.12748.
14. ECDC. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis // *Eur. Cent. Dis. Prev. Control*. 2011. doi: 10.2900/38588.
15. *Туберкулез у взрослых*. Клинические рекомендации. 2022. 151 с. [*Tuberculosis in adults*. Clinical guidelines. 2022. 151 p. (In Russ.)]. <https://tubdisp.medicalperm.ru>.
16. 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. P. 3126–3135.
17. 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 легких*. 2020. Т. 98, № 11. С. 39–44. [Dyakova M.E., Perova T.L., Esmedlyaeva D.S., Yablonsky P.K. Informative value of determination of adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleurisy depending on the age of patients. *Tuberculosis and lung diseases*, 2020, Vol. 98, No. 11, pp. 39–44 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-39-44.
18. Baba K., Hoosen A.A., Langeland N., Dyrhol-Riise A.M. 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, No. 7. P. e2788. doi: 10.1371/journal.pone.0002788.
19. Yusti G., Fielli M., Gonzalez A., Torales G., Zapata A., Ceccato A. Usefulness of Adenosine Deaminase Assay in Diagnosis of Patients with HIV Infection and Pleural Tuberculosis // *Med. Sci. (Basel)*. 2018. Vol. 6, No. 4. P. 101. doi: 10.3390/medsci6040101.
20. Garcia-Zamalloa A., Vicente D., Arnay R., Arrospe A., Taboada J., Castilla-Rodríguez I., Aguirre U., Múgica N., Aldama L., Aguinagalde B., Jimenez M., Bikuña E., Basauri M.B., Alonso M., Perez-Trallero E., with the Gipuzkoa Pleura Group Consortium. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within a 7-year prospective multi-center study // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 11. P. e0259203. doi: 10.1371/journal.pone.0259203.
21. Douek D.C., Brenchley J.M., Betts M.R., Ambrozak D.R., Hill B.J., Okamoto Y., Casazza J.P., Kuruppu J., Kunstman K., Wolinsky S., Grossman Z., Dybul M., Oxenius A., Price D.A., Connors M., Koup R.A. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells // *Nature*. 2002. Vol. 417. P. 95–98. doi: 10.1038/417095a.
22. Hashikawa T., Takedachi M., Terakura M., Yamada S., Thompson L.F., Shimabukuro Y., Murakami S. Activation of adenosine receptor on gingival fibroblasts // *J. Dent Res*. 2006. Vol. 85, No. 8. P. 739–744. doi: 10.1177/154405910608500810.
23. Koppensteiner H., Brack-Werner R., Schindler M. Macrophages and their relevance in Human Immunodeficiency Virus Type I infection // *Retrovirology*. 2012. Vol. 9, No. 4. P. 82–93. doi: 10.1186/1742-4690-9-82.
24. Harrold S.M., Wang G., McMahon D.K., Riddler S.A., Mellors J.W., Becker J.T., Caldararo R., Reinhart T.A., Achim C.L., Wiley C.A. Recovery of replication-competent HIV type 1-infected circulating monocytes from individuals receiving antiretroviral therapy // *AIDS. Res. Hum. Retrovir*. 2002. Vol. 18, No. 6. P. 427–434. doi: 10.1089/088922202753614191.
25. Collman R.G., Perno C.F., Crowe S.M., Stevenson M., Montaner L.J. HIV and cells of macrophage/dendritic lineage and other non-T cell reservoirs: new answers yield new questions // *J. Leukocyte Biol*. 2003. Vol. 74, No. 5. P. 631–634. doi: 10.1189/jlb.0703357.
26. Abdi M., Rahbari R., Khatooni Z., Naseri N., Najafi A., Khodadadi I. Serum adenosine deaminase (ADA) activity: a novel screening test to differentiate HIV monoinfection from HIV-HBV and HIV-HCV coinfections // *J. Clin. Lab. Anal*. 2016. Vol. 30. P. 200–203. doi: 10.1002/jcla.21836.
27. Lakshmi L.J., Zephy D., Bhaskar M.V. Adenosine deaminase activity in HIV positive cases // *Int. J. Bioassays*. 2013. Vol. 02. P. 1553–1556. doi: 10.21746/ijbio.2013.12.0011.
28. Chittiprol S., Satishchandra P., Bhimasenarao R.S., Rangaswamy G.R., Sureshbabu S.V., Subbakrishna D.K., Satish K.S., Desai A., Ravi V., Shetty K.T. Plasma adenosine deaminase activity among HIV1 clade C seropositives: relation to CD4 T cell population and antiretroviral therapy // *Clin. Chim. Acta*. 2007. Vol. 377. P. 133–137. doi: 10.1016/j.cca.2006.09.006.
29. Martinez-Navio J.M., Climent N., Pacheco R., Garcia F., Plana M., Nomdedeu M., Oliva H., Rovira C., Miralles L., Gatell J.M., Gallart T., Mallol J., Lluís C., Franco R. Immunological dysfunction in HIV-1-infected individuals caused by impairment of adenosine deaminase-induced costimulation of T-cell activation // *Immunology*. 2009. Vol. 128, No. 3. P. 393–404. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03121.x
30. Conesa-Buendía F.M., Llamas-Granda P., Atencio P., Cabello A., Górgolas M., Largo R., Herrero-Beaumont G., Mediero A. Adenosine Deaminase as a Biomarker of Tenofovir Mediated Inflammation in Naïve HIV Patients // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21, No. 10. P. 3590. doi: 10.3390/ijms21103590.
31. Ipp H., Zemlin A.E., Glashoff R.H., van Wyk J., Vanker N., Reid T., Bekker L.G. Serum adenosine deaminase and total immunoglobulin G correlate with markers of immune activation and inversely with CD4 counts in asymptomatic, treatment-naïve HIV infection // *J. Clin Immunol*. 2013. Vol. 33. P. 605–612. doi: 10.1007/s10875-012-9832-7.

32. Tarhan G., Gumuslu F., Yilmaz N., Saka D., Ceyhan I., Cesur S. Serum adenosine deaminase enzyme and plasma platelet factor 4 activities in active pulmonary tuberculosis, HIV-seropositive subjects and cancer patients // *J. Infect.* 2006. Vol. 52, No. 4. P. 264–268. doi: 10.1016/j.jinf.2005.06.009.
33. Appay V., Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences // *J. Pathol.* 2008. Vol. 214. P. 231–241. doi:10.1002/path.2276.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 28.12.2022 г.

Авторство:

Концепция и дизайн исследования — М. Е. Дьякова. Сбор и обработка материала — К. Б. Владимиров, М. Е. Дьякова, Д. С. Эсмедляева. Статистическая обработка — М. Е. Дьякова. Анализ и интерпретация данных — М. Е. Дьякова. Написание текста — М. Е. Дьякова, К. Б. Владимиров. Утверждение окончательного варианта статьи — П. К. Яблонский.

Сведения об авторах:

Дьякова Марина Евгеньевна — д.б.н., старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: marinadyakova@yandex.ru; ORCID 0000–0002–7810–880X;

Владимиров Кирилл Борисович — к.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: kv2001@yandex.ru;

Эсмедляева Диляра Салиевна — к.б.н., старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194064, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 32; e-mail: diljara-e@yandex.ru; ORCID 0000–0002–9841–0061;

Яблонский Петр Казимирович — д.м.н., профессор, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; декан медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000–0003–4385–9643.