

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ И  
ПУЛЬМОНОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Ш.АЛИМОВА**

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Председатель научно-технического  
совета Министерства  
здравоохранения**

\_\_\_\_\_ **Ш.К. Атаджанов**  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ **2026 г.**

**АБДУГАППАРОВ Ф.Б.**

**ВЫСОКОИНФОРМАТИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ  
ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПЛЕВРИТА**

**Монография**

**Ташкент – 2026**

**Абдугаппаров Ф.Б.** // Высокоинформативные диагностические подходы туберкулезного плеврита. Монография //

**Авторы:**

**Абдугаппаров Фазлхан Бахтиярович** – научный соискатель Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш.Алимова, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Ташкентского государственного медицинского университета, PhD

**Рецензенты:**

**Мухамедов К.С.** – доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Ташкентского государственного медицинского университета, к.м.н.

**Рискиев А.А.** – научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии имени академика Ш.Алимова, PhD.

Монография рассмотрена на заседании Ученого Совета РСНПМЦФиП имени академика Ш.Алимова МЗ РУз №\_\_ от «\_\_\_\_\_» 202\_\_ г.

Настоящая монография посвящена анализу современных высокоинформативных диагностических подходов при туберкулёзном плеврите. В работе освещены актуальные проблемы ранней и дифференциальной диагностики данного заболевания, обусловленные его клиническим полиморфизмом и ограниченной чувствительностью традиционных методов. Подробно рассмотрены лабораторные, инструментальные и морфологические методы исследования плевральных поражений. Особое внимание уделено диагностической значимости биохимических маркеров плевральной жидкости, молекулярно-генетических тестов и иммунологических методов. Проанализирована роль ультразвуковых, лучевых и эндоскопических технологий в повышении точности диагностики. Представлены возможности плевроскопии и биопсии плевры как ключевых методов верификации диагноза.

Монография обобщает современные данные отечественных и зарубежных исследований. Материал изложен с позиций доказательной медицины. Издание предназначено для фтизиатров, пульмонологов, клинических ординаторов и исследователей. Работа может быть использована в практической и научной деятельности.

**ISBN :**

© **Абдугаппаров Ф.Б.**

©издание

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТУБЕРКУЛЁЗНОМ ПЛЕВРИТЕ И ПОДХОДЫ К ЕГО ДИАГНОСТИКЕ.....	10
§1.1. Краткая характеристика и распространённость туберкулёзного плеврита.....	10
§1.2. Современное состояние проблемы диагностики и дифференциальной диагностики туберкулёзного плеврита	18
§1.3. Диагностическая значимость изоферментов аденозиндезаминазы и интерферона- $\gamma$ в плевральной жидкости.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
§2.1. Дизайн и этапы исследования .....	34
§2.2. Краткая характеристика методов исследования.....	37
§2.3. Краткая характеристика пациентов групп исследования .....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	48
§3.1 Оценка чувствительности и специфичности стандартных методов диагностики туберкулёзного плеврита .....	48
§3.2. Чувствительность и специфичность активности аденозиндезаминазы и интерферона- $\gamma$ в плевральной жидкости и их диагностическая значимость при туберкулёзном плеврите.....	58
§3.3. Сопоставительная оценка диагностической значимости активности аденозиндезаминазы и интерферона- $\gamma$ в сыворотке крови и плевральной жидкости .....	74
§3.4. Алгоритм верификационного подтверждения туберкулёзного плеврита .....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДА - аденозиндезаминаза

АРТ - антиретровирусная терапия

БЦЖ - вакцина против туберкулёза, приготовленная из штамма ослабленной живой бычьей туберкулёзной палочки (*Mycobacterium bovis*)

ВЛТБ – внелегочная форма туберкулеза

ВОЗ – Всемирная Организация здравоохранения

ГЗТ - гиперчувствительность замедленного типа

КТ – компьютерная томография

КУБ – кислотоустойчивые бациллы

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ТБЛ - туберкулез легких (легочная форма туберкулеза)

МКПК - мононуклеарные клетки периферической крови

ПЖ - плевральная жидкость

ПК - Периферическая кровь

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СК – сыворотка крови

ТБ - туберкулез

ТБП – туберкулезный плеврит

ЦНС - центральная нервная система

COVID-19 - коронавирусная инфекция – 19

IL-2 - интерлейкин

INF- $\gamma$  - гамма-интерферон

НААТ - тесты амплификации нуклеиновых кислот

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «примерно четверть населения мира инфицирована возбудителем туберкулеза и это заболевание остается существенной проблемой мирового здравоохранения».<sup>1</sup> Ежегодно в мире регистрируется свыше 10 млн новых случаев туберкулёза, при этом заболевание продолжает занимать ведущие позиции среди причин инфекционной заболеваемости и смертности, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Несмотря на то что микобактерии туберкулёза обладают способностью поражать практически любые органы и системы организма, наиболее частой локализацией патологического процесса остаются лёгкие, на долю которых приходится большинство зарегистрированных случаев заболевания. Вместе с тем всё большее клиническое и эпидемиологическое значение приобретают внелёгочные формы туберкулёза, объединяемые в группу внелёгочного туберкулёза (ВЛТБ).

ВЛТБ представляет собой сложную медико-социальную и диагностическую проблему, что обусловлено многообразием клинических проявлений, отсутствием специфических симптомов и нередко стёртым течением заболевания. В ряде регионов мира доля внелёгочных форм достигает 20–25% от общего числа случаев туберкулёза, а в отдельных популяциях, включая пациентов с иммунодефицитными состояниями, этот показатель может быть ещё выше. Существенные трудности диагностики ВЛТБ связаны с ограниченной доступностью инвазивных методов верификации, низкой чувствительностью традиционных лабораторных тестов и необходимостью применения комплексного клинико-инструментального подхода.

Указанные обстоятельства подчёркивают актуальность дальнейшего изучения внелёгочных форм туберкулёза, в том числе совершенствования

---

<sup>1</sup> Global TB report 2024

методов ранней диагностики и дифференциальной диагностики, что имеет важное значение для своевременного начала лечения и улучшения исходов заболевания.

Туберкулёзный плеврит (ТБП) относится к числу наиболее распространённых форм ВЛТБ и занимает одно из ведущих мест в структуре причин экссудативных плевритов, являясь второй причиной плеврита в мире. Высокая распространённость данной формы заболевания, а также сложности её своевременной верификации обуславливают значимость ТБП как актуальной клинико-диагностической проблемы современной фтизиатрии. Патогенез туберкулёзного плеврита характеризуется сложным иммуновоспалительным процессом. При проникновении МБТ в плевральную полость на ранних этапах развивается выраженная воспалительная реакция, сопровождающаяся миграцией многоядерных лейкоцитов, с последующим накоплением макрофагов и лимфоцитов в зоне патологического очага. Дальнейшее прогрессирование процесса приводит к формированию казеозных гранулём и развитию диффузного воспаления плевры, что является морфологической основой клинических проявлений ТБП.

Плевральный экссудат при туберкулёзной инфекции, как правило, имеет лимфоцитарный характер с преобладанием Т-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в клеточном иммунном ответе на антигены МБТ. Активированные Т-лимфоциты продуцируют аденозиндезаминазу (АДА) и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), являющиеся важными медиаторами противотуберкулёзного иммунитета и значимыми маркерами воспалительного процесса в плевральной полости. Повышенные уровни данных показателей отражают интенсивность иммунного ответа и участвуют в патогенезе туберкулёзного плеврита.

В связи с отсутствием патогномичных клинических признаков и ограниченной чувствительностью традиционных методов диагностики особую актуальность приобретает совершенствование этиологической

диагностики туберкулёзного плеврита. Внедрение современных методов исследования, включая определение активности АДА и уровня IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости, позволяет повысить точность и своевременность верификации диагноза, что имеет принципиальное значение для раннего начала лечения и улучшения исходов заболевания.

В нашей стране приоритет отдается своевременному выявлению туберкулеза, сравнительной диагностике и предупреждению распространения заболевания. В последние годы ученые сосредоточили свое внимание на определении уровня АДА и IFN- $\gamma$  при диагностике туберкулеза. Высокая активность АДА и продукция IFN- $\gamma$  Т-лимфоцитами в ответ на антигены МБТ являются основными признаками туберкулеза. В этой связи в соответствии с семью приоритетными направлениями Новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы поставлены задачи по выводу уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень, в том числе «повышение качества квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной помощи»<sup>2</sup>.

Большая группа китайских ученых (Jiang C.G. et al. 2020) провела исследование влияния возраста на диагностическую точность биомаркеров ТБП и показала, что АДА более чувствителен для диагностики ТБП у молодых, а IFN- $\gamma$  более чувствителен у пожилых (старше 40 лет). При анализе 31 исследования с участием 4738 пациентов чувствительность обнаружения АДА в плевральной жидкости для диагностики ТБП составила 92% (Aggarwal A.N., 2019). Другое исследование показало, что высокое соотношение лимфоцитов к нейтрофилам ( $>0,75$ ) в плевральной жидкости и увеличение АДА в жидкости имели 88% чувствительности и 95% специфичности для диагностики ТБП (Meldau R., 2019). Метаанализ 174 исследований, включавших 27009 пациентов, показал чувствительность 92% и специфичность 90% для диагностики ТБП (Sharma S.K. et al. 2021).

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60

Микробиологическая диагностика внелегочного туберкулеза (ВЛТБ) представляет собой сложную задачу. Выявление микобактерий туберкулеза путем микроскопического или культурально-микробиологического исследования плеврального экссудата имеет низкую чувствительность (О.В.Косарева., 2018). При морфологическом исследовании плевральных образцов выявляются гранулемы из казеозных эпителиоидных клеток даже при отсутствии кислотоустойчивых бактерий (С.Н. Новикова и др., 2021). В одном из исследований, проведенных в Российской Федерации, было установлено, что повышенный уровень IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости имеет чувствительность 89,9% и специфичность 96,4% при диагностике ТП (Т.Л. Перова, 2020). К наиболее изученным маркерам относятся аденозиндезаминаза (АДА) и интерферон гамма (INF- $\gamma$ ), которые обнаруживаются в плевральной жидкости. Аденозиндезаминаза — фермент, обнаруженный в цитоплазме всех клеток млекопитающих и содержащий несколько изоформ. (М.Е. Дьякова и др., 2023.).

Одно из исследований, проведенных в нашей стране, показало, что активность АДА в плевральной жидкости 35 МЕ/л и выше, а в сыворотке крови более 20 МЕ/л, свидетельствует о высокой вероятности плеврита туберкулезной этиологии. Диагностическая чувствительность АДА в плевральной жидкости составляет 93,0%, в сыворотке крови - 80,0%; специфичность - составила 96,7 и 83,3% соответственно. Высокая чувствительность и специфичность определения АДА в сыворотке крови позволяют использовать этот метод даже в тех случаях, когда забор плевральной жидкости невозможен, например, при отказе пациентов от плевральной пункции или при «осумкованном» плеврите. (Абдуллаева Ф.О., 2022.). Современные исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике, включающего использование биохимических, микробиологических, морфологических и молекулярных

методов. Это очень важно для своевременной диагностики, особенно в условиях низкой чувствительности отдельных тестов.

Совместное определение активности изоферментов аденозиндезаминазы (АДА) и уровня интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) в плевральной жидкости позволяет существенно повысить точность диагностики туберкулёзного плеврита, выступая надёжным иммунологическим маркером заболевания. Однако для корректной интерпретации полученных данных необходимо учитывать клинический контекст, включая сопутствующие патологии, которые способны изменять уровни этих биомаркеров и потенциально влиять на результаты анализа.

В целях стандартизации диагностических критериев и расширения практической применимости этих методов требуется проведение дальнейших исследований с участием более крупных и гетерогенных групп пациентов. Такой подход позволит уточнить референсные значения АДА и IFN- $\gamma$ , определить оптимальные пороговые уровни для верификации диагноза и разработать унифицированные алгоритмы использования иммунобиохимических маркеров в клинической практике.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТУБЕРКУЛЁЗНОМ ПЛЕВРИТЕ И ПОДХОДЫ К ЕГО ДИАГНОСТИКЕ**

### **§1.1. Краткая характеристика и распространенность туберкулезного плеврита**

Туберкулезный плеврит (ТБП) является одной из наиболее частых проявлений внелегочного туберкулеза (ВЛТБ), который составляет от 15 до 25% всех случаев ТБ [123]. Среди внелегочных форм ТБ доля ТБП варьируется от 25% до 40% в зависимости от региона.

Заболеваемость туберкулезом продолжает оставаться одной из ключевых проблем в области здравоохранения. Туберкулез (ТБ) является ведущей причиной инфекционных заболеваний и входит в десятку основных причин смертности во всем мире [51]. По оценкам ВОЗ ежегодно регистрируется около 10 млн новых случаев заболевания. При этом более 1 млн людей, ранее перенесших заболевания, умирает [123]. К группам высокого риска относятся лица с ослабленным иммунитетом, люди страдающих от недоедания, а также лица с низким социально-экономическим статусом. Кроме того, в зону риска попадают заключенные, лица, злоупотребляющие алкоголем, дети, пожилые люди, бездомные, жители домов престарелых, лица, проживающие в эндемичных по туберкулезу районах, а также работники здравоохранения [62].

ТБП представляет собой воспалительное поражение плевры, вызванной инфекцией *Micobacterium tuberculosis* (МТВ). В большинстве случаев ТБП является осложнением первичного или вторичного туберкулеза легких (ТБЛ) и проявляется в виде экссудативного плеврита. По данным ВОЗ, распространенность ВЛТБ, включая ТБП в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом выше за счет низкого уровня доступности медицинской помощи [35]. В отчете ECDC за 2022 год сообщается, что в 2020 году на фоне пандемии COVID-19 было зарегистрировано 33 148 случаев ТБ. Из этого числа 73,1% случаев относились ТБ легких, в то время как 21,5% были классифицированы как ВЛТБ. Остальные случаи были отмечены как

легочно-внелегочный туберкулез или не имели четкой локализации [123].

Среди различных форм ВЛТБ туберкулез плевры занимает третье место после туберкулеза лимфатических узлов и туберкулеза костей и суставов [35].

Пандемия COVID-19 существенно повлияла на диагностику туберкулеза, включая ТБП. Глобальное снижение числа зарегистрированных случаев ТБ, в 2020 году установлено увеличение число смертей, связанных с ним [57]. Для ТБП это означает, что многие пациенты могли быть не диагностированы или не получать своевременное лечение. Кроме того, социальное дистанцирование и ограничение доступа к медицинским учреждениям привели к снижению числа проведенных диагностических процедур, включая биопсии и молекулярные тесты [23]. Диагностика туберкулезного плеврита затруднена из-за неспецифических симптомов и низкой чувствительности традиционных методов исследования. Необходимость внедрения высокоинформативных иммунологических и молекулярных подходов для верификации ТБП становится особенно актуальной в условиях постпандемического восстановления систем здравоохранения.

Соотношение ТБЛ и ВЛТБ варьируется в зависимости от географических, социальных, этнических и экономических параметров. Наиболее часто ВЛТБ поражает лимфатические узлы и плевру, однако заболевание может локализоваться практически в любой части организма [65]. Так, по данным Неуе Т. и соавт. ВЛТБ может возникнуть чаще всего в лимфатических узлах (50%), плевре (18%), мочеполовой системе (13%), костях и суставах (6%), желудочно-кишечной системе (6%), центральной нервной системе (ЦНС) (3%) и позвоночнике (3%) [68]. В то время как ряд других исследований указывают, что кости и суставы, мочеполовая система и кожа могут быть поражены чаще, чем лимфатические узлы [93]. Эти различия могут быть связаны с генетическими особенностями, а также социально-экологическими факторами.

К основным факторам риска развития ВЛТБ, являются возраст до 15 лет

и старше 65 лет), женский пол, миграция из регионов с высоким уровнем заболеваемости ТБ, а также иммуносупрессивные состояния (например, ВИЧ-инфекция) [105, 56]. Эти эпидемиологические характеристики ВЛТБ требуют уточнить в многоцентровых исследованиях, которые могли бы учесть региональные особенности и социальные детерминанты.

В последние годы наблюдался рост показателей ВЛТБ в развитых странах, несмотря на снижение случаев ТБЛ. В связи с нетипичным проявлением ВЛТБ и диагностическими трудностями, что подчеркивает важность повышения клинической осведомленности о ВЛТБ. Несмотря на это, ВЛТБ зачастую не включается в программы борьбы с ТБ, что вероятно, связано с его меньшей контагиозности [111, 116]. При этом ВЛТБ может существовать отдельно или сосуществовать с ТБЛ одновременно.

**Патогенез ТБП.** Туберкулезный плеврит (ТБП) является одним из частых проявлений ВЛТБ, характеризуется плевральным выпотом, вызванным инфекцией *Mycobacterium tuberculosis*. В большинстве случаев механизм развития ТБП, происходит из-за: 1) разрыва субплевральной гранулемы в плевральное пространство; 2) гематогенное или лимфогенное распространение микобактерий что сопровождается выделением в плевральную полость антигенных белков. Тем самым запускается реакция сенсibilизации замедленного типа. Это приводит к накоплению плевральной жидкости, которая является вторым наиболее частым проявлением ВЛТБ [33, 105].

Эпидемиологические характеристики ТБП напоминают таковые для ТБ, причем более высокая заболеваемость наблюдается у мужчин, лиц с иммунодефицитом и социально-экономически неблагополучных групп населения [94]. Его распространенность во многом связана с региональной распространенностью ТБ и таких сопутствующих заболеваний, как ВИЧ-инфекция [34, 91]. Согласно данным литературы ТБП составляет 15–25% всех случаев ВЛТБ, а среди пациентов с иммунодефицитом его доля может

достигать до 50% [66].

**Диагностика и эпидемиология ТБП.** Распространенность и диагностика туберкулезного плеврита демонстрируют значительные различия в зависимости от географического региона и уровня заболеваемости туберкулезом.

Так, в исследовании, в Южной Африке 51 пациента с неидентифицированным плевральным выпотом, окончательный диагноз туберкулезного плеврита был установлен у 82% случаев [98]. В то же время в Дании, среди 147 случаев торакоскопии, лишь 2% случаев оказались туберкулезом. Эти различия могут быть обусловлены как эпидемиологическими, так и доступностью диагностических методов. Доля ТП составляет 4% от всех случаев ТБ в США [111], 10% в Испании [94] и 20% в Южной Африке [92]. Это может отражать эпидемиологическую тенденцию к развитию ТБ среди подростков и молодых людей [58, 104, 74], особенно в регионах с высоким уровнем заболеваемости. Например по данным Джаналиева Б.Р. и соавт. в 66,8% случаев экссудативный плеврит имел туберкулезную этиологию и чаще встречался у лиц молодого возраста [25]. В целом согласно ряду исследований распространенность ТБП широко варьирует от 2,2 до 31,4% всех случаев ТБ и от 9,2 до 67,0% среди всех пациентов с ВЛТБ [75, 105, 95, 114, 38, 73, 103, 94, 83, 117, 70, 80, 52].

**Связь ТБП с ВИЧ-инфекцией.** Пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют повышенный риск развития внелегочного туберкулеза, включая ТБП. Исследования показывают, что 11% пациентов с ко-инфекцией туберкулез и ВИЧ страдают поражением плевры, по сравнению с 6% среди пациентов без ВИЧ. Следует подчеркнуть, что это исследование было проведено до широкого внедрения антиретровирусной терапии (АРТ), что делает его важным для понимания естественного течения коинфекции ТБ/ВИЧ [61]. Современные исследования указывают на уменьшение частоты ВЛТБ благодаря улучшению контроля ВИЧ, однако дальнейшие работы необходимы

для уточнения влияния АРТ по эпидемиологию ТБП.

**Патогенез и клиническая классификация.** Туберкулезный плеврит – это иммунологическая реакция гиперчувствительности замедленного типа, вызванная *M.tuberculosis* в плевре или плевральной полости. Это состояние может развиваться через 6-12 недель, после первичного инфицирования или быть следствием реактивации латентного туберкулеза [30,82,90]. В большинстве случаев инфицирование происходит через разрыв субплеврального казеозного очага [11,145].

Клиническая классификация туберкулезного плеврита включает две основные формы:

1) перифокальную – связана с воспалением окружающих тканей и характерна для первичного туберкулеза.

2) изолированную – встречается при вторичном туберкулезе и характеризуется отсутствием параспецифического воспаления, за исключением острых случаев.

Обе эти формы могут иметь как первичный, так и вторичный характер. При первичном туберкулезе могут возникать три типа воспалительных процессов: неспецифический, параспецифический и специфический. Несмотря на то, что первые два вида воспаления носят временный характер, в этот период может развиваться плеврит. При вторичном туберкулезе воспаление, как правило, носит специфический характер, что влияет на клиническое течение заболевания [29]. Эти особенности подчеркивает сложность диагностики и необходимость использования комплексного подхода, включающего клинические, микробиологические и морфологические методы.

**Иммунопатогенез ТБП.** Туберкулезный плеврит является реакцией гиперчувствительности 4-го типа на микобактериальные антигены. При этом остается неясным, необходимы ли для запуска иммуногенного ответа живые микобактерии, что может объяснить низкий выход микобактериальной

культуры при лабораторной диагностике. Разнообразие проявления ТБП обусловлено уникальными особенностями иммунной системы каждого человека, что значительно затрудняет раннюю диагностику заболевания [22, 32, 10].

В плевральной полости присутствует небольшое количество микобактерий, что соответствует локальной реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на микобактериальные белки [28]. Исследования на животных показали, что при проникновении МБТ в плевральное пространство первоначально происходит приток полиморфноядерных лейкоцитов, за которыми следуют макрофаги и лимфоциты. Эти процессы приводят к формированию казеозных гранул и диффузному воспалению плевры, которые являются отличительными признаками ТБП.

**Роль лимфоцитов в патогенезе ТБП.** Экспериментальные исследования на животных и клинические наблюдения указывают, на ключевую роль лимфоцитов в патогенезе туберкулезного плеврального выпота. На ранних этапах в плевральной полости происходит инфильтрация нейтрофилов и моноцитов, за которой следует длительный приток предварительно sensibilizированных Т-лимфоцитов. Это приводит к устойчивому накоплению плеврального выпота [43, 79, 49].

Эксперименты на животных моделях, подтверждают, что истощение лимфоцитов предотвращает образование плеврального выпота, что указывает на центральную роль этих клеток в развитии заболевания [79].

Инфильтрация лимфоцитов, наблюдаемые в большинстве туберкулезных выпотов, в основном представляют собой клетки памяти Т-хелперов (Th)1, которые были sensibilizированы во время первичной инфекции. Эти клетки избирательно направляются в инфицированные ткани, усиливая локальный воспалительный ответ [46, 109].

Следовательно, патогенез ТБП представляет собой сложный каскад иммунологических реакций, в основе которого лежит гиперчувствительность

замедленного типа, обусловленная взаимодействием микобактериальных антигенов с сенсibilизированными лимфоцитами.

**Иммунологические аспекты ТБП.** У пациентов, страдающих туберкулезным плевритом ключевую роль в локальном иммунном ответе, играют Т-клетки памяти присутствующие в плевральной жидкости. Они экспрессируют молекулы самонаведения, такие как CD11a, CCR5 и RANTES, которые обеспечивают их селективную миграцию в плевральное пространство [89]. Высокий уровень провоспалительных цитокинов включая, гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ), интерлейкин 2 (IL-2) и фактор некроза опухоли (TNF  $\alpha$ ), усиливают воспалительный процесс [109, 106]. Напротив, количество противовоспалительных цитокинов таких как интерлейкин-4 (IL-4), в плевральной полости значительно ниже [109]. Этот дисбаланс приводит к повышению проницаемости капилляров, что позволяет жидкости перемещаться в плевральное пространство. Лимфоцитарный плеврит и образование гранулемы дополнительно нарушают нормальную реабсорбцию плевральной жидкости, что является ключевым механизмом формирования выпота [82]. Таким образом, цитокиновый профиль ТБП отражает преимущественное вовлечение Th 1-клеток, что усиливает локализованный иммунный ответ.

Важным компонентом иммунного ответа при ТБП является приток Т-клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ , который обычно вызывает высокоэффективный противотуберкулезный ответ. Несмотря на это малобациллярная природа туберкулезного выпота не исключает наличия жизнеспособных микобактерий в плевральной полости [120]. Доказательство этого наблюдается у пациентов с ВИЧ инфекцией, у которых снижение уровня CD4+ Т клеток коррелирует с более высокой вероятностью положительных посевов плевральной жидкости [67].

Исторические исследования показали, что хотя спонтанная разрешенность выпота возможно, в 65% случаев через несколько лет развивается активный

туберкулез, что указывает на необходимость раннего лечения даже при кажущемся благоприятном прогнозе. Эти данные подчеркивают, что реакция гиперчувствительности Th-1 является важным, но недостаточным фактором для полного контроля инфекции [99].

**Иммунологические изменения макрофагов.** Плевральные макрофаги играют центральную роль в противотуберкулезных реакциях. Однако, в присутствии туберкулезной плевральной жидкости наблюдается переключение их метаболического фенотипа на тип M2, который характеризуется снижением антимикробной активности и способствует хроническому воспалению [86]. Это состояние может препятствовать полному уничтожению микобактерий, создавая условия для их персистенции.

Таким образом, патогенез туберкулезного плеврита сложное взаимодействие Т-лимфоцитов и макрофагов, сопровождающейся изменением их функциональных свойств. Эти данные имеют значение для разработки новых подходов лечения, направленных на модуляцию иммунного ответа и предотвращение хронизации процесса.

**Спектр иммунологических реакций при ТБП.** Хотя преобладание лимфоцитов является наиболее характерным признаком туберкулезных выпотов, приблизительно 10% случаев имеют нейтрофильный тип клеточной инфильтрации [49]. Это свидетельствует о существовании спектра иммунологических реакций, который варьирует от ранней нейтрофильной фазы до поздней лимфоцитарной инфильтрации.

Согласно предложенной модели, нейтрофильная инфильтрация в ответ на присутствие микобактерий туберкулеза запускает острую фазу воспаления, за которой следует приток лимфоцитов. Этот процесс способствует постепенной стерилизации пораженного участка [54]. Интересно, что экссудаты с преобладанием нейтрофилов, могут свидетельствовать о более высокой частоте положительных результатов мазка и посева, что указывает на более активное размножение микобактерий на ранних стадиях заболевания [46].

Преобладание нейтрофильного экссудата также связана с повышением уровня системных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и более выраженной локализацией процесса. Эти случаи ассоциируются с увеличением частоты стойкого утолщения плевры, что может быть обусловлено интенсивным воспалением и его последствиями [45].

Следовательно, наблюдение за динамикой смены типов клеточной инфильтрации в экссудате имеет клиническое значение для диагностики, прогнозирования течения заболевания и оптимизации терапии.

## **§1.2. Современное состояние проблемы диагностики и дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита**

Туберкулезный плеврит проявляется широким спектром клинических симптомов, наиболее частым из которых является внезапная начала лихорадки, кашель и плевритическая боль в грудной клетке. Однако в ряде случаев заболевание имеет хроническое течение с лихорадкой, потерей веса и общим недомоганием. По данным исследований у 66% пациентов симптомы длились менее 1 месяца, а у 34% – менее 1 недели. Тем не менее, клинические симптомы и рентгенологические признаки, включая плевральный выпот, не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики ТБП, даже в эндемичных по туберкулезу регионах.

Среди пациентов с ВЛТБ, туберкулезный плеврит (ТБП) чаще встречается у мужчин, у лиц старшего возраста и у ВИЧ-инфицированных лиц [5].

В таких случаях анемия и гипоальбуминемия являются частными лабораторными находками, хотя системные симптомы, такие как потеря массы тела могут отсутствовать [27].

Анергия к туберкулину может показаться парадоксальной, учитывая активную реакцию ГЗТ в плевральной полости. Это затрудняет использование туберкулиновой пробы для диагностики. Данное явление может быть связано

с наличием моноклеарных супрессорных клеток в кровотоке, но не в плевральной жидкости.

Компьютерная томография (КТ) у пациентов с туберкулезом легких (ТБЛ) позволяет выявить паренхиматозные изменения в 85% случаев [27].

Микробиологическая диагностика ВЛТБ является сложной задачей. Выявление микобактерий туберкулеза с помощью микроскопического или культурально-микробиологического исследования плеврального экссудата имеет низкую чувствительность. Более специфичными являются морфологические исследования плевральных образцов, которые включает в себя обнаружение гранул из казеозных эпителиоидных клеток даже при отсутствии кислотоустойчивых бактерий (КУБ) [5].

Биохимический анализ плеврального выпота при туберкулезе обычно представляет собой экссудат соломенного цвета. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и белка в жидкости повышен более чем в 75% случаев, а уровень глюкозы может быть низким [48]. Положительный по культуре туберкулезный выпот связан с более высоким уровнем белка, более высоким уровнем ЛДГ, более низким количеством лимфоцитов и более высоким количеством нейтрофилов. При неосложненном плевральном выпоте при туберкулезе рН обычно превышает 7,3, однако по мере развития эмпиемы рН будет классически снижаться [73].

Современные исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике, включающего использования биохимических, микробиологических, морфологических и молекулярных методов. Это особенно важно для своевременной постановки диагноза в условиях низкой чувствительности отдельных тестов.

Туберкулезный плеврит остается диагностическим вызовом из-за малобациллярной природы заболевания и ограничений существующих методов. По данным испанского обзора проведенного на выборке из 254 пациентов с диагнозом ТБП окончательный диагноз в 79% был установлен с

помощью гистологического исследования плевральной ткани, тогда как культуральный метод дал результат лишь 11,7% случаев [119]. Похожие данные были получены в ретроспективном исследовании в Тайване, где диагностическая ценность составила 74 %.

### **Торакоскопия в диагностике туберкулезного плеврита.**

Торакоскопия представляет собой минимально инвазивный метод визуализации плевральной полости с возможностью целенаправленного взятия биопсийного материала. Данная методика обеспечивает высокую диагностическую точность, которая, по данным различных исследований, достигает 85-95% при туберкулезном плеврите. Преимущество торакоскопии заключается в прямой визуализации изменений плевры, таких как гранулемы, утолщение плевральных листков, фибриновые наложения, а также в возможности получения крупных образцов ткани для последующего гистологического анализа.

Гистологическое исследование биопсийного материала позволяет выявить характерные для туберкулеза гранулематозные изменения с наличием гигантских клеток Лангханса. Дополнительно методика обеспечивает возможность проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis*, что значительно ускоряет диагностику.

**Биопсия плевры.** Плевральная биопсия, выполненная под контролем визуализационных методов (ультразвука или компьютерной томографии), также широко используется в диагностике туберкулезного плеврита. Этот метод позволяет получить образцы ткани из патологически измененных участков плевры. Диагностическая чувствительность плевральной биопсии варьирует от 60% до 80%, что уступает торакоскопии, однако метод является менее инвазивным и может быть применен у пациентов с высоким операционным риском.

Плевральная биопсия особенно эффективна в случаях, когда плевральный выпот остается необъяснимым после стандартного

обследования, включая анализ плевральной жидкости. Комбинированное применение микроскопии, посева и молекулярных методов на образцах, полученных при биопсии, значительно повышает диагностическую точность.

Таким образом, торакоскопия и биопсия плевры играют ключевую роль в диагностике туберкулезного плеврита, обеспечивая получение качественного материала для гистологического, бактериологического и молекулярного исследований. Выбор метода должен быть основан на индивидуальных особенностях пациента, наличии противопоказаний и технических возможностях учреждения. Внедрение данных методов в клиническую практику способствует повышению точности диагностики и своевременному началу лечения, что, в свою очередь, улучшает прогноз заболевания.

Несмотря на высокую диагностическую ценность гистопатологического анализа, его применение ограничено из-за инвазивности процедуры биопсии и доступности ресурсов. Например, в обзоре 103 случаев ТБП, микробиологическое подтверждение диагноза было достигнуто только в 15,5% случаев, что свидетельствует о необходимости использования дополнительных диагностических методов [117].

Другие диагностические режимы, такие как биопсия, анализ мокроты/мазка и клинико-гистопатологические данные, могут компенсировать вышеупомянутые ограничения, приписываемые результатам культуры [26]. Современные подходы включают интеграцию клинических, микробиологических и молекулярных методов. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является перспективным инструментом, особенно в анализе биоптатов плевры, где её чувствительность достигает 90%. Однако при исследовании плеврального экссудата чувствительность ПЦР значительно ниже и составляет около 17% [84]. Тест Xpert MTB/Rif который позволяет не только выявить ДНК *M.tuberculosis*, но и определить резистентность к рифампицину, является важным инструментом в условиях ограниченных ресурсов. Однако

его эффективность при исследовании плевральной жидкости остается низкой [74].

Дополнительные биохимические тесты, такие как аденозиндезаминазы (АДА), позволяют повысить диагностическую точность. Уровень АДА в плевральной жидкости выше 40 ЕД/л является высокоспецифичным и чувствительным маркером ТБП, особенно в эндемичных регионах. В совокупности с визуализационными методами, такими как компьютерная томография, эти подходы значительно улучшают диагностику, повышая точность до 86,2% при комбинированном использовании.

Тем не менее, диагностика ТБП в ряде случаев остается основанной только на клинических данных, что приводит к диагностическим ошибкам и задержкам в лечении. Необходимы дальнейшие исследования для повышения доступности молекулярных методов и разработка интегрированных диагностических алгоритмов, адаптированных к условиям определенных регионов.

Современные молекулярные методы диагностики, такие как Xpert MTB/Rif и его усовершенствованная версия Xpert MTB/Rif ultra, играют важную роль в выявлении внелегочного туберкулеза, включая туберкулезный плеврит. Однако, их чувствительность остается ограниченной из-за малобациллярной природы заболевания.

Метаанализ включающий 4207 пациентов из регионов с высокой и с низкой распространенностью ТБ, показал что Xpert MTB/RIF имеет чувствительность 50,9% по сравнению со стандартным культуральным методом для диагностики внелегочного туберкулеза [74] и всего 18,4% по сравнению с составным эталонным стандартом (гранулематозное воспаление и/или положительная культура). Специфичность метода остается высокой и составляла 99,2% или 98,2% соответственно. Однако, чувствительность Xpert MTB/RIF была самой низкой в плевральной жидкости по сравнению со всеми внелегочными образцами, оцененными в этом метаанализе, что было связано

с малым количеством генетического материала в образцах [118].

Существует более чувствительная версия Xpert MTB/RIF, известная как – Xpert MTB/RIF Ultra. Значительное улучшение метода Xpert MTB/RIF Ultra достигается благодаря увеличению камер ПЦР, добавленную двух дополнительных генетических мишеней и снижению уровня обнаружения с 130 до 20 микобактерий на мл. В метаанализе Aggarwal A.N. и соавт. Провели сравнительный анализ эффективности Xpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF Ultra при диагностике плевральной жидкости, включив в исследование 64 работы, оценивающие только Xpert MTB/RIF, пять исследований, оценивающих только Xpert MTB/RIF Ultra, и пять исследований, сравнивающих Xpert MTB/RIF с Xpert MTB/RIF Ultra [40].

В целом, общая чувствительность Xpert MTB/RIF Ultra составила 68% по сравнению эталонным стандартом на основе культуры и 47% относительно составного эталонного стандарта. Это оказалось существенно лучше по сравнению с эффективностью стандартного Xpert MTB/RIF, где чувствительность составила 52% и 21% соответственно. Несмотря на преимущества Xpert MTB/RIF Ultra его специфичность оказалась немного ниже (97%) по сравнению со стандартным Xpert MTB/RIF (99%) [97], поэтому необходимо учитывать, что возможны ложноположительные результаты. Это требует тщательной интерпретации результатов, особенно в регионах с высоким уровнем распространенности заболевания ТБ [55].

Следует отметить, что Xpert MTB/RIF Ultra улучшает возможности диагностики ТБП, однако остается необходимость в дальнейших исследованиях, направленных на снижение риска ложноположительных результатов и повышение чувствительности для плевральной жидкости. В клинической практике важно учитывать комбинацию молекулярных методов с традиционными диагностическими подходами для повышения достоверности диагностики.

**Использование биомаркеров в диагностике ТБП. Диагностика**

туберкулезного плеврита основывается на выявлении специфических иммунологических маркеров, отражающих особенности патофизиологии туберкулеза. Болезнь сопровождается сложным иммунным ответом, в котором участвуют цитокины и хемокины, что делает биомаркеры перспективной альтернативой традиционным микробиологическим исследованиям. Среди наиболее изученных маркеров – аденозиндезаминаза (АДА) и интерферон гамма (INF- $\gamma$ ), определяемые в плевральной жидкости.

Аденозиндезаминаза – это фермент, который содержится в цитоплазме всех клеток млекопитающих и включает в себя несколько изоформ. Наиболее значимая область АДА1, которая образуется из клеток различных органов и тканей, в первую очередь из лимфоцитов и моноцитов, и АДА2, которая образуется исключительно из моноцитов и макрофагов. Ферментативная активность АДА тесно связана с воспалительным процессом, так, как он высвобождается активированными лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами. Он является неспецифическим маркером воспаления – основным Т-лимфоцитарным ферментом [4].

АДА играет важную роль в процессе дифференциации лимфоцитов, поскольку АДА является молекулярным продуктом пурина, который содержит молекулу сахара, а именно рибозу. Основная функция АДА заключается в метаболизме пуринов. Так, он преобразует аденозин и дезоксиаденозин в инозин и дезоксиинозин, что отражает интенсивность иммунного ответа. Скорость этой реакции дает отчет о ферментативной активности [59]. Диагностически значимый уровень АДА в плевральной жидкости составляет выше 40 МЕ/л часто используется в качестве диагностического порогового значения для ТБП и, по-видимому, не зависит от статуса ВИЧ, даже при низком количестве CD4 [44]. В конце 80-х годов XX века метод определения АДА в качестве теста для диагностики ТБП было осуществлено в клинической практике доктором Титаренко О.Т. [31].

Метаанализы и систематические обзоры демонстрируют неоднозначные

результаты использования АДА в диагностике плеврального выпота. Анализ исследований, проведенных с 1966 по 1999 годы, показал, что эффективность теста АДА в диагностике туберкулезного плеврального выпота была приемлемой, и сообщалось, что его чувствительность варьировалась от 47,1% до 100%, а его специфичность варьировалась от 0% до 100% [64]. Эти данные подчеркивают значительную вариабельность результатов среди опубликованных исследований, которые во многом связаны с различными методологиями исследований и региональными особенностями. Напротив, результаты систематического обзора, который был проведен в 2007 году, поставили под сомнение клиническую полезность АДА в диагностике ТБ, что указывает на необходимость дальнейших исследований [60].

Более поздние метаанализы предоставляют более обнадеживающие данные. Среди 31 исследований, опубликованных до 2010 г., включающих 4738 пациентов, совокупная чувствительность теста АДА составила 92 % (диапазон 56–100 %), а специфичность – 89 % (55–100 %) с использованием составных эталонных стандартов, включая культуру, гистологию, посев мокроты и ответ на терапию [26]. В ретроспективном исследовании, сравнивающем 72 туберкулезных выпота с 47 парапневмоническими выпотами в районе с высокой эндемичностью по ТБ, было обнаружено, что соотношение ЛДГ/АДА в плевральном слое  $<16,2$  надежно идентифицирует туберкулезные выпоты с чувствительностью и специфичностью 93,6% и 93,1% соответственно [121]. Эти показатели подтверждают эффективность АДА в диагностике ТБП.

Метаанализ 2019 года, включающий 174 публикации с 27 009 пациентами, подтвердил высокую объединенную чувствительность (92%) и специфичность (90%) АДА для диагностики плевральной жидкости при ТБП [42], однако, авторы подчеркнули, значительную межисследовательскую изменчивость, связанную с различными различиями географических регионов и используемых пороговых значений АДА. Кроме того, риск систематических

ошибок в включенных исследованиях ограничивает применение этих результатов в клинических условиях [59].

Диагностика ТБП с использованием анализа АДА демонстрирует высокую эффективность в большинстве исследований. Тем не менее, остаются не решенные вопросы, касающийся стандартизации пороговой значений и оценки влияния региональных факторов. Для повышения надёжности диагностики рекомендуется дополнение анализа АДА другими биомаркерами, таких как INF- $\gamma$ , а также учет биохимических соотношений (например, ЛДГ/АДА), которые могут улучшить диагностическую точность.

Для клинической интерпретации уровня АДА плевральной жидкости решающее значение на практике имеет рассмотрение вероятности диагноза до теста и эпидемиологического контекста. Например, в регионах с высоким бременем туберкулеза лимфоцитарный выпот с уровнем АДА жидкости  $>40$  МЕ/л имеет очень высокую положительную прогностическую ценность [69]. Однако в районах с низкой заболеваемостью туберкулеза это значение существенно снижается. В таких случаях положительные результаты требуют подтверждения другими диагностическими методами. В тоже время в районах с высокой эндемичностью по туберкулезу отрицательные результаты следует подвергать сомнению, особенно у пациентов из групп риска, таких как например, иммигранты из стран с высоким уровнем заболеваемости и пациенты с подавленным иммунитетом [12].

Следует учитывать, что повышение уровня АДА в плевральной жидкости не следует интерпретировать изолированно, поскольку их повышение не является исключительным для ТБ [63, 76]. Высокие уровни этого фермента могут наблюдаться при других заболеваниях, как бактериальные инфекции, лимфомы и ревматологические заболевания. Однако, использование дополнительных критериев, таких как соотношение лимфоцитов к нейтрофилам ( $>0,75$ ) может повысить диагностическую точность. Совокупно эти показатели обеспечивают чувствительность 88% и

специфичность 95% для идентификации ТБП [50]. Кроме того, различия в точности определения антител к туберкулезу разных исследованиях зависели как от выбранного порогового уровня, который обеспечивает наилучшие показатели чувствительности и специфичности теста, так и от состава участников, участвующих в исследовании.

Исходя из этого, уровень АДА в плевральной жидкости остается ценным инструментом диагностики, особенно в сочетании с эпидемиологическими данными и другими маркерами воспаления. Для повышения эффективности диагностики рекомендуется учитывать комплекс показателей, включая уровень АДА, соотношение клеток и общую клиническую картину. В одном из исследований, проведенном в стране с высокой заболеваемостью туберкулезом (Trajman A), была оценена активность аденозиндезозаминазы (АДА) в плевральной жидкости, а также проведены ПЦР-тесты и определение иммуноглобулина (Ig)-ИФА у 77 пациентов с плевральным выпотом, из которых 60 страдали туберкулезным плевритом. Тест на активность АДА показал значительно большую чувствительность по сравнению с гистопатологическим анализом, который был принят в качестве золотого стандарта. Однако небольшое число выборки для гистопатологии (17 случаев туберкулезного плеврального выпота) ограничивал возможность адекватной оценки специфичности метода.

Важно отметить, что плевральные выпоты с высоким уровнем АДА могут быть связаны с другими этиологиями, такими как бактериальная эмпиема, парапневмония, бруцеллез, Ку-лихорадка, лимфомы и ревматоидный артрит. Фактически, очень высокие уровни АДА (>250 МЕ/л) нетипичны для ТБ и чаще связаны с бактериальными инфекциями, что требует осторожности в интерпретации [101]. В то же время на ранней стадии ТБП могут быть обнаружены низкие уровни АДА, что приводит к ложноотрицательным результатам и это подчеркивает ограниченность теста в определенных клинических ситуациях [61].

Необходимо отметить, что в условиях низкой и средней заболеваемости туберкулезом отрицательный результат активности АДА имеет достаточную прогностическую ценность для исключения необходимости биопсии плевры. Тем не менее, в аналогичных условиях прогностическая ценность положительного результата оказалась менее надежной. В отличие от этого, в регионах с высокой заболеваемостью положительный результат АДА обеспечивает 99%-ную вероятность наличия туберкулеза [12]. Этот важный аспект, а именно зависимость прогностической ценности теста от распространенности заболевания, подчеркивает ключевую роль эпидемиологического контекста в интерпретации результатов. Исходя из этого, уровень АДА в плевральной жидкости остается важным инструментом диагностики, однако его использование требует учета клинической картины, эпидемиологической ситуации и потенциальных альтернативных диагнозов. Для повышения достоверности диагностики рекомендуется комбинированный подход с использованием дополнительных маркеров и методов, таких как ПЦР и серологические тесты.

### **§1.3. Диагностическая значимость изоферментов АДА и IFN- $\gamma$ в плевральной жидкости.**

Измерение активности изоферментов АДА в плевральной жидкости может повысить точность диагностики туберкулезного плеврального выпота. АДА 1, вырабатывается лимфоцитами и моноцитами, встречается в более высоких концентрациях при туберкулезном плеврите тогда как АДА 2 вырабатывается исключительно моноцитами и имеет более выраженную специфичность для этой патологии [1].

Согласно исследованию Дьяковой М.Е. и коллег, у пациентов с туберкулезным плевритом уровни активности АДА, АДА -1 и АДА -2 значительно превышают значения наблюдаемых у пациентов с плевритами другой этиологии. Пороговое значение АДА 30 МЕ/л показало

чувствительность и специфичность на уровне 95% и 94% соответственно. Для АДА -1 и АДА -2 оптимальный порог 20 МЕ/л демонстрирует чувствительность 30% и 93% при специфичности 96% и 88% соответственно. Интересно, что частота повышения активности АДА и АДА -2 не зависит от клеточного состава ТВП [18]. Тем не менее, хотя активность АДА -2 коррелирует с процентным содержанием лимфоцитов в плевральной жидкости требует дальнейшего изучения на расширенных выборках для обоснования её специфичности.

Плевральный экссудат при туберкулезной инфекции характеризуется доминированием Т-лимфоцитов, продуцирующих IFN- $\gamma$  в ответ на антигены микобактерий. IFN- $\gamma$  – это цитокин, высвобождаемый активированными CD4 + Т-клетками представляет собой перспективный маркер для диагностики ТВП [38]. Анализы, определяющие количество IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости («нестимулированный IFN- $\gamma$ »), показали высокую диагностическую точность. В метаанализе включающем 67 исследований и 7153 пациентов была зафиксирована объединенная чувствительность 93% и специфичность 96% [39]. Предварительны данные указывают, что пороговое значение 20,5 пг·мл обеспечивает чувствительность и специфичность 89,9% и 96,4% соответственно [88]. Однако, определение универсального порогового значения остается актуальной задачей.

Комбинированное использование изоферментов АДА и IFN- $\gamma$  может значительно улучшить диагностическую точность при туберкулезных плевритах. Однако, необходимо учитывать клинический контекст и возможные сопутствующие заболевания, влияющие на уровень этих маркеров. Дальнейшие исследования с участием больших и разных выборок необходимы для стандартизации диагностических критериев и улучшения их клинической применимости.

Для диагностики латентной туберкулезной инфекции и ТВП были созданы и лицензированы тесты на основе Т-клеток, которые определяют

высвобождение IFN- $\gamma$  в ответ на стимуляцию антигенами микобактерий. Наиболее часто применяются анализы IFN- $\gamma$  (IGRA), такие как QuantiFERON-TB Gold (QIAGEN, Германия) и T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Великобритания) [6]. Эти тесты используют специфические антигены ESAT-6 и CFP-10, отсутствующие у вакцинного штамма *M.bovis* BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий, что снижает вероятность ложноположительных реакций, связанных с вакцинацией.

Interferon Gamma Release Assay (IGRA) традиционно проводится на моноклеарных клетках периферической крови, но его использование возможно и с клетками, выделенными из плевральной жидкости. Эти тесты выявляют IFN- $\gamma$ , который выделяется CD4+ Т-лимфоцитами в ответ на антигенную стимуляцию. Например, в исследовании с участием 20 пациентов с подозрением на ТБП и 21 пациента с другими заболеваниями, чувствительность T-SPOT TB составила 90% для анализа крови и 95% для плевральной жидкости, однако специфичность была ниже – 67% для крови и 76% для плевральной жидкости. Пониженная специфичность может быть связано с ложноположительными результатами из-за латентного туберкулеза.

Преимущество IGRA-тестов заключается в их способности исключать их влияние БЦЖ вакцинации, что особенно важно в странах с высоким охватом вакцинацией. Тем не менее, низкая специфичность может затруднять интерпретацию результатов, особенно в условиях высокой эндемичности туберкулеза. Ограничением теста остается его стоимость, требующая наличие специализированного оборудования, а также возможное влияние иммунодефицитных состояний на результаты.

QuantiFERON1-TB Gold (Карнеги, Австралия) был разработан как коммерческий ELISA-тест, для диагностики латентной туберкулезной инфекции. В его основе лежит измерение высвобождения Т-лимфоцитами при стимуляции специфическими антигенами МБТ. Однако, использование теста для диагностики туберкулезного плеврита связана с рядом ограничений.

В отличие от "нестимулированного IFN- $\gamma$ ", тесты IGRA продемонстрировали низкую эффективность в диагностике туберкулезного плеврита, при этом общая чувствительность и специфичность IGRA для плевральной жидкости составили 72% и 78% соответственно [41]. Это может быть связано с тем, что Т-лимфоциты в плевральной области уже активно реагируют на присутствие микобактерии туберкулеза [71].

IGRA, изначально разработанная для выявления латентной туберкулезной инфекции, может быть полезной для диагностики туберкулезного плеврита. Однако, для этого необходимо доказать, что пациенты с латентной туберкулезной инфекцией и плевральным выпотом, вызванными другими причинами (например, онкологическими заболеваниями), демонстрирует различия в результатах IGRA между сывороткой крови и плевральной жидкостью [36]. Это предположение основано на возможности присутствия чувствительных к туберкулезу лимфоцитов в периферической крови, но отсутствие в лимфоцитах, содержащихся в плевральной жидкости. Эта гипотеза остается пока не подтвержденной. До тех пор, пока эта проблема не будет решена, использование этих тестов для диагностики туберкулезного плеврита остается ограниченным. Основным диагностическим методом в данном случае продолжает оставаться определение уровня свободного IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости, который демонстрирует более высокую точность.

Нестимулированный IFN- $\gamma$  имеет сопоставимую диагностическую точность с активностью АДА. Однако сильно различающиеся диагностические пороги среди исследований и диагностическая эффективность, зависящая от возраста, поставили под сомнение его клиническую применимость [42]. Например, у пожилых пациентов нестимулированный IFN- $\gamma$  может показывать менее выраженные диагностические различия, что снижает его универсальность.

Тем не менее, нестимулированный IFN- $\gamma$  демонстрирует более высокую

точность в диагностике ТБП по сравнению АДА [87]. Благодаря исторической надежности АДА и его широкой доступности метод остается предпочтительным, которые подтверждены многолетним опытом использования. Комбинированный подход включающий измерение нестимулированного IFN- $\gamma$ , активности АДА и уровня нестимулированного IR-10 (индуцируемого IFN- $\gamma$  белка 10 кДл) может дать некоторое преимущество. Например, в одном из исследований проведенном в районе с высокой распространенностью туберкулеза сочетание этих маркеров позволило достичь 100% положительного прогностического значения (ППЗ) для диагностики туберкулезного плеврита [107]. Этот подход требует дальнейшего изучения подтверждения его эффективности в различных популяциях и условиях.

### **Выводы по главе**

Обзор существующих диагностических методов для выявления туберкулезного плеврита (ТБП) показывает, что несмотря на значительные достижения в области молекулярной диагностики, оставшиеся проблемы требуют дальнейших исследований и усовершенствования методов. IGRA-тесты, в частности QuantiFERON1-TB Gold, продемонстрировал свою ценность в диагностике латентной туберкулезной инфекции, но их применение для диагностики ТБП остается ограниченным из-за проблем интерпретацией результатов, связанных с высоким фоновым уровнем IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости. Это указывает на необходимость поиска новых подходов для повышения чувствительности тестов, включая стандартизации концентрации моноклеарных клеток и оптимизацию методик стимулирования.

Тем не менее, нестимулированный IFN- $\gamma$  продолжает быть значимым маркером для диагностики ТБП, особенно в сочетании с другими методами, такими как анализ активности АДА.

Важным направлением будущих исследований является разработка комбинированных диагностических подходов, включающих несколько маркеров, таких как нестимулированный IFN- $\gamma$ , АДА и другие молекулярные маркеры, что позволит повысить точность диагностики и прогноз заболевания. В одном из исследований использование сочетание этих маркеров позволило достичь 100% положительного прогностического значения для диагностики ТБП, что открывает перспективы для более точных и надежных методов диагностики.

Таким образом, несмотря на свои ограничения, IGRA-тесты могут стать важным дополнением к существующим диагностическим методам в случае ТБП. В будущем требуется провести дополнительные исследования, направленные на улучшение чувствительности и специфичности этих тестов, а также разработку новых молекулярных маркеров, которые позволят значительно повысить качество диагностики и сделать её более доступной и эффективной.

Заполнение этого пробела в знаниях не только улучшит диагностику ТБП в Узбекистане, но и предоставит ценные данные для сравнения с другими регионами. Внедрение интегрированных диагностических подходов позволят улучшить клинические результаты.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### §2.1. Дизайн и этапы исследования

Работа выполнена с 2021 по 2023 гг. на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии (РСНПМЦФиП) Республики Узбекистан. Исследование носило ретро-проспективный характер и включало несколько этапов (рис. 2.1).



Рисунок 2.1.1 Дизайн исследования

На первом — ретроспективном — этапе исследования была проведена оценка чувствительности и специфичности существующих стандартных методов диагностики туберкулёзного плеврита. Особое внимание уделялось анализу эффективности бактериологических, цитологических и гистологических методов исследования плевральной жидкости, поскольку именно эти подходы обладают доказанной клинической значимостью и широким применением в практической фтизиатрии.

В ретроспективное исследование были включены истории болезни 187 пациентов с подозрением на туберкулёзный плеврит, госпитализированных в РСНПМЦФиП в период 2017–2018 гг. Окончательный диагноз устанавливался на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, данных рентгенологического обследования (рентгенография, ультразвуковое исследование и компьютерная томография грудной клетки), а также анализа плевральной жидкости. Бактериологическое исследование включало микроскопию мазка на кислотоустойчивые бактерии (КУБ), метод Xpert MTB/RIF и посев на культуре микобактерий. Дополнительно проводились цитологические и биохимические исследования плеврального экссудата, а при необходимости — гистологическая оценка плеврального биоптата. Такой комплексный подход позволил объективно оценить диагностическую ценность каждого метода и выявить их ограничения при подтверждении туберкулёзного плеврита.

На втором — проспективном — этапе исследования был проведён анализ чувствительности и специфичности активности аденозиндезаминазы (АДА) и гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) в плевральной жидкости, а также их диагностической значимости при туберкулёзном плеврите. Данное исследование позволило оценить информативность иммунобиохимических маркеров верификации ТБП в реальной клинической практике.

В исследование были включены 80 пациентов с плевритом, госпитализированных в РСНПМЦФиП и Ташкентскую городскую

клиническую больницу фтизиатрии и пульмонологии (ТГКБФиП) в период 2021–2023 гг. В зависимости от окончательного диагноза пациенты были разделены на две группы:

Основная группа — 50 пациентов с подтверждённым туберкулёзным плевритом;

Контрольная группа — 30 пациентов с нетуберкулёзным плевритом, используемая для сравнительного анализа.

Такое распределение позволило объективно сопоставить уровни АДА и IFN- $\gamma$  между группами и определить их чувствительность, специфичность и прогностическую ценность в диагностике туберкулёзного плеврита.

На заключительном этапе исследования был проведён сравнительный анализ чувствительности и специфичности активности аденозиндезаминазы (АДА) и гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) в плевральной жидкости и крови у пациентов обеих групп. Основное внимание уделялось оценке диагностической значимости этих иммунобиохимических маркеров при туберкулёзном плеврите, что позволило выявить их клиническую ценность для подтверждения диагноза и сопоставить информативность показателей в разных биологических средах.

На основе полученных данных на третьем этапе исследования был разработан алгоритм верификационного подтверждения диагноза туберкулёзного плеврита. Алгоритм построен с учётом результатов сравнительного анализа активности АДА и IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости и крови, что обеспечивает комплексную оценку иммунобиохимических маркеров. Разработанный подход представляет собой последовательность диагностических шагов, направленных на повышение точности дифференциальной диагностики туберкулёзного и нетуберкулёзного плеврита. При его создании были использованы показатели чувствительности и специфичности АДА и IFN- $\gamma$ , а также результаты статистического анализа, что позволило сформировать объективный и воспроизводимый инструмент

для клинической практики. Алгоритм может быть внедрён в стандарты диагностики плевритов, обеспечивая раннее выявление туберкулёзной этиологии и оптимизацию лечебной тактики.

На основе полученных результатов был разработан научно обоснованный персонифицированный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленный на оценку информативности и диагностической значимости различных методов при туберкулёзном плеврите. Комплекс предусматривает учёт индивидуальных клинических особенностей пациентов и позволяет выявлять ассоциативные связи между применяемыми диагностическими подходами и исходами лечения туберкулёза. Такой подход обеспечивает оптимизацию диагностики, своевременное подтверждение этиологии плеврита и повышение эффективности лечебной тактики для каждого конкретного пациента.

## **§2.2. Краткая характеристика методов исследования**

Клиническая информация была собрана из реестров больных туберкулёзом и медицинских карт стационарных пациентов, имеющих в РСНПМЦФиП. Впоследствии все данные были внесены в стандартизированные электронные формы, созданные с использованием программы EpiData (версия 3.1, Ассоциация EpiData, Оденсе, Дания). Для обеспечения корректности данных применялись методы перекрёстных таблиц и анализа отклоняющихся значений, а выявленные несоответствия устранялись путём сверки с первичными документами.

Окончательный диагноз устанавливался на основании клинической картины заболевания, результатов рентгенологических исследований (рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография грудной клетки) и анализа плевральной жидкости. Диагностический алгоритм включал бактериологическое исследование (микроскопия на микобактерии туберкулёза, метод Xpert MTB/RIF, культуральное исследование),

цитологические и биохимические анализы, а также гистологическую оценку плеврального биоптата.

Для ретроспективного анализа были собраны демографические, социально-экономические и медицинские параметры, включая возраст, пол, место жительства, сведения о курении и употреблении алкоголя, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ВИЧ, вирус гепатита С), предыдущие диагнозы туберкулёза, профиль лекарственной устойчивости, данные о проводимой терапии и её исходах, а также лабораторно-инструментальные показатели плевральной жидкости.

Результаты лечения туберкулёза классифицировались в соответствии с рекомендациями ВОЗ: успешный исход включал выздоровление и завершение курса терапии, тогда как неудачный исход включал терапевтический провал, потерю наблюдения за пациентом или смерть.

Проспективный этап исследования включал проведение опроса пациентов для выявления жалоб, сбор анамнеза, клинический осмотр, а также лабораторные исследования: микроскопия мокроты и плевральной жидкости на наличие микобактерий туберкулёза, определение наличия МБТ методом Xpert MTB/RIF, культуральное исследование мокроты и плевральной жидкости, гистологическое исследование биоптата плевры, а также определение активности аденозиндезаминазы (АДА) и уровня IFN- $\gamma$  в сыворотке крови и плевральной жидкости.

Инструментальные методы исследования включали рентгенографический метод, ультразвуковую диагностику и торакоскопию, что обеспечивало комплексную оценку состояния плевры и точность постановки диагноза.

**Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК)** проводилось с использованием мобильного рентгеновского аппарата «МобиРен-4МТ» (MTL, Россия) в прямой и боковой проекциях. Исследование выполнялось в различных положениях пациента — вертикальном и

горизонтальном — с целью определения локализации, распространённости и количественных характеристик плеврального выпота. Полученные данные также использовались для выбора оптимальной точки проведения лечебно-диагностической пункции плевральной полости.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)** плевральной области выполнялось на аппарате SonoScape S30 (Китай) в режиме реального времени с двухмерным изображением и цветным доплеровским картированием в серой шкале. Сканирование проводилось с применением линейных и выпуклых датчиков с диапазоном частот 3,5–7,5 МГц. Исследование выполнялось в вертикальном положении пациента (стоя или сидя) и в горизонтальном положении (лежа на спине, боку или животе). Ориентирами служили стандартные анатомо-топографические линии, межреберные промежутки, а также печень и селезёнка в качестве акустического окна. Процедуры выполнялись при свободном дыхании пациента и с задержкой дыхания на вдохе и выдохе.

**Компьютерная томография (КТ)** органов грудной клетки проводилась на спиральном КТ-томографе «Scenaria», 64 среза (Hitachi, Япония). Целью исследования было выявление патологических изменений в передней, средней и задней частях средостения, оценка состояния внутренних анатомических структур и элементов костно-мышечной системы грудной клетки.

Клинико-лабораторные методы исследования

Исследование плевральной жидкости включало комплексный подход:

Бактериологические методы: микроскопия на микобактерии туберкулёза, молекулярно-генетическое исследование методом Xpert MTB/RIF, культуральное посевание.

Цитологический анализ плевральной жидкости и гистологическое исследование биоптата плевры.

Определение активности АДА и уровня IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости и крови пациентов.

**Торакоскопический метод и торакоцентез** проводились по стандартной схеме. Перед вмешательством всем пациентам выполнялись УЗИ и рентгенологическое исследование плевральной области для выбора точки пункции. Операционное поле обрабатывали один раз 70%-ным спиртом, затем дважды 2%-ным спиртовым раствором йода, с использованием стерильных салфеток. Пациентов укладывали в положении сидя с прямой спиной, при этом рука с поражённой стороны располагалась на противоположном плече.

Пункцию плевральной полости выполняли в седьмом межреберье по лопаточной линии с использованием местной анестезии 0,25%-ным раствором лидокаина объёмом 60 мл. Плевроцентез осуществляли наборами Pleurocan (B/Brown). После удаления жидкости через иглу вводили полиуретановый катетер размером 2,7 × 450 мм, который фиксировали на коже монофиламентной нитью 3/0. Пациенты находились под наблюдением врача до полного удаления жидкости.

Собранная плевральная жидкость направлялась в лабораторию для цитологического и иммуноцитохимического исследования. Исследование плеврального выпота является первым шагом в диагностике нераспознанного туберкулёзного плеврита. После проведения торакоцентеза оценивали макроскопические характеристики жидкости (цвет, консистенцию). Для дифференциации трансудата и экссудата использовалась проба Ривальта, что позволяло объективно классифицировать тип плеврального выпота и выбрать дальнейшую тактику диагностики и лечения.

**Анализ физико-химических свойств** плеврального выпота включал измерение pH, уровня белка, активности глюкозы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

**Микроскопическое исследование** проводили следующим образом. Плевральную жидкость центрифугировали на аппарате СМ-6М в течение 10 минут при 1500 оборотах в минуту. Затем верхнюю жидкость удаляли, а оставшийся осадок переносили в цитоцентрифугу "ShandonCytospin 4"

(Thermo, США), где центрифугировали в течение 5 минут при 1000 оборотах в минуту. Были сформированы мазки с равномерно распределенными клетками на стекле. После высыхания часть препаратов фиксировали в 96% этаноле в течение 10 минут, окрашивали фуксином и метиленовым синим, после чего исследовали под световым микроскопом.

**Цитологическое исследование** плевральной жидкости (определение лейкоцитов, в т.ч. нейтрофилов, лимфоцитарный характер жидкости, эритроцитов, эозинофилов, мезотелия). При цитологическом исследовании использовались методики жидкостной цитологии. Полученные после плевральной пункции цитологические препараты окрашивали по Паппенгейму.

**Культуральные методы исследования микобактерий.** Выделение бактерий Mtb проводили путем посева на плотную среду (Levenstein-Jensen) и/или на жидкую среду (Middlebrook 7H9) с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson, США). Определение лекарственной устойчивости Mtb к противотуберкулезным препаратам проводили в автоматическом режиме на приборе ВАСТЕС MGIT 960 в соответствии с рекомендациями производителя, а также непрямой методом *mirid* с учетом абсолютных концентраций на плотной среде Левенштейна-Йенсена.

Экскрецию бактерий оценивали путем подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ) Mtb на плотных средах: низкая экскреция – 1-20 КОЕ, умеренная – 21-100 КОЕ, высокая - более 100 КОЕ. Цитотоксичность Mtb анализировали с использованием модели активации гибели клеток макрофагов (цитотоксический тест), основанной на трансформированной линии моноцитоподобных клеток человека THP-1, в модификации Маничевой О.А. и соавт. (2011).

**Трансторакальным методом была проведена биопсия плевры с последующим гистологическим анализом.** Для исследования плевральной

жидкости использовались специализированные средства, такие как среда для транспортировки жидкости для сбора данных Thermo Scientific Shandon Cytospin, а также цитоцентрифуга Shandon Cytospin 4 в сочетании с системой подготовки клеточных блоков Shandon Cytoblock (Thermo Fisher Scientific, США).

Полученные клеточные блоки подвергали обычному гистологическому анализу: их фиксировали в 10%-ном забуференном формалине, затем пропускали через различные спирты, заливали в парафин, разрезали на ломтики, окрашивали гематоксилин-эозином и накрывали покровным стеклом, что соответствует стандартам биопсийного материала.

Анализ и фотографирование полученных препаратов гистологического, цитологического и иммуногистохимического типов проводили с помощью светового микроскопа Olympus CX41, оснащенного цифровой камерой DP27 и программным обеспечением для обработки изображений cellSens Entry (Olympus Corporation, Япония).

Для выявления ДНК *M. tuberculosis* (МБТ) было проведено **молекулярно-генетическое исследование** с использованием автоматизированного теста Xpert MTB/Rif (GeneXpert, Cepheid, США).

Были изучены **биомаркеры плевральной жидкости**, в частности уровень аденозиндезаминазы (АДА) и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) как в плевральной жидкости, так и в крови. Для получения сыворотки крови от пациентов венозную кровь центрифугировали при 1500 g в течение 5-7 минут. Полученную сыворотку хранили при температуре 4°C не более 72 часов.

Количественное определение IFN- $\gamma$  в периферической крови и плевральной жидкости проводили с помощью иммуноферментного анализа, предоставленного **Научно-исследовательским институтом экспериментальной кардиологии Российской академии медицинских наук Российской академии медицинских наук**. В этом тесте используется метод "сэндвич", основанный на твердофазном иммуноферментном анализе с

использованием пары моноклональных антител, специфичных к различным эпитопам IFN- $\gamma$  (чувствительность тест-системы составляет 10 пг/мл). Поликлональное антитело, специфичное к IFN- $\gamma$ , сначала наносят на микропланшет, после чего образцы контролируют и добавляют в лунки, связывая любой IFN- $\gamma$  с иммобилизованным антителом.

После удаления всех несвязанных компонентов в лунки добавляли поликлональное антитело, связанное с ферментом, специфичным к IFN- $\gamma$ . После промывки, направленной на удаление оставшихся реагентов, в лунки вводили раствор субстрата, и цвет формировался в зависимости от объема IFN- $\gamma$ , присоединенного на предыдущем этапе. После остановки реакции измеряли уровень окрашивания. Затем определяли концентрацию IFN- $\gamma$ , выделяемого клетками периферической крови после 24 часов инкубации с антигенами МБТ: туберкулин PPD (St. Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток) и специфических рекомбинантных антигенов ESAT-6 и CFP-10; была рассчитана разница между индуцированной и спонтанной выработкой IFN- $\gamma$  (A). Спонтанный IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости.

В исследовании использовался набор для анализа АДА фирмы BQKITS Diagnostics (Сан-Диего, Калифорния, США), а биохимические анализы образцов плевральной жидкости проводились на анализаторе Hitachi 917 (Hitachi Ltd, Токио, Япония). Анализ АДА основан на ферментативном превращении аденозина в инозин, который затем превращается в гипоксантин с помощью пуриновой нуклеозидфосфорилазы. Далее гипоксантин преобразуется в мочевую кислоту и перекись водорода под действием ксантиноксидазы (катализирующей реакцию аденозиндезаминазы) в процессе, который необратимо протекает слева направо.

Активность фермента определяется количеством образующегося аммиака. Результаты представлены в международных единицах активности (МЕ). Активность АДА определяется как количество фермента, необходимое

для получения 1 моля аммиака в минуту в стандартных аналитических условиях. Впоследствии перекись водорода вступает в реакцию с N-этил-N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-3-метиланилином и 4-аминоантипирином в присутствии пероксидазы, что приводит к образованию хинонового красителя, который отслеживается кинетически. Поглощение на максимальной длине волны 556 нм измерялось с помощью спектрофотометра Hitachi 917. В ходе этого исследования было проанализировано 103 образца, проведено две калибровки и около 20 запусков для каждого из двух уровней контроля качества. Расчетный коэффициент вариации составил 2,1% для низкого уровня контроля и 2,2% для высокого уровня.

#### **Методы статистической обработки данных исследования.**

Результаты исследований анализировали с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23, а также Microsoft Office Excel 2023. Данные, извлеченные из медицинских карт пациентов и форм пациентов с туберкулезом, были введены в стандартные электронные записи, которые были разработаны с использованием приложения EpiData (версия 3.1 EpiData Association, Оденсе, Дания). Данные были проверены на наличие ошибок и несоответствий с помощью перекрестного табуляции и анализа экстремальных значений. Несогласия были устранены путем извлечения исходных документов.

При этом использовались различные методы математической статистики. Распределение данных оценивалось на нормальность в тесте Колмогорова-Смирнова. Поскольку все группы не имели нормального распределения, представление данных осуществлялось методами описательной статистики: выборочные средние медианные значения (Me), интерквартильный размах (25-й перцентиль – 75-й перцентиль), 95% доверительные интервалы (ДИ).

Для описания демографических и клинических характеристик пациентов использовались описательные статистики. Для сравнения

количественных переменных двух независимых выборок по определенному количественному признаку используется непараметрический статистический тест U-критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных переменных проводилось с использованием таблиц сопряженности  $2 \times 2$  по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Достоверным считали результаты, соответствующие уровню значимости (p) не более 0,05.

Коэффициенты риска (RR) как мера связи между предикторами и результатом лечения (неблагоприятный против благоприятного) рассчитывались с использованием биномиальной логарифмически-линейной регрессии и представлялись в соответствующих таблицах. Наряду с оценками параметров также рассчитывались 95% доверительные интервалы (CI) и значения p.

Пороговое значение вычислялось на основании анализа ROC-кривых.

На основании полученных данных рассчитывали основные показатели эффективности каждого метода исследования – чувствительность, специфичность, точность. Для этого учитывались истинно положительные (ИП), истинно отрицательные (ИО), ложноположительные (ЛП) и ложноотрицательные (ЛО) в отношении каждого диагноза заключения. Расчет показателей эффективности диагностики производился по рекомендованным ВОЗ формулам:

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) * 100\%$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) * 100\%$$

$$\text{Общая точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) * 100\%$$

### **§2.3. Краткая характеристика пациентов групп исследования**

В ретроспективное исследование были включены 187 пациентов с предположительным туберкулезным плевральным выпотом, госпитализированные в стационар РСНПМЦФиП за период 2017-2018 гг. у этой группы пациентов оценивали чувствительность и специфичность

существующих стандартных методов диагностики туберкулезного плеврита с помощью бактериологических, цитологических и гистологических исследований плевральной жидкости.

На проспективном этапе исследования были определены критерии включения и критерии исключения пациентов в исследование.

Критерии включения были следующие:

- возраст от 18 до 92 лет;
- подписанное информированное добровольное согласие на сбор анамнеза и проведение исследования;
- наличие результатов клинико-лабораторного исследования;

В критерии исключения вошли:

- возраст младше 18 лет;
- отсутствие информированного добровольного согласия на проведение исследования;
- отказ от участия в исследовании.

В проспективное исследование согласно критериям включения и исключения были включены 80 пациентов с плевритом, госпитализированные в стационар РСНПМЦФиП за период 2021-2023 гг.

Окончательный диагноз был установлен на основе комплексного подхода, который включал анализ клинических проявлений, рентгенологическое исследование (включая рентген грудной клетки, ультразвуковое исследование и компьютерную томографию), а также исследование образцов плевральной жидкости.

Плевральная жидкость была подвергнута различным видам анализа, включая бактериологические методы (такие как микроскопия мазка КУБ, Xpert MTB/RIF и культивирование микобактерий), а также цитологические и биохимические исследования.

Кроме того, для постановки окончательного диагноза проводилась гистологическая оценка плеврального биоптата. У этой группы пациентов

проводили оценку активности аденозиндезаминазы (АДА) и гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) и определяли их диагностическую значимость при туберкулезном плеврите.

В зависимости от окончательного диагноза пациенты проспективного этапа исследования были разделены на 2 подгруппы.

В первую – основную – подгруппу были включены 50 пациентов с туберкулезным плевритом.

Во вторую подгруппу (контроль, сравнение) были включены 30 пациентов с нетуберкулезным плевритом.

Между группами с помощью оценки клинико-лабораторного исследования сыворотки крови и ПЦР плевральной жидкости проводили сравнительный анализ результатов исследования активности аденозиндезаминазы (АДА) и гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### §3.1. Оценка чувствительности и специфичности существующих стандартных методов в диагностике туберкулезного плеврита

В ретроспективном исследовании было проанализировано 187 пациентов с предполагаемым туберкулезным плевритом (ТБП), которым проводились различные диагностические процедуры. На рисунке 3.1.1 показано долевое соотношение проведенных диагностических процедур по отношению к окончательному диагнозу у исследуемой популяции.

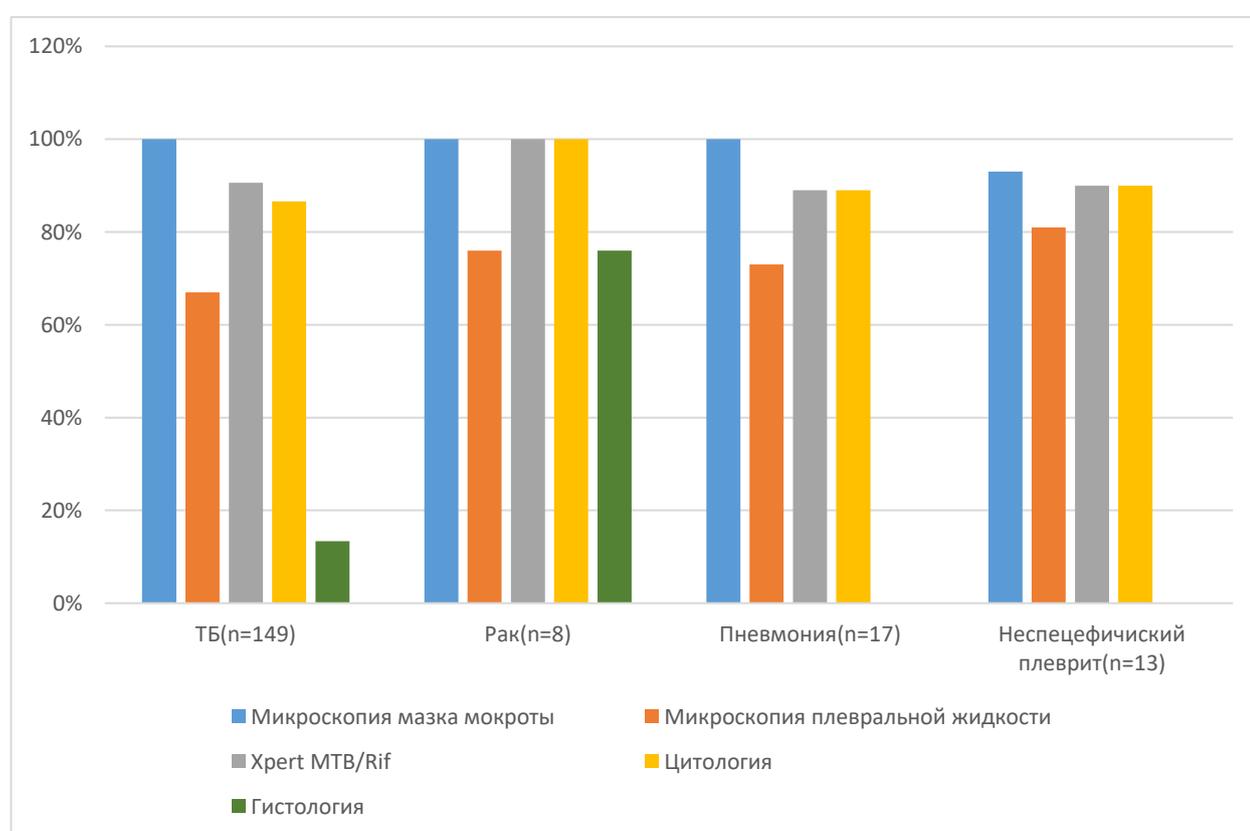


Рисунок 3.1.1 – Долевое соотношение проведенных диагностических процедур по отношению к окончательному диагнозу у исследуемой популяции

Из 187 пациентов, включённых в ретроспективный анализ, у 149 человек (79,7%) был подтверждён диагноз туберкулёзного плеврита (ТБП). У 8 пациентов (4,3%) выявлен рак, у 17 (9,1%) — пневмония, а у 13 случаев (6,9%) диагноз оставался неуточнённым. Таким образом, 38 пациентов были

исключены из окончательного анализа, который был сосредоточен на 149 пациентах с подтверждённым ТБП.

Применённые диагностические процедуры у этих пациентов включали:

Микроскопию мазка мокроты — проведена у всех 149 (100%) пациентов с ТБП;

- Метод Xpert MTB/RIF — у 135 пациентов (90,6%);
- Микроскопию мазка плевральной жидкости — у 100 пациентов (67%);
- Цитологические исследования плевральной жидкости — у 129 пациентов (86,6%);
- Гистологические исследования — у 20 пациентов (13,4%), которым была выполнена торакокопия с взятием биоптата плевры.

Среди 149 пациентов с подтверждённым ТБП 89 (59,7%) были мужчинами и 60 (40,3%) — женщинами. Средний возраст составил  $37,9 \pm 11,1$  года. Большинство пациентов — 108 человек (72,5%) — проживали в сельской местности, а 41 пациент (27,5%) — в городской местности.

Долевое распределение пациентов с ТБП по зарегистрированным сопутствующим заболеваниям представлено в таблице 3.1.1, что позволяет оценить влияние коморбидных состояний на клиническое течение и исходы заболевания.

Таблица 3.1.1 – Долевое соотношение пациентов с ТБП в разрезе зарегистрированных сопутствующих заболеваний

<b>Заболевания</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Артериальная гипертензия	49	32.88
Ишемическая болезнь сердца	25	16.77
Гепатит	3	2.01
ВИЧ	2	1.34
Другие	4	2.68

Основными зарегистрированными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия ( $n = 49, 32.88\%$ ), ишемическая болезнь сердца ( $n = 25, 16.77\%$ ), гепатит ( $n = 3, 2.01\%$ ) и ВИЧ ( $n = 2, 1.34\%$ ).

Было несколько других редких зарегистрированных сопутствующих заболеваний, которые включали лимфому ( $n = 1, 0.67\%$ ), эпилепсию ( $n = 1, 0.67\%$ ), хронический холецистит ( $n = 1, 0.67\%$ ) и пиелонефрит ( $n = 1, 0.67\%$ ). Из 149 пациентов 37 (24,83%) были потребителями табака, 9 (6,04%) пациентов были потребителями алкоголя.

Бактериологическое подтверждение ТБП было получено у 22 (14,8%) пациентов; у 20 (13,4%) пациентов был положительный результат теста Xpert MTB/RIF проведенного из мокроты и плевральной жидкости; у 6 пациентов (4%) был положительный результат микроскопии на кислотоустойчивые бациллы (КУБ): у 5 (3,4%) в плевральной жидкости и у одного (0,7%) в мокроте (табл. 3.1.2).

Данные результаты подчёркивают ограниченную чувствительность стандартных методов диагностики ТБП, в частности микроскопии мазка на кислотоустойчивые бациллы (КУБ), что обосновывает необходимость применения комбинированных диагностических подходов для повышения точности выявления заболевания. Исследование демонстрирует важность комплексного подхода к диагностике туберкулёзного плеврита, который учитывает не только лабораторно-инструментальные показатели, но и разнообразие клинических проявлений, а также сопутствующие факторы, включая возраст, пол, место проживания и наличие сопутствующих заболеваний. Такой интегрированный подход позволяет повысить информативность диагностики, снизить риск пропуска заболевания и оптимизировать тактику ведения пациентов с ТБП.

Таблица 3.1.2 – Результаты проведенных тестов и их диагностическая ценность среди пациентов с предполагаемым туберкулезным плевральным выпотом ( $n = 187$ ).

Диагностическая процедура	Всего тестов	Подтвержденный диагноз плеврального туберкулеза		Подтвержденный диагноз рака
	n	n	%	
Бактериологический анализ				-
Микроскопия мазка мокроты на наличие КУБ	186	1	0,5	-
Микроскопия плевральной жидкости на наличие КУБ	129	5	3.9	-
Микобактериальная культура плевральной жидкости	3	0	0.0	-
Xpert MTB/RIF (плевральная жидкость и/или мокрота)	170	20	11.8	-
Цитология плевральной жидкости	164	64	39,0	8
Гистология плевральной биопсии	26	16	61,5	8

Наибольший выход подтвержденных случаев ТБП был получен при гистологическом исследовании (61,5%, n = 16), за которым следовали цитологическое исследование (39,0%, n = 64) и Xpert MTB/RIF (11,8%, n = 20). У 72 (48,3%) пациентов с диагнозом ТБП бактериологические, гистологические и цитологические тесты были либо отрицательными, либо не проводились вовсе.

У большинства обследованных пациентов исход лечения был успешным (n=135, 90,6%), что чаще было отмечено среди пациентов в возрасте 40 лет и младше (91,9 %) по сравнению с группой старше 40 лет (88,9%), при этом достоверных различий в успешности лечения (сумма исходов лечения-вылечен и лечение завершено) ТБП между ними практически не было (таблица 3.1.3).

Таблица 3.1.3 – Предикторы исхода лечения у больных с диагностированным туберкулезным плевральным выпотом, поступивших на лечение в РСНПМЦПП, г. Ташкент, Узбекистан, 2017–2018 гг.

Характеристики	Общий		Успешный результат		Неудачный результат		КР	95% ДИ	Значение <i>p</i>
	n	%	n	(%)	n	(%)			
Возрастная группа									
<40 лет	86	(57,7)	79	(91,9)	7	(8.1)	1		
40 лет и старше	63	(42,3)	56	(88,9)	7	(11.1)	1.37	(0,50–3,70)	0,540
Пол									
Мужской	89	(59,7)	81	(91,0)	8	(9.0)	1		
Женский	60	(40,3)	54	(90,0)	6	(10.0)	1.11	(0,41–3,04)	0,836
Регион направления									

Характеристики	Общий		Успешный результат		Неудачный результат		КР	95% ДИ	Значение <i>p</i>
	n	%	n	(%)	n	(%)			
город Ташкент	30	(20,1)	29	(96,7)	1	(3,3)			
Ташкентская область	36	(24,2)	31	(86,1)	5	(13,9)			
Другие города	83	(55,7)	75	(90,4)	8	(9,6)			
Место жительства									
Городской	41	(27,5)	37	(90,2)	4	(9,8)	1		
Сельская местность	108	(72,5)	98	(90,7)	10	(9,3)	0,95	(0,32–2,86)	0,926
Лекарственная устойчивость									
Чувствительный/не подтвержден бактериологией	143	(96,0)	131	(91,6)	12	(8,4)	1		
Подтвержденный RR/MDR	6	(4,0)	4	(66,7)	2	(33,3)	3,97	(1,13–13,93)	<b>0,031*</b>
Курение									
Да	37	(24,8)	35	(94,6)	2	(5,4)	1,98	(0,46–8,45)	0,355
Нет	112	(75,2)	100	(89,2)	12	(10,7)	1		
Употребление алкоголя									

Характеристики	Общий		Успешный результат		Неудачный результат		КР	95% ДИ	Значение <i>p</i>
	n	%	n	(%)	n	(%)			
Да	9	(6,0)	9	(100,0)	0	(0,0)			
Нет	140	(94,0)	126	(90,0)	14	(10,0)			
ВИЧ									
Да	3	(2,0)	2	(66,7)	1	(33,3)	0,27	(0,05–1,44)	0,124
Нет	146	(98,0)	133	(91,1)	13	(8,9)			
Диабет									
Да	3	(2,0)	2	(66,7)	1	(33,3)	3,74	(0,70–20,13)	0,124
Нет	146	(98,0)	133	(91,1)	13	(8,9)			
Гепатит									
Да	5	(3,4)	3	(60,0)	2	(40,0)	4,80	(1,44–15,98)	<b>0,011*</b>
Нет	144	(96,6)	132	(91,7)	12	(8,3)	1		
Другие сопутствующие заболевания *									
Да	19	(12,8)	16	(84,2)	3	(15,8)	1,87	(0,57–6,09)	0,301
Нет	130	(87,2)	119	(91,5)	11	(8,5)	1		
Примечание: * - статистически достоверное отличие; КР - коэффициент риска, ДИ 95% - доверительный интервал, ТБП - туберкулезный плеврит. * Другие сопутствующие заболевания включали артериальную гипертензию (9), ишемическую болезнь сердца (5), лимфому (1), беременность (1), эпилепсию (1), хронический холецистит (1), хронический пиелонефрит (1). Другие города направления: Андижан, Бухара, Фергана, Джизак, Хорезм, Наманган, Навои,									

Характеристики	Общий		Успешный результат		Неудачный результат		КР	95% ДИ	Значение <i>p</i>
	n	%	n	(%)	n	(%)			
Кашкадарья, Самарканд, Сырдарья, Сурхандарьина и Республика Каракалпакстан.									

Возраст и пол так же не были достоверно связаны с риском неблагоприятного исхода лечения ТБП. У 8,7% пациентов была подтверждена резистентность как минимум к рифампицину, а наличие лекарственно-устойчивого ТБ значительно увеличивало риск неудачного исхода лечения (коэффициент риска (КР) 3,97; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,13-13,93, значение  $p = 0,031$ ). Гепатит был единственной сопутствующей патологией, достоверно связанной с риском неудачного исхода лечения (КР 4,8; 95% ДИ: 1,44-15,98, значение  $p = 0,011$ ). Среди диагностических методов – бактериологическими или гистологическими исследованиями – не было значимой связи с исходом лечения ТБП.

Нескорректированный анализ показал, что цитологическое подтверждение ТБП достоверно связано с неблагоприятным исходом противотуберкулезного лечения (КР 4,52; 95% ДИ: 1,05-19,47, значение  $P 0,043$ ). Однако был обнаружен повышенный риск неблагоприятного исхода лечения среди пациентов, чей диагноз ТБП был подтвержден только цитологически (КР 4,52; 95% ДИ: 1,05-19,47, значение  $P 0,043$ ).

В заключительном многомерном регрессионном анализе только лекарственная устойчивость оставалась значимым фактором риска для безуспешного завершения лечения ТБ (КР 3,83; 95% ДИ: 1,05-14,02, значение  $P 0,04$ ).

Резюмируя полученные результаты, можно отметить, что у большинства пациентов лечение было успешным (90,6%), что согласуется с данными,

проведенными испанскими исследователями (91,3%), но показывают более высокие тенденции по сравнению с аналогичными работами из Индии (78,1%) и Южной Кореи (88%) [74, 86, 108]. Одним из возможных объяснений высокого уровня успешности лечения, которые мы наблюдали, может быть обусловлен низкой распространенностью тяжелых сопутствующих заболеваний и коинфекции ВИЧ среди пациентов, что снижает риск неудачных терапевтических схем.

Риск неудачного исхода лечения был значительно выше у пациентов с коинфекцией гепатита и с лекарственно-устойчивым ТБ (КР 4,8; 95% ДИ: 1,44-15,98, значение P 0,011 и КР 3,97; 95% ДИ: 1,13-13,93, P значение 0,031 соответственно). Полученные результаты согласуются с данными исследованиями Китая и Южной Африки, где также отмечена связь между этими факторами и неудачами в лечении туберкулеза (P 0,010 и 0,023, соответственно) [53, 100]. Такие результаты ожидаемы, учитывая влияние заболеваний печени на метаболизм противотуберкулезных препаратов и, соответственно на эффективность лечения.

В нашем исследовании, микроскопия плевральной жидкости и мазка мокроты выявила положительные результаты на КУБ только в 3,4% и 0,7% случаев соответственно. Эти показатели относительно ниже данных предыдущих исследований в Испании, где частота положительных результатов при использовании анализа на кислотоустойчивые бактерии (КУБ) в мазках мокроты и плевральной жидкости составила 6% и 8% соответственно [115]. Низкая чувствительность микроскопии в диагностике ТБП подтверждается и другими источниками, указывающими на ограниченную информативность этого метода при данном заболевании.

Исходя из этого, наши данные подчеркивают необходимость использования более чувствительных диагностических методов, таких как молекулярные методы и гистологические исследования для повышения эффективности диагностики ТБП. Кроме того, особое влияние следует уделять

пациентам с сопутствующими заболеваниями, таких как гепатит и лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, поскольку они имеют повышенный риск неблагоприятных исходов лечения.

Среди обследованных пациентов с туберкулезным плевритом у 13,4% были получены положительные результаты теста, методом Xpert MTB/RIF на наличие микобактерий туберкулеза. Несмотря на то, что анализ Xpert MTB/RIF уже давно зарекомендовал себя как надежный диагностический тест на внелегочный туберкулез, он не был одобрен в качестве первоначального диагностического теста на туберкулез плевры. Вероятно, это можно объяснить наличием ингибиторов ПЦР в плевральной жидкости и низкой бактериальной нагрузкой [48, 127].

В нашем исследовании гистологическое подтверждение туберкулёза было получено лишь в 10,7% случаев. Примечательно, что несмотря на ограниченное количество данных в литературе о применении цитологического исследования для диагностики ТБП, у значительной части пациентов — 43,0% — диагноз был подтверждён именно цитологически. Цитологическое исследование плевральной жидкости позволяет детально оценить клеточный состав экссудата, выявлять характерные для туберкулёзной инфекции изменения, а также служит важным инструментом для дифференциальной диагностики плевритов различной этиологии. Эти данные подчёркивают значимость цитологического анализа как дополнения к бактериологическим и молекулярно-генетическим методам, повышая точность и надёжность диагностики ТБП.

Среди пациентов с подозрением на туберкулезный плеврит у 8 (4,3%) было подтверждено наличие злокачественного заболевания. Доля таких случаев в литературе варьируется от 7,3% до 55,4% [48, 112]. Различия между нашим исследованием и другими исследованиями объясняются конкретными популяциями исследования. Например, в некоторых исследованиях

отмечается, что злокачественные плевриты составляют значительную долю среди всех плевральных выпотов.

Нечастое возникновение ТБП среди общей популяции больных ТБ привело к небольшому размеру выборки, что могло помешать надежному анализу факторов, связанных с неблагоприятными результатами лечения.

Наиболее значимым является тот факт, что у пациентов не проводились измерения аденозиндезаминазы (АДА) в плевральной жидкости, одного из ключевых биомаркеров ТБП, поскольку данный тест не включён в рутинную клиническую практику в Узбекистане. АДА длительное время рассматривается как высокочувствительный и специфичный маркер для диагностики туберкулёзного плеврита. Особенно в странах с умеренным и высоким бременем туберкулёза, таких как Узбекистан, выявление повышенных уровней АДА в плевральной жидкости может служить надёжным основанием для подтверждения диагноза ТБП и обосновывать своевременное начало специфической терапии, что существенно повышает эффективность лечения и улучшает прогноз пациентов.

Таким образом, исследования ТБП в Узбекистане показали, что гистология подтверждает ТБП в 61,5% случаев, цитология – в 39%, а тест Хперт МТВ/Rif – в 11,8%. Успех лечения составил 90,6%, что сопоставимо с Испанией (91,3%) и выше, чем в Индии (78,1%) и Южной Корее (88%). Лекарственная устойчивость к рифампицину и гепатит увеличивают риск неудачи лечения. Отсутствие данных об АДА и INF- $\gamma$  ограничивают обобщение результатов. Рекомендуется внедрение дополнительных диагностических методов для повышения эффективности диагностики.

### **§3.2. Чувствительность и специфичность активности аденозиндезаминазы (АДА) и гамма-интерферона (INF- $\gamma$ ) в плевральной жидкости и их диагностическая значимость при туберкулёзном плеврите**

Туберкулёзный плеврит продолжает оставаться значимой диагностической и терапевтической проблемой, требующей использования

высокоинформативных и достоверных методов для дифференциальной диагностики с плевритами иной этиологии. В последние годы особое внимание уделяется иммунобиохимическим маркерам, таким как аденозиндезаминаза (АДА) и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), которые способны существенно повысить точность диагностики, способствовать раннему выявлению туберкулёзной этиологии плеврита и обосновывать своевременное назначение противотуберкулёзной терапии.

В период с 2021 по 2022 год в рамках проспективного исследования, проведённого Республиканским специализированным научно-практическим медицинским центром фтизиатрии и пульмонологии (РСНПМЦФиП) и Ташкентской клинической больницей фтизиатрии и пульмонологии (ТГКБФиП), были обследованы 80 пациентов с экссудативным плевритом. Средний возраст обследованных составил  $53,2 \pm 18,6$  года, диапазон варьировал от 20 до 86 лет, что отражает широкий спектр возрастных категорий пациентов, включённых в исследование.

Пациенты проспективного исследования были разделены на две группы:

- Пациенты с туберкулёзным плевритом (ТБП) —  $n = 50$ , диагноз подтверждён клинико-лабораторными данными;

- Пациенты с нетуберкулёзными плевритами —  $n = 30$ , включавшие плевриты иной этиологии (неспецифической, онкологической или аутоиммунной природы).

Половозрастная характеристика обеих подгрупп представлена в таблице 3.2.1. Критерии включения предусматривали: наличие экссудативного плеврита, получение информированного согласия на участие в исследовании, а также возможность динамического наблюдения за пациентами в процессе диагностики и лечения. Эти критерии обеспечили достоверность и сопоставимость данных между исследуемыми группами, тем самым позволило нам повысить уровень достоверности нашего исследования.

Таблица 3.2.1. Характеристика обследованных пациентов анализируемых групп

Группы	Количество обследованных пациентов	Мужчины		Женщины		Возрастной диапазон	Средний возраст
		n	%	n	%		
Туберкулезный плеврит (группа 1)	50	42	84.0	8	16.0	20-83	42,3±11,2
Нетуберкулезный плеврит (группа 2)	30	19	63.3	11	36.7	27-86	60,5±13,7

У пациентов 1-й подгруппы уровень АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови был достоверно выше, чем у пациентов 2-й подгруппы (табл. 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Активность фермента АДА в сыворотке крови и плевральной жидкости у обследованных пациентов анализируемых групп

Определяемые показатели	Группы				Р
	Группа 1		Группа 2		
	Me	Мин:мах	Me	Мин:мах	
АДА МЕ/л в плевральной жидкости	46,6	(3-69)	14,4	(4-38)	0.001
АДА МЕ/л в сыворотке крови	25,3	(0-37)	4,5	(0-19)	0.001

Средний уровень АДА в плевральной жидкости у пациентов с ТБП составил 46,6 (3-69) МЕ/л, что достоверно превышало показатели у пациентов с нетуберкулезными плевритами - 14,4 (4-38) МЕ/л ( $p=0.001$ ). Различия сохранялись и в сыворотке крови.

Так, анализ медианных величин активности АДА в сыворотке крови показал ее достоверно более высокую концентрацию среди пациентов с туберкулезным плевритом (1-группа) по сравнению пациентами с плевритами другой этиологии (2-группа). Медианное значение АДА у пациентов первой подгруппы составило – 25,3 (диапазон: 0-37) МЕ/л и у второй подгруппы оно достигло лишь 4,5 (диапазон: 0-19) МЕ/л, что было статистически значимым ( $p < 0.001$ ).

Было отмечено, что уровень АДА в плевральной жидкости у пациентов с ТБП был в среднем 3,2 раза выше, чем у пациентов с плевритами другой этиологии, а в сыворотке крови в 5,5 раза выше.

Эти различия подчёркивают высокую диагностическую значимость уровня АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови, а также результаты микробиологического исследования, для дифференциации туберкулёзного и нетуберкулёзного плевритов. Вместе с тем, для полноценного подтверждения клинической ценности данного метода необходимо учитывать дополнительные диагностические параметры, включая данные цитологического, гистологического и иммунобиохимического анализа, а также клинические признаки и сопутствующие заболевания пациента. Такой комплексный подход обеспечивает более точную и надёжную диагностику, снижая риск ошибок при постановке диагноза.

Сравнительный анализ групп пациентов в зависимости от уровня АДА в сыворотке крови, плевральной жидкости и результатов микробиологического исследования показал, что активность АДА остается стабильно высокой при наличии туберкулёзного плеврита, вне зависимости от результатов микробиологического тестирования. Например, микробиологическое

исследование подтвердило диагноз туберкулезного плеврита у 18 пациентов, в то время как у 32 пациентов тест оказался отрицательным. Несмотря на это, концентрация АДА в обеих подгруппах с ТБП была значительно выше, чем у пациентов с плевритами другой этиологии. Результаты представлены в таблице 3.2.3, где наглядно показаны различия уровней АДА в крови и плевральной жидкости, а также их связь с микробиологическими и гистологическими данными. Эти данные подтверждают важность включения показателя АДА в комплексный диагностический алгоритм, что может способствовать более точной и своевременной диагностике туберкулезного плеврита и улучшению исходов лечения.

Таблица 3.2.3 – Анализ данных групп пациентов в зависимости от концентрации АДА в сыворотке крови, плевральной жидкости, результатов микробиологического и гистологического исследования

Результат	Группы						Р
	Группа 1			Группа 2			
	подтвержденный ТБП			Нетуберкулезный плеврит			
	Микробиологическое исследование	АДА МЕ/л в плевральной жидкости	АДА МЕ/л в сыворотке крови	Микробиологическое исследование	АДА МЕ/л в плевральной жидкости	АДА МЕ/л в сыворотке крови	
n	Me	Me	n	Me	Me		
положительный	18	45.05	25.16	0	-	-	0.001
отрицательный	32	47.59	25.43	30	14.46	4.56	

Оценка диагностической значимости уровня АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови показал следующие результаты:

- Истинно положительные результаты: 47 случаев при анализе плевральной жидкости и 41 случаев при исследовании сыворотки крови (табл. 3.2.4, рис. 3.2.1 и 3.2.2).

- Истинно отрицательные результаты: в 28 случаях при диагностике АДА в сыворотке крови и в 27 случаях при диагностике АДА в плевральной жидкости.

- Ложноотрицательные результаты составили 3 случая для плевральной жидкости и 9 случаев при исследовании АДА крови.

Таблица 3.2.4. Исследование диагностической ценности уровня АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови для ТБП

Показатели диагностической ценности определения АДА	Показатели АДА в жидкости плевры МЕ/л	АДА в сыворотке крови МЕ/л
Пороговый результат показателя, МЕ/л	30,0	20,0
Истинно положительные результаты число	47	41
Ложноположительные результаты число	3	2
Истинные отрицательные результаты число	27	28
Ложноотрицательные результаты число	3	9
Чувствительность %	94	82
Специфичность %	90	100

Для оценки диагностической точности уровня АДА были рассчитаны чувствительность, специфичность и общая точность метода, а также построены ROC-кривые.

Число ложноположительных результатов было на уровне 2 и 3 при исследовании АДА крови и плевральной жидкости соответственно.

Полученные данные отражают высокую специфичность метода, особенно при анализе плевральной жидкости.

Чувствительность метода диагностики АДА в плевральной жидкости составила  $= 47 / 47 + 3 * 100\% = 94\%$

Специфичность метода диагностики АДА в плевральной жидкости составила  $= 27 / 27 + 3 * 100\% = 90\%$

Общая точность метода диагностики АДА в плевральной жидкости составила  $= (47+27) / (47+27+3+3) * 100\% = 74 / 80 * 100 = 92.5\%$

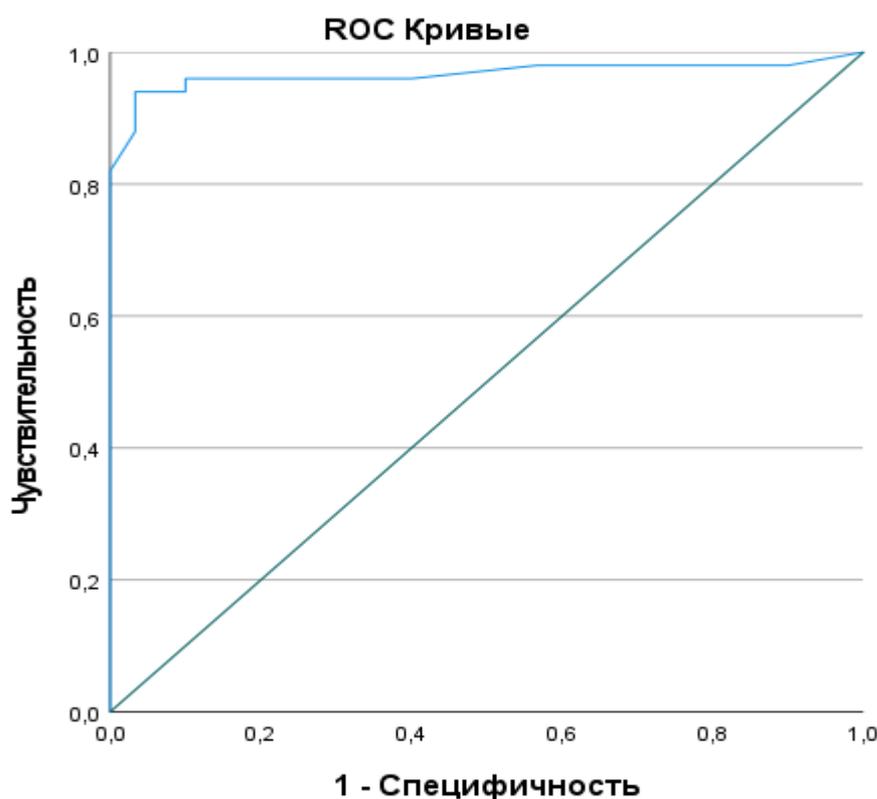


Рисунок 3.2.1 - ROC кривая для АДА в плевральной жидкости (AUC составила 0,966)

Диагностическое критическое значение АДА в плевральной жидкости было определено на уровне 30,0 МЕ/л, при этом чувствительность теста составила 94%, а специфичность — 90%.

Построенная ROC-кривая (рис. 3.2.1) демонстрирует высокий диагностический потенциал метода, а площадь под кривой (AUC) равна 0,966, что подтверждает превосходящую точность АДА как маркера туберкулёзного плеврита и обосновывает его использование в клинической практике для дифференциальной диагностики плевритов различной этиологии.

Чувствительность, специфичность и точность диагностики АДА в сыворотке крови выглядит следующим образом:

Чувствительность метода диагностики АДА в сыворотке крови составила  $= 41 / 41 + 9 * 100\% = 82\%$

Специфичность метода диагностики АДА в сыворотке крови составила  $= 28 / 28 + 2 * 100\% = 93.3\%$

Общая точность метода диагностики АДА в сыворотке крови составила  $= (41+28) / (41+28+9+2) * 100\% = 69 / 80 * 100 = 86.25\%$

Таким образом, определение АДА в сыворотке крови обладает высокой чувствительностью, специфичностью и точностью, что делает его ценным маркером для дифференциальной диагностики туберкулёзного и нетуберкулёзного плеврита.

Диагностическое критическое значение АДА в сыворотке крови было определено на уровне 20,0 МЕ/л, при этом чувствительность метода составила 82%, а специфичность — 100%.

Построенная ROC-кривая для данного показателя (рис. 3.2.2) имела  $AUC = 0,892$ , что подтверждает высокую диагностическую точность АДА в сыворотке крови и его ценность как дополнительного маркера при дифференциальной диагностике туберкулёзного и нетуберкулёзного плеврита.

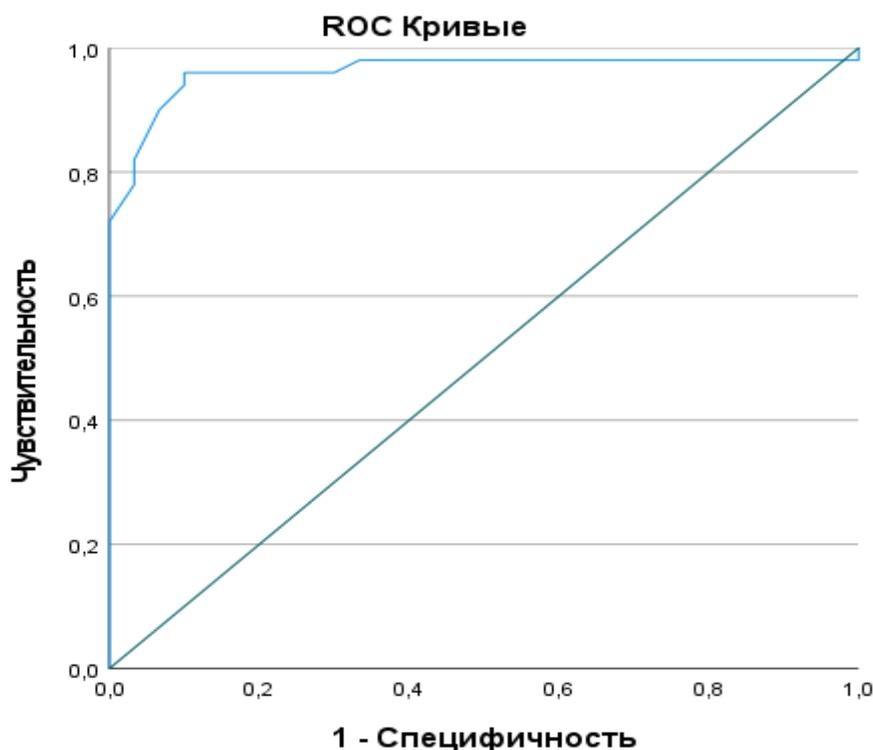


Рисунок 3.2.2 - ROC кривая для АДА в сыворотке крови (AUC составила 0,892)

Анализ результатов определения IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости показал значительно более высокую концентрацию у пациентов с туберкулёзным плевритом — медиана составила 314,04 пг/мл (диапазон: 176–601), по сравнению с пациентами с плевритами другой этиологии, у которых медиана равнялась 39,73 пг/мл (диапазон: 5–88) (табл. 3.2.5).

Эти данные подтверждают высокую диагностическую информативность IFN- $\gamma$  как маркера туберкулёзного плеврита и его ценность для дифференциальной диагностики плевритов различной этиологии.

Эти данные подтверждают высокую диагностическую значимость IFN- $\gamma$  как дополнительного маркера для выявления туберкулёзного плеврита, особенно в сложных или сомнительных случаях, что способствует более точной и своевременной постановке диагноза и, соответственно, оптимизации лечебной тактики.

Таблица 3.2.5 – Активность IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости у обследованных пациентов анализируемых групп

Определяемые показатели	Группы				P
	Группа 1		Группа 2		
	Me	Мин:мах	Me	Мин:мах	
IFN- $\gamma$ пг/л в плевральной жидкости	314.04	(176:601)	39.73	(5:88)	0.001

Диагностическая значимость IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости проявляется в том, что его уровень у пациентов с туберкулёзным плевритом (1-я группа) был достоверно выше, чем у пациентов с плевритами другой этиологии (2-я группа). Разница между группами составила 7,9, что подчёркивает высокую диагностическую ценность данного биомаркера для идентификации ТБП и подтверждает его роль в обеспечении более точной и своевременной диагностики этого заболевания.

Анализ данных групп пациентов в зависимости от уровня IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости и результатов микробиологического исследования показал высокую стабильность и воспроизводимость диагностической надёжности данного биомаркера (табл. 3.2.6). Эти результаты подтверждают, что IFN- $\gamma$  сохраняет свою информативность вне зависимости от variability микробиологических показателей, что делает его ценным и надёжным инструментом для точной диагностики туберкулёзного плеврита.

Кроме того, высокая стабильность показателя подчёркивает его практическую значимость в клинической работе: использование IFN- $\gamma$  может способствовать раннему выявлению заболевания, улучшению дифференциальной диагностики и своевременному назначению адекватной

терапии, что в конечном итоге повышает эффективность лечения и улучшает прогноз пациентов.

Таблица 3.2.6 – Анализ данных подгрупп пациентов в зависимости от концентрации IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости, результатов микробиологического и гистологического исследования

Результат	Группы				P
	Группа 1 подтвержденный ТБП		Группа 2 Нетуберкулезный плеврит		
	Микробиологическое исследование	IFN- $\gamma$	Микробиологическое исследование	IFN- $\gamma$	
	n	Me	n	Me	
положительный	18	308.77	0	-	0.001
отрицательный	32	317.0	30	39.73	

Показатель IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости у пациентов 1-й группы оставался стабильно высоким независимо от результатов микробиологического исследования, по сравнению со 2-й группой. Это свидетельствует о высокой надежности и воспроизводимости данного маркера для диагностики туберкулезного плеврита и подтверждает его ценность как дополнительного, информативного инструмента для дифференциальной диагностики плевритов различной этиологии.

Исследование диагностической ценности уровня IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости показал наличие истинно положительных результатов в 42 случаях (84%) (табл. 3.2.7 и рис. 3.2.3). Данные результаты подтверждают, что

использование IFN- $\gamma$  может быть особенно полезным в клинической практике, когда стандартные микробиологические методы дают сомнительные или отрицательные результаты. Стабильность и информативность показателя подчеркивают его роль как ключевого дополнительного инструмента для ранней диагностики, дифференциального анализа и принятия обоснованных решений по ведению пациентов.

Такой подход способствует повышению точности диагностики, своевременному началу терапии и улучшению прогнозов лечения, что имеет важное значение для оптимизации клинической помощи пациентам с туберкулёзным плевритом.

Таблица 3.2.7. Исследование диагностической ценности уровня IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости для ТБП

Показатели диагностической ценности определения IFN- $\gamma$	Показатели IFN- $\gamma$ в плевральной жидкости пг/л
Пороговый результат показателя, пг/л	250.0
Истинно положительные результаты число	42
Ложноположительные результаты число	1
Истинные отрицательные результаты число	29
Ложноотрицательные результаты число	8
Чувствительность %	84%
Специфичность %	96.7%

Истинно отрицательные результаты были выявлены в 29 случаях. Ложноположительный результат отмечен только в 1 случае.

Чувствительность метода диагностики IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости составила  $= 42 / 42 + 8 * 100\% = 84\%$

Специфичность метода диагностики IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости составила  $= 29 / 29 + 1 * 100\% = 96.7\%$

Общая точность метода диагностики IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости составила  $= (42+29) / (42+29+1+8) * 100\% = 79 / 80 * 100 = 88.75\%$

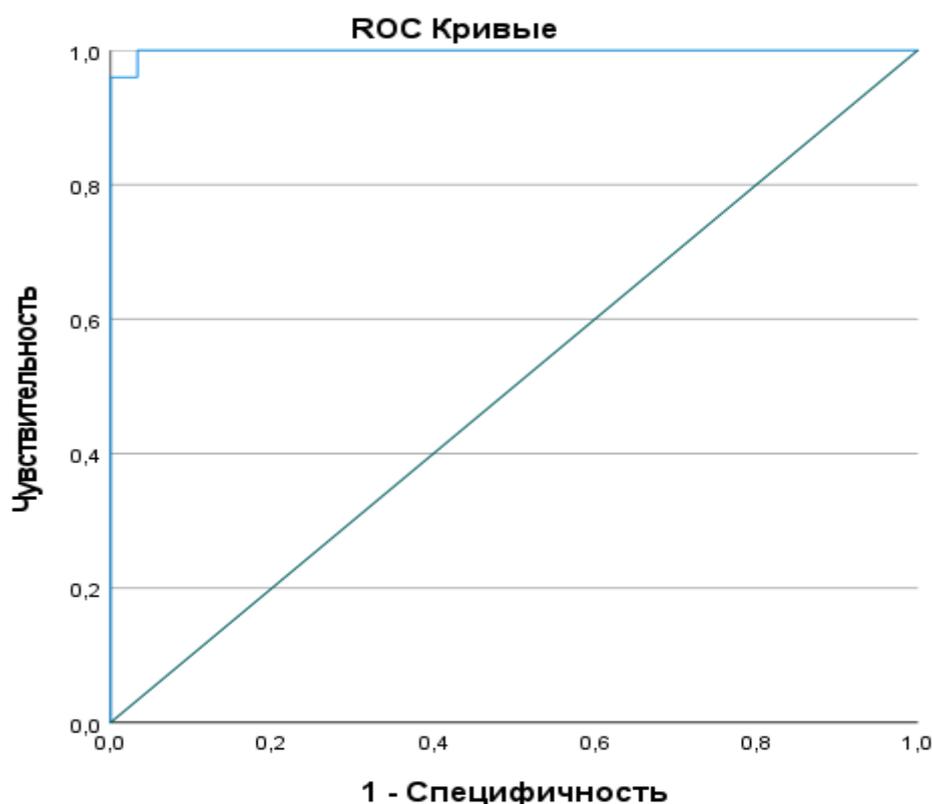


Рисунок 3.2.3 - ROC кривая для IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости (AUC составила 0,959)

ROC-кривая для IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости показала площадь под кривой (AUC) 0,959 (рис. 3.2.3), что свидетельствует о почти идеальной диагностической точности. Критическое диагностическое значение составило 250.0 пг/л, при котором достигалась чувствительность 84% и специфичности 96.7%. Линейный регрессионный анализ показал очень тесную взаимозависимость концентрации АДА в крови и плевральной жидкости на уровне  $R=0.8676$  (рис. 3.2.4).

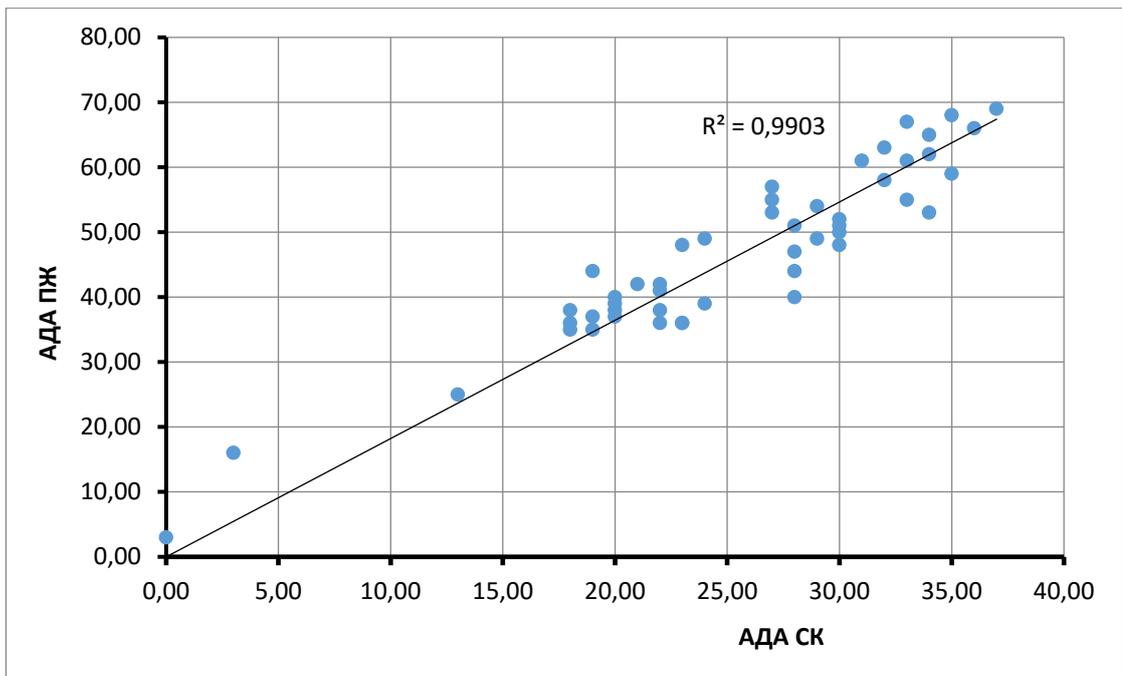


Рисунок 3.2.4 - Линейный регрессионный анализ зависимости АДА ПЖ и АДА СК

Оба анализируемых показателя имеют среднюю связь с IFN- $\gamma$  ПЖ (рис. 3.2.5 и 3.2.6).

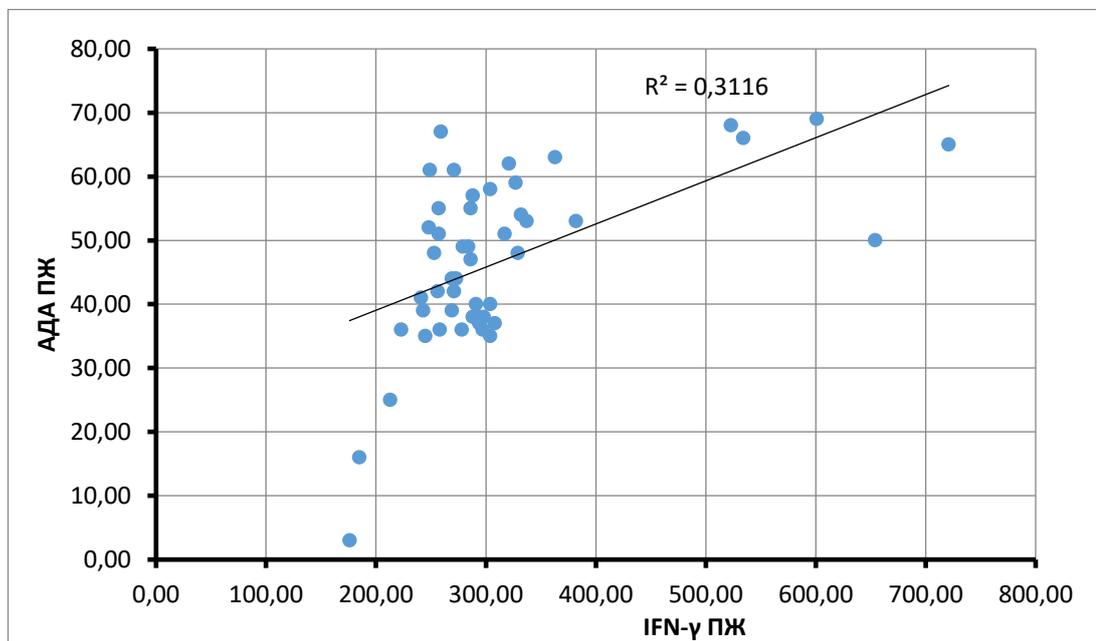


Рисунок 3.2.5 - Линейный регрессионный анализ зависимости АДА ПЖ и IFN- $\gamma$  ПЖ

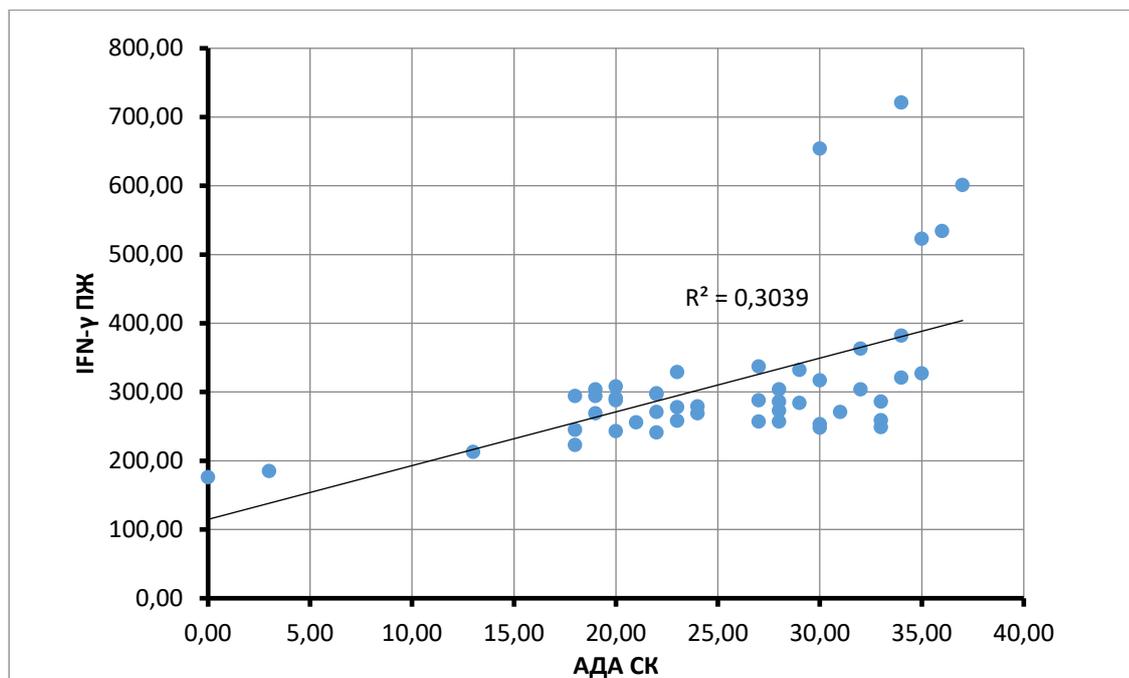


Рисунок 3.2.6 - Линейный регрессионный анализ зависимости АДА СК и IFN-γ ПЖ

При анализе диагностической значимости ранее нами были рассмотрены чувствительность и специфичность активности АДА и IFN-γ в плевральной жидкости и сыворотке крови при туберкулезном плеврите. Были приведены доказательства высокой диагностической ценности этих маркеров, подкреплённые расчётами ROC-анализов и статистическими характеристиками. Для дополнения полученных данных в продолжении этого раздела проводится анализ взаимосвязей между ключевыми маркерами, включая линейную регрессию, а также обсуждаются особенности пороговых значений и их отличие от международных исследований.

Последовательно представлен регрессионный анализ взаимосвязей маркеров в рисунках 3.2.4-3.2.6.

Линейный регрессионный анализ продемонстрировал среднюю коррекционную связь между активностью АДА в плевральной полости, сыворотке крови и уровнем IFN-γ в плевральной жидкости (Рисунки 3.2.4-3.2.6). Коэффициенты корреляции составили 0,56 и 0,49 для связи АДА в плевральной жидкости и IFN-γ, а также АДА сыворотки крови и IFN-γ

плевральной жидкости соответственно ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает потенциальную синергетическую диагностическую ценность данных маркеров.

Уникальность проведенного исследования заключается в том, что оно является первым в Республике Узбекистан, в котором оценивалась диагностическая значимость активности АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови с целью дифференциальной диагностики ТБП. Полученные результаты показывают, что в основном повышение общей активности АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови происходит за счет изоферментной формы АДА2. Подобное явление наблюдалось и другими исследователями. Это подчеркивает важность данного маркера для клинической практики. Эти выводы согласуются с данными аналогичных исследований, проведенных в других странах, и могут открыть новые горизонты для улучшения диагностики и лечения ТБП.

Диагностическая ценность маркеров заключается в том, что тест на общую активность АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови обладает высокой чувствительностью (94% и 82% соответственно) и специфичностью (90% и 100% соответственно).

Пороговое значение (cut-off) были установлены на уровне 30,0 МЕ/л для АДА в плевральной жидкости и 20,0 МЕ/л для АДА в сыворотке крови. Критический уровень IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости составил 250,0 пг/л, что сопоставимо с международными данными, где пороговые значения IFN- $\gamma$  варьируют от 120 до 2400 пг/л.

По данным исследований из европейских стран, пороговые значения АДА для диагностики туберкулезного плеврита колеблются от 41 до 70 МЕ/л, а чувствительность теста составляет от 79 до 100 % [38].

Еще большие колебания, пороговых значений IFN- $\gamma$  (от 120 до 2400 пг/л) связан с использованием различных наборов реагентов и методов анализа (иммуноферментного и радиоиммуноферментного) [16, 64]. В нашем

исследовании, как отмечено ранее критический (пороговый) уровень INF- $\gamma$  в плевральной жидкости составил 250.0 пг/л. Это подтверждает необходимость стандартизации методик для более точного сопоставления результатов.

Таким образом, причины различий и ограничения исследования можно объяснить следующими факторами:

- использование различных наборов реагентов и методов анализа, что влияет на пороговые значения;
- эпидемиологические особенности популяции Узбекистана, включая высокий уровень заболеваемости туберкулезом;
- возможное влияние вариабельности методов отбора и хранения образцов, что требует дополнительных стандартизаций.

Практическая значимость и выводы исследования подчеркивают высокую диагностическую ценность АДА и INF- $\gamma$  для выявления туберкулезного плеврита, однако для их внедрения в рутинную практику необходимы дальнейшие исследования, направленные на стандартизацию методик и учет региональных особенностей.

### **§3.3. Сопоставление диагностической значимости параметра АДА и INF- $\gamma$ по оценкам их активности в сыворотке крови и плевральной жидкости**

Оптимизация диагностики туберкулезного плеврита требует анализа не только клинической, но и экономической эффективности используемых методов. Наши исследования подтвердили, что определение активности АДА и INF- $\gamma$  в плевральной жидкости является перспективным направлением. Эти методы просты в применении и не требуют использования дорогостоящего оборудования или реагентов. Более того, результат может быть получен всего за 2 часа. Такая оперативность особенно важна для своевременного начала лечения минимизируя риск прогрессирования заболевания.

Результаты показывают, что методы определения активности АДА (в плевральной жидкости и сыворотке крови) и INF-γ (в плевральной жидкости) могут быть внедрены в практическую медицину, включая отдаленные районы в качестве стандарта диагностики ТБП. Преимущество этих методов заключается в их высокой чувствительности и специфичности, что делает их предпочтительными в сравнении бактериологическими или гистологическими исследованиями, требующими более сложного оборудования и длительного времени выполнения.

Их простота и оперативность особенно важны в условиях ограниченного доступа к сложным лабораторным технологиям.

Анализ данных проспективного этапа исследования показал, что успешное лечение ТБП наблюдалось у 91 % пациентов, наибольшая частота успешного исхода отмечена у лиц в возрасте 40 лет и моложе (90,9 %), что в несколько раз выше, чем у более старшей группы (89,2 %). Однако статистических значимых различий возрастными группами не выявлено. Гендерный анализ также не показал зависимости исхода лечения от пола пациентов, 90,4% и 87,5% среди мужчин и женщин, соответственно (табл. 3.3.1).

Таблица 3.3.1. Предикторы исхода лечения пациентов с туберкулезным плевритом, поступивших на лечение в РСНПМЦФиП, 2021 - 2022 гг.

Характеристики	Общий показатель		Успешное лечение		Безуспешное лечение		КР	95% ДИ	Р значения
	п	%	п	(%)	п	(%)			
<b>Возрастная группа</b>									
<40 лет	22	(44.0)	20	(90.9)	2	(9.1)	1		
40 лет и старше	28	(56.0)	25	(89.2)	3	(10.8)	1.37	(0.50–3.70)	0.540
<b>Пол</b>									

Характеристики	Общий показатель		Успешное лечение		Безуспешное лечение		КР	95% ДИ	Р значения
	n	%	n	(%)	n	(%)			
мужской	42	(84.0)	38	(90.4)	4	(9.6)	1		
женский	8	(16.0)	7	(87.5)	1	(2.5)	1.11	(0.41–3.04)	0.836
<b>Лекарственная устойчивость</b>									
Чувствительность / не подтверждена	44	(88.0)	40	(90.9)	4	(9.1)	1		
Подтвержденный RR/MDR	6	(12.0)	4	(66.7)	2	(33.3)	3.97	(1.13-13.93)	0.031
<b>Гепатит</b>									
Да	5	(10.0)	3	(60.0)	2	(40.0)	4.8	(1.44-15.98)	0.011
Нет	45	(90.0)	41	(91.1)	4	(8.9)	1		
<b>Бактериологически подтвержденный туберкулез</b>									
Да	10	(20.0)	9	(90.0)	1	(10.0)	0.96	(0.23–4.01)	0.958
Нет	40	(80.0)	37	(92.5)	3	(7.5)	1		
<b>Цитологически подтвержденный туберкулез</b>									
да	31	(62.0)	29	(93.5)	2	(6.5)	1		

Характеристики	Общий показатель		Успешное лечение		Безуспешное лечение		КР	95% ДИ	Р значения
	n	%	n	(%)	n	(%)			
нет	19	(38.0)	16	(84.2)	3	(15.8)	<b>4.52</b>	<b>(1.05-19.47)</b>	<b>0.043</b>
<b>Гистологически подтвержденный туберкулез</b>									
Да	28	(56.0)	24	(85.7)	4	(14.3)	1		
нет	22	(44.0)	20	(90.9)	2	(9.1)	0.44	(0.14–1.42)	0.169
Примечание: КР - коэффициент риска, ДИ - доверительный интервал.									

Лекарственная устойчивость, выявленная у 8,7 % пациентов, значительно повышала риск неудачи лечения (КР 3,97; 95% ДИ: 1,13-13,93,  $p=0,031$ ). Среди коморбидных состояний гепатит оказался наиболее значимым предиктором неблагоприятного исхода лечения (КР 4,8; 95% ДИ: 1,44-15,98,  $p=0,011$ ). Это подчеркивает важность комплексного подхода к лечению пациентов с ТБП.

Сравнение различных методов диагностики показало, что подтверждение диагноза с помощью цитологии ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов (КР 4,52; 95% ДИ: 1.05-19,47,  $P=0,043$ ). В тоже время бактериологические и гистологические методы не продемонстрировали значительной зависимости от результатов лечения. Эти данные подчеркивают важность уточнения показаний для применения цитологии и её комбинирования с другими диагностическими подходами.

### **§3.4. Алгоритм верификационного подтверждения туберкулезного плеврита**

Оказание высококачественной противотуберкулезной помощи в Узбекистане, организовано по многоуровневой системе здравоохранения, что позволяет эффективно диагностировать и лечить различные формы туберкулеза, включая туберкулезный плеврит. Основной задачей верификации туберкулезного плеврита является подтверждение диагноза на разных этапах лечения, начиная с первичной диагностики и заканчивая специализированной терапией на более высоких уровнях медицинской помощи.

На первичном уровне в Узбекистане пациенты с подозрением на туберкулез могут обратиться в поликлиники, где им проводится первичные обследования. Для выявления туберкулезного плеврита могут использоваться рентгенологические методы и микроскопические исследования. Если результаты обследования указывают на вероятность туберкулезного плеврита, пациент направляется на второй уровень – центры фтизиатрии и пульмонологии, где проводится более углубленная диагностика, включая анализы мокроты, рентгенографию и специализированные тесты, такие как анализ Xpert MTB/Rif.

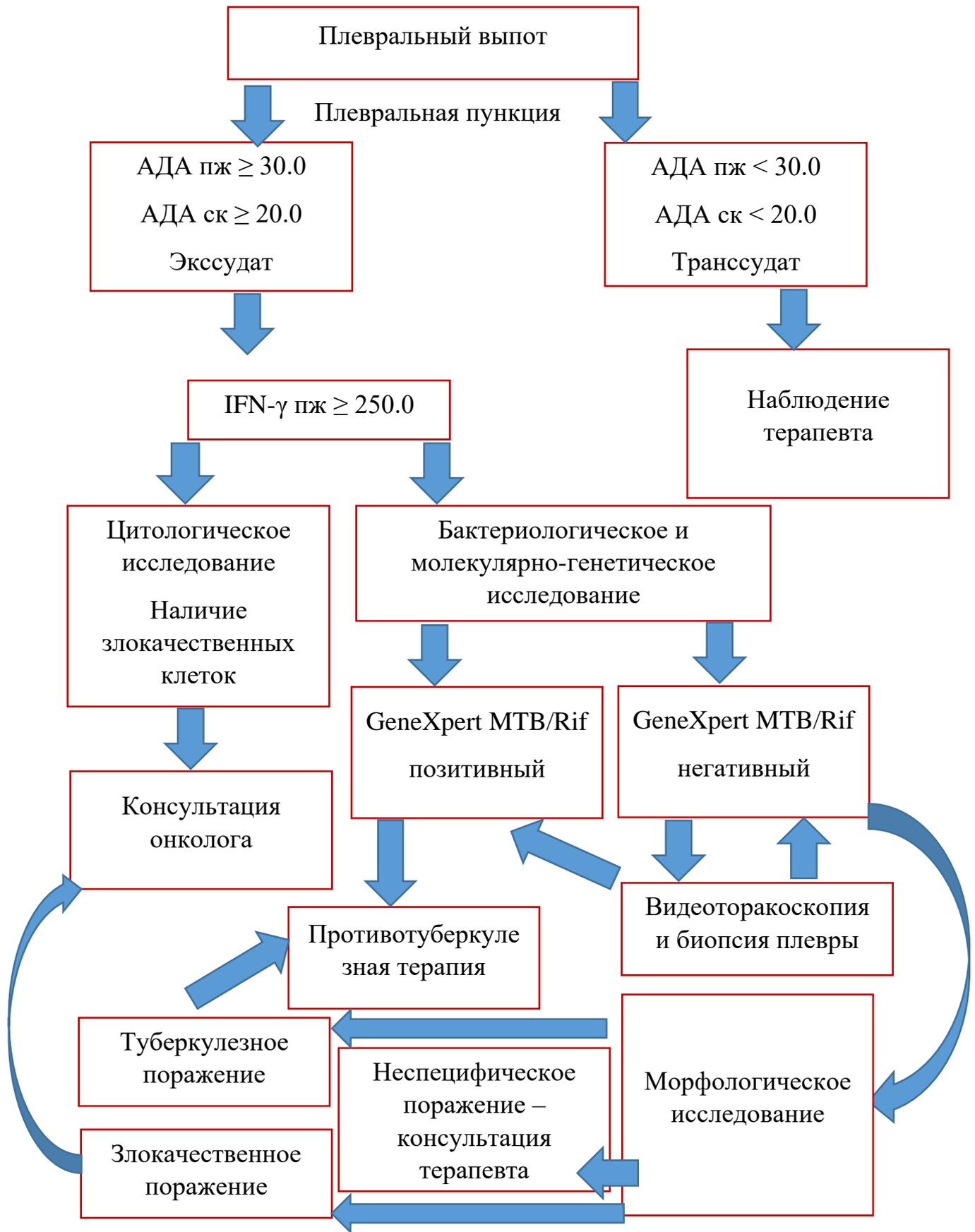
Для окончательной верификации диагноза, а также в случае возникновения необходимости в дополнительном обследовании, пациенты направляются на третий и четвертый уровни медицинской помощи. В третьем уровне, кроме принятых стандартных тестов проводится более сложные лабораторные исследования, включая посев культуры на МБТ и тесты с индикатором роста микобактерий (MGIT). При подтверждении диагноза туберкулезного плеврита, пациенты могут быть направлены на стационарное лечение.

Туберкулезный плеврит как сложная форма заболевания требует применения диагностических методов с высокой чувствительностью и

специфичностью. В настоящее время в Узбекистане активно используются методы определения активности АДА и INF- $\gamma$ . Эти биомаркеры помогают подтвердить наличие плеврального воспаления, однако они не всегда позволяют точно установить этиологический агент. Следовательно, использование этих тестов является дополнением к основным диагностическим методам и позволяют ускорить процесс диагностики. Положительный результат АДА может быть получен в течении несколько часов, что является важным преимуществом в условиях ограниченного времени.

На всех этапах диагностики и лечения в Узбекистане строго соблюдаются национальные протоколы, основанные на рекомендациях ВОЗ. Это позволяет обеспечить высокое качество и стандартизацию медицинской помощи при туберкулезе, включая туберкулезный плеврит. Для достижения максимальной точности диагностики и минимизации вероятности ошибочного диагноза ТП необходимо применять мультидисциплинарный подход, который включает тесное сотрудничество специалистов различных областей медицины. Пациенты с сопутствующими инфекциями или заболеваниями, а также с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, требует более тщательного наблюдения для успешного завершения лечения. В настоящее время определение активности АДА и уровня INF- $\gamma$  демонстрирует высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с методами Xpert MTB/Rif, морфологическими и микробиологическими исследованиями. Однако ни один из методов, использующих кровь, плевральную жидкость или биопсионный материал, не обеспечивает 100%-ной чувствительности при диагностике туберкулезного плеврита. Это подчеркивает необходимость применения комплексного подхода и дальнейших исследований для улучшения диагностики и лечения данного заболевания.

Поэтому для более точной диагностики предпочтительнее использование комплексного подхода, сочетающего различные методы диагностики. На основе анализа ретроспективных и проспективных данных был разработан диагностический алгоритм, позволяющий оптимизировать диагностику и дифференциальную диагностику туберкулезного плеврита у пациентов (рис. 8). Этот алгоритм включает в себя последовательность диагностических процедур, которые позволяют исключить другие заболевания и точно подтвердить диагноз туберкулезного плеврита.



**Рисунок 3.4.1. Алгоритм диагностики ТБП**

Пациенты, включённые в настоящее исследование, были отобраны в специализированных противотуберкулёзных клиниках, где они на предшествующих этапах обследования уже прошли комплекс диагностических мероприятий на первом и втором уровнях системы здравоохранения с целью исключения заболеваний иной, нетуберкулёзной этиологии. Такой поэтапный отбор обеспечил репрезентативность выборки и позволил сосредоточить анализ на клинически сложных и диагностически значимых случаях плевральных выпотов.

Следует отметить, что туберкулёзные и злокачественные плевральные выпоты нередко характеризуются выраженным клинико-лабораторным сходством, в частности по таким показателям, как клеточный состав плевральной жидкости, преобладание лимфоцитов и повышенное содержание белка. Это обстоятельство существенно затрудняет проведение дифференциальной диагностики и повышает риск диагностических ошибок на ранних этапах обследования. В условиях отсутствия своевременной и достоверной верификации диагноза возрастает вероятность назначения неадекватного лечения, что может привести к прогрессированию заболевания, ухудшению прогноза и неоправданному применению противотуберкулёзной или, напротив, онкологической терапии.

В этой связи особую значимость приобретает внедрение быстрых, чувствительных и надёжных диагностических методов, позволяющих в кратчайшие сроки дифференцировать туберкулёзный плеврит от плевритов иной этиологии. Это особенно актуально для регионов с высокой распространённостью туберкулёза, включая Республику Узбекистан, где своевременная постановка диагноза играет ключевую роль не только в выборе оптимальной тактики лечения конкретного пациента, но и в профилактике дальнейшего распространения инфекции на популяционном уровне.

## **Выводы по главе**

В данной главе представлен комплексный анализ результатов исследования, посвящённого диагностике и лечению туберкулёзного плеврита (ТБП), что позволило всесторонне оценить эффективность применяемых клиничко-лабораторных и инструментальных методов, а также выявить ключевые факторы, влияющие на исходы лечения. Полученные данные подтверждают, что диагностика ТБП остаётся сложной клинической задачей, требующей интеграции нескольких диагностических подходов.

Установлено, что наибольшее количество подтверждённых случаев ТБП было получено при использовании гистологического, цитологического исследований и молекулярно-генетического метода Xpert MTB/RIF. Вместе с тем выявлено, что практически у половины пациентов стандартные бактериологические, гистологические и цитологические методы либо давали отрицательные результаты, либо не были выполнены, что подчёркивает ограниченную чувствительность традиционных диагностических подходов и необходимость внедрения дополнительных биомаркеров в клиническую практику.

Анализ исходов лечения показал, что у большинства пациентов (90,6%) лечение завершилось успешно, при этом возрастной фактор (до и старше 40 лет) не оказывал статистически значимого влияния на результаты терапии. Однако было выявлено достоверное повышение риска неблагоприятного исхода лечения у пациентов с коинфекцией вирусных гепатитов и лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза. Особое клиническое значение имеет установленная связь цитологического подтверждения ТБП с неблагоприятным исходом лечения: наибольший риск неудачи отмечался у пациентов, у которых диагноз был подтверждён исключительно цитологическим методом, без микробиологической или гистологической верификации.

Результаты многомерного регрессионного анализа показали, что единственным независимым и статистически значимым фактором риска безуспешного завершения лечения являлась лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*. При этом микроскопия мазка мокроты и плевральной жидкости характеризовалась крайне низкой диагностической эффективностью (положительные результаты в 0,7% и 3,4% случаев соответственно). В то же время Xpert MTB/RIF позволил выявить МБТ в 13,4% случаев, а гистологическое исследование обеспечило подтверждение диагноза в 10,7% случаев. Наибольшая доля подтверждений ТБП (43,0%) была получена при цитологическом исследовании плевральной жидкости, что подчёркивает его значимость, но одновременно указывает на необходимость осторожной интерпретации результатов.

Особое внимание в главе уделено оценке диагностической ценности иммунологических биомаркеров. Анализ чувствительности и специфичности активности аденозиндезаминазы (АДА) и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) продемонстрировал их высокую информативность. Уровень АДА в плевральной жидкости у пациентов с ТБП превышал показатели контрольной группы в 3,2 раза, а в сыворотке крови — в 5,5 раза. Концентрация IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости была выше в 7,9 раза, что подтверждает его ведущую роль в иммунопатогенезе заболевания. Установлены оптимальные диагностические пороговые значения: для АДА в сыворотке крови — 20,0 МЕ/л (чувствительность 82%, специфичность 100%), в плевральной жидкости — 30,0 МЕ/л (чувствительность 94%, специфичность 90%); для IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости — 250,0 пг/л (чувствительность 84%, специфичность 96,7%).

Результаты проспективного этапа исследования подтвердили высокую эффективность лечения у большинства пациентов (91%), при отсутствии значимых различий по возрастным группам. Вместе с тем гепатит был единственным коморбидным состоянием, достоверно ассоциированным с

риском неудачи лечения. Подтверждён повышенный риск неблагоприятного исхода у пациентов с исключительно цитологическим подтверждением диагноза, что подчёркивает необходимость более глубокой этиологической верификации ТБП.

На основании совокупности полученных данных был разработан алгоритм верификационного подтверждения туберкулёзного плеврита, основанный на использовании пороговых значений АДА в плевральной жидкости и сыворотке крови, а также IFN- $\gamma$  в плевральной жидкости. Предложенный алгоритм позволяет повысить точность дифференциальной диагностики, обеспечить своевременное начало этиотропного лечения и, тем самым, улучшить клинические исходы у пациентов с туберкулёзным плевритом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование было ориентировано на совершенствование и научное обоснование диагностических подходов к выявлению туберкулёзного плеврита (ТБП) путём комплексной интеграции современных иммунологических маркеров — активности аденозиндезаминазы (АДА) и гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) — с традиционными клинико-лабораторными, инструментальными и морфологическими методами исследования. Полученные в ходе работы результаты не только подтвердили высокую диагностическую значимость указанных биомаркеров, но и наглядно продемонстрировали их практическую эффективность и воспроизводимость в условиях реальной клинической практики Республики Узбекистан, что подчёркивает целесообразность их более широкого внедрения в систему диагностики туберкулёзного плеврита.

Диагностика туберкулёзного поражения плевры по-прежнему остаётся актуальной и нерешённой проблемой мирового здравоохранения, что во многом обусловлено ограниченной чувствительностью и вариабельностью результатов стандартных лабораторных методов исследования (Tuagi S., 2017; Porcel J.M., 2016). В условиях низкой бактериальной нагрузки и выраженного клинико-лабораторного сходства с плевритами иной этиологии надёжная верификация диагноза представляет значительные трудности. В этой связи точная и своевременная диагностика туберкулёзного плеврального выпота сохраняет ключевое значение для раннего начала адекватной противотуберкулёзной терапии и достижения благоприятных исходов лечения у пациентов с туберкулёзным плевритом.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в Республике Узбекистан в целом применяются все основные диагностические процедуры для подтверждения туберкулёзного плеврального выпота, включая бактериологические, цитологические и гистологические исследования плевральной жидкости. Вместе с тем эффективность традиционных методов

остаётся ограниченной. Так, в рамках настоящего исследования микроскопия плевральной жидкости и мазков мокроты дала положительный результат на кислотоустойчивые бактерии лишь в 3,4% и 0,7% случаев соответственно, что является сравнительно низким показателем по сравнению с данными более ранних исследований, проведённых в Испании, где выявляемость КУБ в мокроте и плевральной жидкости составляла 6% и 8% соответственно (Sahn S.A., 2013; Valdés L., 2003; Rufai S.B., 2015). Среди проанализированных пациентов с туберкулёзным плевритом 13,4% оказались положительными на *Mycobacterium tuberculosis* по результатам молекулярно-генетического исследования GeneXpert MTB/RIF. Несмотря на то что данный метод давно зарекомендовал себя как надёжный инструмент диагностики внелёгочных форм туберкулёза, он до настоящего времени не рекомендован в качестве первичного теста для диагностики туберкулёзного плеврита. Это, вероятно, обусловлено наличием ингибиторов полимеразной цепной реакции в плевральной жидкости, а также крайне низкой бактериальной нагрузкой, характерной для данного клинического варианта заболевания (Tuagi S., 2017; Du J., 2015; Kim C.H., 2019).

В настоящем исследовании гистологическое подтверждение туберкулёзного плеврального выпота было получено у 10,7% пациентов с предполагаемым туберкулёзным плевритом, что в целом сопоставимо с данными, представленными в исследовании, проведённом в Южной Корее, где доля пациентов с положительными гистологическими результатами составила 13,9% (Lee J., 2017). Данное сходство подчёркивает ограниченную, но при этом высокоспецифичную роль гистологического метода в верификации диагноза ТБП. Примечательно, что, несмотря на ограниченное количество данных в литературе, посвящённых использованию цитологического исследования в диагностике туберкулёза плевры, в нашем исследовании значительная часть случаев (43,0%) была подтверждена именно цитологическим методом. Это указывает на его практическую

востребованность в реальных клинических условиях, особенно при невозможности выполнения инвазивных процедур или получения материала для гистологического анализа. Вместе с тем нескорректированный анализ выявил достоверную ассоциацию между цитологическим подтверждением туберкулёзного плеврита и неблагоприятным исходом противотуберкулёзного лечения (отношение рисков — ОР 4,52; 95% доверительный интервал: 1,05–19,47;  $p=0,043$ ).

Полученные данные позволяют предположить, что цитологическое исследование, несмотря на свою доступность, может обладать ограниченной специфичностью и нередко применяется в качестве косвенного диагностического критерия. Это, в свою очередь, может приводить к диагностической неопределённости и запоздалой этиологической верификации заболевания, что потенциально отражается на эффективности проводимой терапии и клинических исходах.

У подавляющего большинства пациентов, включённых в настоящее исследование, исход лечения был успешным и составил 90,6%. Полученные результаты сопоставимы с данными, представленными в исследованиях, проведённых в Барселоне (Испания), где эффективность лечения достигала 91,3%, и свидетельствуют о высоком уровне результативности противотуберкулёзной терапии. В то же время выявленные показатели превышают аналогичные данные, полученные в когортах пациентов из Индии (78,1%) и Южной Кореи (88%) (Zarić B., 2008; Sharma S.K., 2015; Azeez A., 2018). Более высокие показатели успешности лечения в нашем исследовании могут быть обусловлены особенностями организации противотуберкулёзной помощи, своевременным началом терапии, а также внедрением комплексного диагностического подхода, включающего использование современных лабораторных и иммунологических методов. В совокупности это подчёркивает эффективность применяемых стратегий ведения пациентов с

туберкулёзным плевритом и указывает на потенциал их дальнейшего использования и совершенствования в условиях клинической практики.

Риск неудачного исхода противотуберкулёзного лечения был достоверно выше у пациентов с коинфекцией вирусного гепатита, а также у больных с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза (ОР 4,8; 95% ДИ: 1,44–15,98;  $p = 0,011$  и ОР 3,97; 95% ДИ: 1,13–13,93;  $p = 0,031$  соответственно). Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведённых в Китае и Южной Африке, в которых также была выявлена статистически значимая связь указанных факторов с неблагоприятными исходами противотуберкулёзной терапии ( $p = 0,010$  и  $p = 0,023$  соответственно) (Chen L., 2018; Porcel J.M., 2015). Выявленные закономерности представляются закономерными и клинически обоснованными, поскольку наличие сопутствующих заболеваний печени способствует ухудшению общего состояния пациентов, ограничивает возможности назначения стандартных схем химиотерапии и повышает риск гепатотоксических реакций. Кроме того, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза существенно снижает эффективность стандартных режимов лечения, требует более длительной и сложной терапии и, как следствие, увеличивает вероятность неблагоприятных исходов. В совокупности это подчёркивает необходимость раннего выявления коморбидных состояний и лекарственной устойчивости с целью индивидуализации лечебной тактики и повышения эффективности лечения пациентов с туберкулёзным плевритом.

Полученные в ходе исследования показатели чувствительности и специфичности активности АДА и уровня INF- $\gamma$  в плевральной жидкости в целом соответствуют, а в отдельных аспектах даже превосходят данные, представленные в международной литературе. Так, при определённом нами пороговом значении активности АДА в плевральной жидкости  $\geq 30,0$  МЕ/л чувствительность метода составила 94%, а специфичность — 90%, что свидетельствует о высокой диагностической ценности данного показателя в

выявлении туберкулёзного плеврита. Указанные результаты хорошо согласуются с данными крупного метаанализа Aggarwal A.N. (2019), включившего 31 исследование и 4738 пациентов, в котором суммарная чувствительность теста АДА составила 92%, а специфичность — 89%. Аналогичные выводы представлены и в метаанализе Sharma S.K. и соавт. (2019), охватившем 27 009 пациентов, где чувствительность и специфичность АДА достигали 92% и 90% соответственно. Такое соответствие подтверждает воспроизводимость и надежность полученных нами данных, а также обоснованность использования активности АДА в плевральной жидкости в качестве одного из ключевых маркеров ранней и точной диагностики туберкулёзного плеврита.

В рамках проведенного исследования было принято решение о корректировке порогового значения активности аденозиндезаминазы (АДА) с учетом специфических региональных особенностей популяции и эпидемиологической ситуации. В отличие от общепринятых международных стандартов, устанавливающих диагностический предел на уровне 40,0 МЕ/л, нами был использован адаптированный показатель, составляющий 30,0 МЕ/л. Подобная модификация обусловлена необходимостью оптимизации диагностического процесса в условиях конкретного регионального фона, где биологические референсные интервалы могут отклоняться от усредненных мировых данных. Снижение порогового уровня способствовало существенному расширению диагностического окна, что позволило значительно повысить чувствительность метода. Это изменение представляется критически важным для своевременного выявления патологических состояний у пациентов со стертой или невыраженной клинической картиной, а также на начальных этапах развития патологического процесса, когда традиционные критерии часто приводят к ложноотрицательным результатам. Примечательно, что достигнутый рост чувствительности не повлек за собой статистически значимого снижения

специфичности теста, что позволило сохранить высокую достоверность дифференциальной диагностики. Такой гибкий подход к интерпретации биохимических показателей обеспечивает более раннее начало терапевтического вмешательства, что является решающим фактором в улучшении долгосрочного прогноза заболевания.

Анализ данных по определению концентрации интерферона-гамма (INF- $\gamma$ ) в плевральной жидкости подтверждает его высокую диагностическую значимость как объективного маркера. Установленное пороговое значение на уровне  $\geq 250,0$  пг/мл позволило достичь специфичности 96,7%, что практически полностью совпадает с результатами крупных отечественных и зарубежных научных работ. В частности, данные практически идентичны показателям, полученным в исследовании Перовой Т.Л. (96,4%) и в масштабном метаанализе Wang J. и соавторов (96%). Высокий уровень специфичности свидетельствует о минимальной вероятности ложноположительных результатов, что делает данный тест надежным инструментом для верификации диагноза. Несмотря на то, что выявленная чувствительность (84%) несколько уступает усредненным международным значениям (93%) и данным российских коллег (89,9%), она остается в пределах статистически значимого диапазона для клинического применения. Различия в чувствительности могут быть обусловлены характеристиками выборки, стадией заболевания на момент забора материала или индивидуальными особенностями иммунного ответа пациентов в данном регионе.

Особую ценность представляет комбинированное использование INF- $\gamma$  и скорректированного показателя АДА. Поскольку специфичность метода соответствует высшим мировым стандартам, включение этого биомаркера в диагностический протокол позволяет уверенно подтверждать наличие патологии в сомнительных случаях. Сочетание высокой чувствительности адаптированного порога АДА и высокой специфичности INF- $\gamma$  создает

эффективный алгоритм, минимизирующий диагностические ошибки и обеспечивающий комплексную оценку состояния плеврального выпота.

Использование активности аденозиндезаминазы в сыворотке крови представляет собой значимый этап в развитии малоинвазивных методов диагностики, особенно в тех случаях, когда получение плеврального выпота сопряжено с техническими трудностями или медицинскими рисками. Выявленная специфичность на уровне 93% при пороговом значении 20,0 МЕ/л указывает на высокую надежность данного теста для исключения ложноположительных диагнозов, что крайне важно при дифференциации этиологии плеврита. Несмотря на то, что уровень АДА в сыворотке традиционно считается менее специфичным, чем в плевральной жидкости, полученные данные демонстрируют, что при правильном выборе диагностического порога этот показатель сохраняет высокую прогностическую ценность.

Сравнительный анализ с результатами исследования Abdulloeva F.O. (2022) подчеркивает воспроизводимость метода, при этом установленный в вашей работе порог продемонстрировал даже более высокие показатели специфичности по сравнению с данными коллег. Это позволяет рассматривать сывороточную активность фермента не только как вспомогательный, но и как вполне самостоятельный диагностический критерий в ситуациях с ограниченным доступом к очагу поражения. Применение такого подхода способствует оптимизации диагностического поиска, позволяя сократить время до начала специфической терапии в сложных клинических условиях, таких как наличие осумкованного выпота или высокий риск осложнений при инвазивных манипуляциях. Таким образом, интеграция сывороточного показателя АДА в общую схему обследования пациента значительно повышает гибкость и точность диагностического процесса.

Таким образом, по сравнению с результатами других авторов, наше исследование отличается следующими особенностями:

**Адаптация пороговых значений биомаркеров** к местной эпидемиологической ситуации и биохимическим характеристикам пациентов, что позволило повысить достоверность диагностики ТБП;

**Оценка диагностической ценности АДА не только в плевральной жидкости, но и в сыворотке крови**, что расширяет диагностические возможности при невозможности пункции;

Интеграция показателей аденозиндезаминазы и гамма-интерферона в единый диагностический протокол представляет собой качественный сдвиг в сторону персонализированной медицины. Оптимизация алгоритма позволяет достичь высокой диагностической точности при существенном снижении нагрузки на пациента и систему здравоохранения.

Клиническая и практическая ценность данного подхода проявляется в нескольких аспектах:

Временная эффективность сокращения сроков обследования в 2 раза имеет критическое значение для своевременного начала патогенетической терапии. Формула расчета временных затрат при использовании стандартных методов в сравнении с оптимизированным алгоритмом. Экономическая целесообразность обеспечивается за счет использования доступного оборудования и реактивов. В отличие от сложных генетических исследований, определение ферментативной активности АДА и уровня цитокинов методом ИФА является воспроизводимым в лабораториях широкого профиля, что делает метод пригодным для внедрения в учреждениях первичного звена.

Минимизация инвазивности за счет акцента на сывороточные маркеры позволяет избежать рисков, связанных с плевральными пункциями и биопсией, в группах пациентов с тяжелыми сопутствующими патологиями или нарушениями свертываемости крови. Снижение потребности в дорогостоящих и травматичных манипуляциях без потери качества диагностики подтверждает превосходство предложенного алгоритма над традиционными схемами.

Разработанная модель оценки состояния плеврального выпота создает надежную основу для принятия клинических решений, обеспечивая высокую специфичность при сохранении чувствительности системы, что в конечном итоге ведет к улучшению прогноза и исхода заболевания.

Применение предложенного метода, согласно расчетам, позволяет экономить до 112 583 сумов на одного пациента, что эквивалентно снижению общих затрат на диагностику почти на 47,6%. Таким образом, использование маркеров АДА и INF- $\gamma$  не только повышает точность, но и снижает затраты системы здравоохранения.

Сравнительный анализ полученных результатов с литературными источниками позволяет утверждать, что интеграция маркеров АДА и INF- $\gamma$  в практику ранней диагностики туберкулезного плеврита является обоснованной и перспективной. Разработанный в рамках исследования диагностический алгоритм показал высокую эффективность, сопоставимую и в ряде случаев превосходящую зарубежные подходы, что делает его целесообразным для широкого внедрения в клиническую практику Республики Узбекистан.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

### **1. Использование иммунологических биомаркеров в диагностике туберкулезного плеврита:**

- Для повышения точности верификации туберкулезного плеврального выпота рекомендуется включать определение активности аденозиндезаминазы (АДА) и уровня  $\gamma$ -интерферона (INF- $\gamma$ ) в плевральной жидкости в стандартизированные диагностические протоколы.
- Внедрение данных биомаркеров в клиническую практику специализированных противотуберкулезных учреждений, особенно в эндемичных по туберкулезу регионах, позволит повысить раннюю выявляемость заболевания, сократить сроки установления диагноза и снизить потребность в инвазивных методах исследования.

### **2. Организация междисциплинарного взаимодействия при диагностике и лечении ТБП:**

- Для повышения эффективности диагностики и терапии туберкулезного плеврита целесообразно формировать междисциплинарные команды, включающие фтизиатров, пульмонологов, инфекционистов и специалистов клинико-диагностических лабораторий.
- При диагностически сложных или атипичных случаях рекомендуется проведение совместных клинических консилиумов с целью уточнения диагноза, предупреждения диагностических ошибок и индивидуализации лечебной тактики.

### **3. Дифференцированный подход к пациентам из групп риска:**

- Пациенты с ТБП, имеющие сопутствующие хронические заболевания (в том числе сахарный диабет, ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты), а также пациенты с признаками лекарственно-устойчивого туберкулеза, подлежат усиленному клиническому и лабораторному наблюдению.

- Для данной категории больных следует разрабатывать индивидуальные схемы диагностики, лечения и мониторинга, с учетом повышенного риска неблагоприятного течения заболевания и возможной токсичности терапии.

#### **4. Мониторинг эффективности лечения и профилактика осложнений:**

- В процессе химиотерапии больных туберкулезным плевритом рекомендуется проводить регулярную оценку динамики клинико-лабораторных показателей, включая биохимические, иммунологические и инструментальные методы исследования.
- Контроль за побочными реакциями на противотуберкулезные препараты должен быть усилен, особенно у пациентов с лекарственной устойчивостью, нарушением функции печени и других жизненно важных органов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Степанян И.Э., Эргешов А.Э. Биохимические показатели плевральной жидкости и сыворотки крови при плевритах разной этиологии//Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018.- № 1. -С. 34-37.
2. Абдуллаева, Ф. О. Оптимизация диагностики туберкулезного экссудативного плеврита / Ф. О. Абдуллаева // Экономика и социум. – 2023. – № 11-2(114). – С. 545-552.
3. Абу Аркуб Т.И., Ванеева Т.В., Барский Б.Г. Использование T-SPOT®.TB в диагностике туберкулезного плеврита //Медицинский альянс. 2021. Т. 9. № S1. С. 6-7.
4. Аденозиндезаминаза - биомаркер для диагностики туберкулезных плевритов у больных ВИЧ-инфекцией / М. Е. Дьякова, К. Б. Владимиров, Д. С. Эсмедяева, П. К. Яблонский // Молекулярная диагностика : Сборник трудов XI Международной научно-практической конференции, Москва, 14–16 ноября 2023 года. – Москва: АО "Сайенс Медиа Проджектс", 2023. – С. 165.
5. Алгоритмы дифференциальной диагностики туберкулезного плеврита / С. Н. Новикова, Ю. И. Лебедев, С. С. Гольев, М. П. Совершенная // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2022. – Т. 10, № 1(37). – С. 45-46.
6. Аскарова Р.И. GEN-EXPERT Исследование в диагностике деструктивного туберкулеза легких // Наука, техника и образование. 2021. №1 (76). –С.17-25
7. Байгозина Е.А., Совалкин В.И., Подгурская Е.П. Содержание провоспалительных цитокинов в плевральных выпотах различной этиологии. //Туберкулез и болезни легких. -2015; (11): 4-8.
8. Батырова М.Е. Влияние низкоинтенсивной лазеротерапии на цитокиновую активность у больных с плевральным выпотом различной этиологии//Курортная медицина. 2019. № 1. С. 8-14.

9. Ванеева Т. В. Использование лабораторного иммунологического теста для исследования плевральной жидкости при диагностике туберкулезного плеврита // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2019.- №3.- С. 17-22
10. Варин, А. А. Заболевания плевры / А. А. Варин, А. К. Стрелис, А. П. Ханин. - Томск: Красное знамя, 2003. - 144 с.
11. Внелегочный туберкулез / С. О. Туткышбаев, Л. К. Аманжолова, Р. Г. Достарбаев [и др.] // Фтизиопульмонология. – 2022. – № 1. – С. 32-36. – DOI 10.56834/26631504\_2022\_1\_32.
12. Возможности современной лабораторной диагностики плевритов туберкулезной этиологии / О. В. Косарева, С. Н. Скорняков, С. В. Цвиренко [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 353-361. – DOI 10.22138/2500-0918-2018-15-3-353-361.
13. Глушанина А.С., Тихоновец В.В., Панкратов А.В., Климко У.В. Критерии Лайта в дифференциальной диагностике транссудативного и экссудативного плеврального выпота//Наука через призму времени. 2018. № 4 (13). С. 175-178.
14. Григорук О.Г., Дударенко С.В., Эллиниди В.Н., Базулина Л.М., Лазарев А.Ф. Дифференциальная цитологическая диагностика плевральной жидкости при плевритах различной этиологии //Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014. № 1 (45). С. 99-104.
15. Дакенова Ж.К., Ракишева Ж.К., Оразбаев С.Ж. Выполнение алгоритма диагностики и оказания медицинской помощи при экссудативных плевритах//Клиническая Медицина Казахстана. 2013. № 2 (28). С. 68.
16. Демальдинов Д.А. Видеоторакоскопическая санация при различных видах экссудативных плевритов: Автореф. Дис... кандидата медицинских наук / Астраханская государственная медицинская академия. Астрахань, 2012.- 25 с.
17. Джугостран В., Антипа В. Эффективность оптимизации лечения

больных туберкулезным экссудативным плевритом лимфологическими методами //Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 131.

18. 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>

19. Кетов В.А., Кетова О.Н., Волкова С.Ю. Сложности верификации причины плеврального выпота//Университетская медицина Урала. 2017. Т. 3. № 2 (9). С. 65-66.

20. Котович Д.С., Скрягина Е.М., Гуревич Г.Л. Новые диагностические возможности исследования биологического материала при наличии синдрома плеврального выпота туберкулезной этиологии // Туберкулез и болезни легких. -2019.-№9.-С. 5-10

21. Котович Д.С., Скрягина Е.М., Гуревич Г.Л. Эпидемиологические и диагностические аспекты синдрома плеврального выпота в республике Беларусь//Медицинский журнал. 2017. № 1 (59). С. 74-80.

22. Лямина, Е. Л. Тема 12. Туберкулезный плеврит. Туберкулезный менингит / Е. Л. Лямина // Руководство по фтизиатрии: учебное пособие. – Саранск: Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2023. – С. 96-104.

23. Мамедбеков Э.Н., Байрамов Б.И., Керимов Р.Б. Экссудативные плевриты неясного генеза // Биомедицина. - 2016. - С. 78-83.

24. Марченко Н.А. Особенности течения впервые диагностированного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в зависимости от состояния иммунной системы//Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. 2013. № 2 (13). С. 059-065.

25. Морфологическая характеристика туберкулезного плеврита / Б. Р. Джаналиев, Ю. В. Козьмина, С. Д. Джолдубаев, М. Г. Козьмин // Медицина

Кыргызстана. – 2018. – № 2. – С. 59-63.

26. Росомаха, О. В. Новый метод лабораторной диагностики туберкулезного плеврита / О. В. Росомаха // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2023. – № S1. – С. 103-104. – DOI 10.57014/2587-6678-2023-5-103-104.

27. Сейилканов, Б. К. Диагностика экссудативного плеврита туберкулезной этиологии / Б. К. Сейилканов // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2019. – № 1. – С. 60-63.

28. Соколов В.А. Плевриты. Монография. - Екатеринбург: Баско, 1998.-237 с

29. Состояние протеолитической системы у больных с туберкулезным плевритом / И. Д. Дужий, Г. П. Олещенко, И. А. Гнатенко, В. А. Олещенко // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2019. – № 2(37). – С. 41-44. – DOI 10.30978/ТВ2018-2-41.

30. Спорное и вероятное по клинической классификации и патогенезу туберкулезных плевритов / М. А. Муталимов, Г. К. Гусейнов, В. Ю. Ханалиев, Х. К. Ю. Пахиева // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2022. – Т. 10, № 1(37). – С. 44-45.

31. Титаренко О. Т., Солдатова Н. В., Умаров А. М ., Перова Т. Л. Дифференциально-диагностические возможности определения аденозиндезаминазы в плевральном выпоте // Клиническая медицина. - 1995. - № 1. - С. 41-42.

32. Туберкулезные плевриты: патогенез, клиника, диагностика и лечение: учебное пособие для врачей-фтизиатров, пульмонологов, онкологов, педиатров, терапевтов, семейных врачей / М. А. Муталимов, Г. К. Гусейнов, В. Ю. Ханалиев [и др.] – Махачкала: Дагестанский государственный медицинский университет, 2018. – 40 с.

33. Тюхтин, Н. С. Болезни плевры / Н. С. Тюхтин, Н. А. Стогова, Д. Б. Гиллер; под ред. В. В. Ерохина. - М: Медицина, 2010. - 256 с.

34. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулезного плеврита. - М., 2015. - 26 с.
35. Фтизиатрия. Национальное руководство. Под ред. акад. М.И. Перельмана. - Москва, издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2007. 504 с.
36. Экспериментальное обоснование нового метода иммунодиагностики туберкулезных плевритов / О. В. Косарева, С. Н. Скорняков, С. В. Цвиренко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8(163). – С. 74-78. – DOI 10.25694/URMJ.2018.05.56.
37. Abdugapparov F, Grigoryan R, Parpieva N, Massavirov S, Riskiyev A, Gadoev J, Buziashvili M, Tukvadze N, Hovhannesian A, Dadu A. Diagnostic Procedures, Diagnoses, and Treatment Outcomes of Patients with Presumptive Tuberculosis Pleural Effusion in Uzbekistan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 27;18(11):5769. doi: 10.3390/ijerph18115769. PMID: 34072161; PMCID: PMC8198680.
38. Ade S, Harries AD, Trébucq A, et al. National profile and treatment outcomes of patients with extrapulmonary tuberculosis in Bénin. *PLoS One*. 2014;9(4):e95603. Published 2014 Apr 22. doi:10.1371/journal.pone.0095603
39. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooria S, et al. Unstimulated pleural fluid interferon gamma for diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2021; 59: e02112-20. doi:10.1128/JCM.02112-20
40. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooria S, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and comparative meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17: e0268483. doi:10.1371/journal.pone.0268483
41. Aggarwal AN, Agarwal R, Gupta D, et al. Interferon gamma release assays for diagnosis of pleural tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 2451–2459. doi:10.1128/JCM.00823-15
42. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, et al. Adenosine deaminase for

diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2019; 14: e0213728. doi:10.1371/journal.pone.0213728

43. Antony VB, Sahn SA, Antony AC, Repine JE. Bacillus Calmette-Guérin-stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural spaces and in vitro. J Clin Invest. 1985;76(4):1514-1521. doi:10.1172/JCI112131

44. Baba K, Hoosen AA, 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; 3: e2788.

45. Barbas CS, Cukier A, de Varvalho CR, et al. The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. Chest 1991; 100: 1264–1267. doi:10.1378/chest.100.5.1264

46. Barnes PF, Mistry SD, Cooper CL, et al. Compartmentalization of a CD4+ T lymphocyte subpopulation in tuberculous pleuritis. J Immunol 1989; 142: 1114–1119. doi:10.4049/jimmunol.142.4.1114

47. Barua R, Hossain M. Adenosine deaminase in diagnosis of tuberculosis: a review. Anwer Khan Mod Med Coll J. 2014;5:43–8.

48. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. Chest 1973; 63: 88–92. doi:10.1378/chest.63.1.88

49. Bielsa S, Palma R, Pardina M, Esquerda A, Light RW, Porcel JM. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(1):85-89. doi:10.5588/ijtld.12.0236

50. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest 1996; 109: 414–419. doi:10.1378/chest.109.2.414

51. Chakaya J, Petersen E, Nantanda R, et al. The WHO Global Tuberculosis 2021 Report - not so good news and turning the tide back to End TB. Int J Infect Dis. 2022;124 Suppl 1:S26-S29. doi:10.1016/j.ijid.2022.03.011

52. Chaw L, Mat Salleh L, Abdul Hamid R, Thu K. Epidemiology of

extrapulmonary tuberculosis in Brunei Darussalam: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2023; 13:e073266.

53. Chen L., Bao D., Gu L., Gu Y., Zhou L., Gao Z., Huang Y. Co-infection with hepatitis B virus among tuberculosis patients is associated with poor outcomes during anti-tuberculosis treatment. *BMC Infect. Dis.* 2018;18:295. doi: 10.1186/s12879-018-3192-8.

54. Choi H, Chon HR, Kim K, et al. Clinical and laboratory differences between lymphocyte- and neutrophil-predominant pleural tuberculosis. *PLoS One* 2016; 11: e0165428. doi:10.1371/journal.pone.0165428

55. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 723–725. doi:10.1164/rccm.2111019

56. Culqui-Lévano DR, Rodriguez-Valín E, Donado-Campos JM. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(2):82-87. doi:10.1016/j.eimc.2016.06.002

57. Dheda K, Perumal T, Moultrie H, et al. The intersecting pandemics of tuberculosis and COVID-19: population-level and patient-level impact, clinical presentation, and corrective interventions. *Lancet Respir Med.* 2022;10(6):603-622. doi:10.1016/S2213-2600(22)00092-3

58. Di Tanna GL, Khaki AR, Theron G, et al. Effect of Xpert MTB/RIF on clinical outcomes in routine care settings: individual patient data meta-analysis [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2019 Apr;7(4):e419. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30046-4]. *Lancet Glob Health.* 2019;7(2):e191-e199. doi:10.1016/S2214-109X(18)30458-3

59. 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;13:744–8.

60. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, Drobniewski F, Lalvani A. A systematic review of rapid diagnostic tests for the

detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess.* 2007 Jan;11(3):1-196. doi: 10.3310/hta11030. PMID: 17266837.

61. Frye MD, Pozsik CJ, Sahn SA. Tuberculous pleurisy is more common in AIDS than in non-AIDS patients with tuberculosis. *Chest.* 1997;112(2):393-397. doi:10.1378/chest.112.2.393

62. Gambhir S, Ravina M, Rangan K, et al. Imaging in extrapulmonary tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2017;56:237-247. doi:10.1016/j.ijid.2016.11.003

63. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, et al. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007; 131: 880–889. doi:10.1378/chest.06-2063

64. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem.* 2003;40:374–81. doi: 10.1258/000456303766477011.

65. Guler SA, Bozkus F, Inci MF, et al. Evaluation of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults: a retrospective case series analysis. *Med Princ Pract.* 2015;24(1):75-79. doi:10.1159/000365511

66. Hayward SE, Rustage K, Nellums LB, et al. Extrapulmonary tuberculosis among migrants in Europe, 1995 to 2017. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(9):1347.e1-1347.e7. doi:10.1016/j.cmi.2020.12.006

67. Heyderman RS, Makunike R, Muza T, et al. Pleural tuberculosis in Harare, Zimbabwe: the relationship between human immunodeficiency virus, CD4 lymphocyte count, granuloma formation and disseminated disease. *Trop Med Int Health.* 1998;3(1):14-20. doi:10.1046/j.1365-3156.1998.00167.x

68. Heye T, Stojkovic M, Kauczor HU, Junghanss T, Hosch W. Extrapulmonale Tuberkulose: Die radiologische Bildgebung eines fast vergessenen Verwandlungskünstlers [Extrapulmonary tuberculosis: radiological imaging of an almost forgotten transformation artist]. *Rofo.* 2011;183(11):1019-1029. doi:10.1055/s-0031-1273429

69. Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E, et al. Diagnostic

value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003; 21: 220–224.

70. Kang W, Yu J, Liang C, et al. Epidemiology and association rules analysis for pulmonary tuberculosis cases with extrapulmonary tuberculosis from age and gender perspective: a large-scale retrospective multicenter observational study in China. *Int J Clin Pract* 2023; 2023:556249xt.

71. Kim YJ, Kang JY, Kim SI, et al. Predictors for false-negative QuantiFERON-TB Gold assay results in patients with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 457. doi:10.1186/s12879-018-3344-x

72. Ko Y, Kim C, Chang B, et al. Loculated tuberculous pleural effusion: easily identifiable and clinically useful predictor of positive mycobacterial culture from pleural fluid. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80: 35–44. doi:10.4046/trd.2017.80.1.35

73. Koh WJ. Progression of tuberculous pleurisy: from a lymphocyte-predominant free-flowing effusion to a neutrophil-predominant loculated effusion. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017; 80:90–92.

74. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al. Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD012768. Published 2018 Aug 27. doi:10.1002/14651858.CD012768.pub2

75. Kruijshaar ME, Abubakar I. Increase in extrapulmonary tuberculosis in England and Wales 1999-2006. *Thorax.* 2009;64(12):1090-1095. doi:10.1136/thx.2009.118133

76. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, et al. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 356–361. doi:10.1378/chest.120.2.356

77. Lee J., Lee Y.D., Lim J.K., Lee D.H., Yoo S.S., Lee S.Y., Cha S.I., Park J.Y., Kim C.H. Predictive Factors and Treatment Outcomes of Tuberculous Pleural Effusion in Patients With Cancer and Pleural Effusion. *Am. J. Med. Sci.*

2017;354:125–130. doi: 10.1016/j.amjms.2017.04.006

78. Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, et al. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55(1):75-81. doi:10.1093/cid/cis303

79. Leibowitz S, Kennedy L, Lessof MH. The tuberculin reaction in the pleural cavity and its suppression by antilymphocyte serum. *Br J Exp Pathol*. 1973;54(2):152-162.

80. Li L, Lv Y, Su L, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in central Guangxi from 2016 to 2021. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2023; 42:129–140.

81. Liang QL, Shi HZ, Wang K, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med* 2008; 102: 744–754. doi:10.1016/j.rmed.2007.12.007

82. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010;15(3):451-458. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01723.x

83. Liu Y, Jiang Z, Chen H, et al. Description of demographic and clinical characteristics of extrapulmonary tuberculosis in Shandong, China. *Hippokratia* 2020; 24:27–32.

84. Lo Cascio CM, Kaul V, Dhooria S, et al. Diagnosis of tuberculous pleural effusions: a review. *Respir Med* 2021; 188: 106607. doi:10.1016/j.rmed.2021.106607

85. Macías A., Sánchez-Montalvá A., Salvador F., Villar A., Tórtola T., Saborit N., Molina I. Epidemiology and diagnosis of pleural tuberculosis in a low incidence country with high rate of immigrant population: A retrospective study. *Int. J. Infect. Dis*. 2019;78:34–38. doi: 10.1016/j.ijid.2018.10.005.

86. Marín Franco JL, Genoula M, Corral D, et al. Host-derived lipids from tuberculous pleurisy impair macrophage microbicidal-associated metabolic activity. *Cell Rep* 2020; 33: 108547. doi:10.1016/j.celrep.2020.108547

87. Meldau R, Peter J, Theron G, et al. Comparison of same day diagnostic

tools including Gene Xpert and unstimulated IFN-gamma for the evaluation of pleural tuberculosis: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 58. doi:10.1186/1471-2466-14-58

88. Meldau R, Randall P, Pooran A, et al. Same-day tools, including Xpert Ultra and IRISA-TB, for rapid diagnosis of pleural tuberculosis: a prospective observational study. *J Clin Microbiol* 2019; 57: e00614-19. doi:10.1128/JCM.00614-19

89. Mitra DK, Sharma SK, Dinda AK, Bindra MS, Madan B, Ghosh B. Polarized helper T cells in tubercular pleural effusion: phenotypic identity and selective recruitment. *Eur J Immunol.* 2005;35(8):2367-2375. doi:10.1002/eji.200525977

90. Moudgil H, Sridhar G, Leitch AG. Reactivation disease: the commonest form of tuberculous pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991. *Respir Med.* 1994;88(4):301-304. doi:10.1016/0954-6111(94)90060-4

91. Mummadi SR, Stoller JK, Lopez R, et al. Epidemiology of adult pleural disease in the United States. *Chest* 2021; 160:1534–1551.

92. Niu, T., He, F., Yang, J. et al. The epidemiological characteristics and infection risk factors for extrapulmonary tuberculosis in patients hospitalized with pulmonary tuberculosis infection in China from 2017 to 2021. *BMC Infect Dis* 23, 488 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08410-w>

93. Noertjojo K, Tam CM, Chan SL, Chan-Yeung MM. Extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6(10):879-886.

94. Ohene SA, Bakker MI, Ojo J, Toonstra A, Awudi D, Klatser P. Extra-pulmonary tuberculosis: A retrospective study of patients in Accra, Ghana. *PLoS One.* 2019;14(1):e0209650. Published 2019 Jan 9. doi:10.1371/journal.pone.0209650

95. Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis* 2019; 25:457–

464.

96. Pang, Y et al. Epidemiology of extrapulmonary Tuberculosis among inpatients, China, 2008–2017. *Emerging Infectious Diseases* (2019) 25, 457–464.

97. Park M, Kon OM. Use of Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra in extrapulmonary tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19: 65–77. doi:10.1080/14787210.2020.1810565

98. Pascual-Pareja, JF et al. Treatment of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)* (2018) 36, 507–516.

99. Patiala J. Initial tuberculous pleuritis in the Finnish armed forces in 1939-1945 with special reference to eventual postpleuritic tuberculosis. *Acta Tuberc Scand Suppl* 1954; 36: 1–57.

100. Porcel J.M., Azzopardi M., Koegelenberg C.F., Maldonado F., Rahman N.M., Lee Y.C.G. The diagnosis of pleural effusions. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015;9:801–815. doi: 10.1586/17476348.2015.1098535

101. Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis. *Respirology* 2011; 16: 44–52. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01794.x

102. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung.* 2009;187(5):263-270. doi:10.1007/s00408-009-9165-3

103. Qian X, Nguyen DT, Lyu J, et al. Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis. *Emerg Microbes Infect* 2018; 7:102.

104. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *Radiographics.* 2019;39(7):2023-2037. doi:10.1148/rg.2019190109

105. Rolo M, González-Blanco B, Reyes CA, et al. Epidemiology and factors associated with extra-pulmonary tuberculosis in a low-prevalence area. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2023; 32:100377.

106. Rossi GA, Balbi B, Manca F. Tuberculous pleural effusions. *Evidence*

for selective presence of PPD-specific T-lymphocytes at site of inflammation in the early phase of the infection. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(3):575-579. doi:10.1164/ajrccm/136.3.575

107. Santos AP, Corrêa RDS, Ribeiro-Alves M, et al. Application of Venn's diagram in the diagnosis of pleural tuberculosis using IFN- $\gamma$ , IP-10 and adenosine deaminase. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202481. Published 2018 Aug 27. doi:10.1371/journal.pone.0202481

108. Seibert AF, Haynes J Jr, Middleton R, Bass JB Jr. Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *Chest.* 1991;99(4):883-886. doi:10.1378/chest.99.4.883

109. Sharma SK, Mitra DK, Balamurugan A, Pandey RM, Mehra NK. Cytokine polarization in miliary and pleural tuberculosis. *J Clin Immunol.* 2002;22(6):345-352. doi:10.1023/a:1020604331886

110. Sharma S.K., Solanki R., Mohan A., Jain N.K., Chauhan L.S. Outcomes of category III DOTS treatment in immunocompetent patients with tuberculosis pleural effusion. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16:1505–1509. doi:10.5588/ijtld.12.0233.

111. Sharma SK, Mohan A, Kohli M. Extrapulmonary tuberculosis. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(7):931-948. doi:10.1080/17476348.2021.1927718

112. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120(4):316-353.

113. Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respirology* 2019; 24: 962–971. doi:10.1111/resp.13673

114. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Koseła M, et al. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill* 2013; 18:20432.

115. Stead WW, Eichenholz A, Stauss HK. Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am Rev Tuberc.* 1955;71(4):473-502.

doi:10.1164/artpd.1955.71.4.473

116. Sunnetcioglu A, Sunnetcioglu M, Binici I, Baran AI, Karahocagil MK, Saydan MR. Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015;14:34. Published 2015 Jun 24. doi:10.1186/s12941-015-0092-2

117. Tahseen S, Khanzada FM, Baloch AQ, et al. Extrapulmonary tuberculosis in Pakistan- A nation-wide multicenter retrospective study. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232134. Published 2020 Apr 28. doi:10.1371/journal.pone.0232134

118. Theron G, Peter J, Calligaro G, et al. Determinants of PCR performance (Xpert MTB/RIF), including bacterial load and inhibition, for TB diagnosis using specimens from different body compartments. *Sci Rep* 2014; 4: 5658. doi:10.1038/srep05658

119. Valdés L, Alvarez D, San José E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017–2021. doi:10.1001/archinte.158.18.2017

120. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, et al. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis* 2015; 7: 981–991. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.18

121. Wang J, Liu J, Xie X, et al. The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 168. doi:10.1186/s12890-017-0526-z

122. World Health Organization (WHO) Guidelines for Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis and Patient Care, 2017. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2017.

123. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2021. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>. Accessed 14 Oct 2021.