

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ**

Н. В. Коновалова, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

Проаналізовані результати ранньої діагностики туберкульозного ураження у 65 хворих на первинний та вторинний туберкульоз. Показана висока ефективність її застосування. Нами використовувався тест для знаходження антитіл до мікобактерії туберкульозу у крові. Тест насамперед виявляє IgG та IgA. Отримані результати дозволяють рекомендувати широке використання ранньої діагностики у клініці очного туберкульозу і загального туберкульозу.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, эффективность.

Ключові слова: туберкульоз, діагностика, ефективність.

Третья часть населения мира инфицирована микобактериями туберкулеза, ежегодно 10 млн. человек заболевают бациллярными формами туберкулеза и 2,6-2,9 млн. человек ежегодно умирают от туберкулеза, что составляет около 5% всех случаев смерти в мире [2, 4]. Ежегодный прирост заболеваемости туберкулезом составляет 4%. С распространением СПИДа туберкулез стал главной причиной заболеваемости и смертности таких больных. Каждый больной с активным бациллярным туберкулезом способен заразить 10-15 человек. Хотя туберкулез не относится к высококонтагиозным заболеваниям, 25-50% тесно и длительно контактирующих с бактериовыделителями инфицируются. Подавляющая часть инфицированных туберкулезом людей не заболевает, и туберкулез протекает у них в неактивной форме. Воздействие различных факторов риска в определенный момент может привести к разбалансировке защитных сил организма и переходу туберкулеза в активную форму [2, 8].

Основной целью программы ВОЗ является двукратное сокращение к 2015 году показателей распространенности этого заболевания и смертности от него. На сегодняшний день в странах Восточной Европы, особенно в России и на Украине, увеличивается распространенность штаммов, обладающих множественной резистентностью. В Украине число случаев активного туберкулеза в период 1995-2005 г. г. увеличилось с 41,7 до 84,1 на 100 тыс. населения, а смертность — с 14,3 до 25,3 [10].

Туберкулез относится к числу заболеваний, при которых большое значение имеет ранняя диагностика. Развитие как легочного, так и внелегочного туберкулеза, его течение и исход зависят не только от массивности и вирулентности возбудителя, но и в большей степени от состояния реактивности организма. Первичная туберкулезная инфекция в ряде случаев протекает скрыто, в виде инфицирования (латентного микробизма), без симптомов за-

болевания. У 8-10% детей и подростков в результате первичного инфицирования возникают локальные и безлокальные формы первичного туберкулеза, которые, как правило, заканчиваются клиническим излечением под влиянием проводимой терапии или самоизлечением. Во всех перечисленных вариантах первичная туберкулезная инфекция приводит к иммунобиологической перестройке, заканчивающейся формированием нестерильного относительного иммунитета к туберкулезу. У этих людей под влиянием различных неблагоприятных факторов социального и эпидемического характера может возникнуть вторичный туберкулез. Под вторичным туберкулезом понимают возникновение органного туберкулеза в организме, давно сенсибилизированном МБТ, не вызывающим казеоза лимфатических узлов, свойственного первичному туберкулезу [7]. Вторичные формы возникают у большинства взрослых больных туберкулезом, у детей до 12 лет вторичный туберкулез встречается крайне редко, но может развиваться и у них, в случае семейного туберкулезного контакта. Существуют две теории патогенеза вторичного туберкулеза: эндогенная теория рассматривает развитие вторичного туберкулеза как результат обострения (эндогенной реактивности) старых первичных обызвествленных очагов, экзогенная теория — возникновение суперинфекции в результате нового контакта с больным — бактериовыделителем [9, 10]. Возможно сочетание эндогенных и экзогенных механизмов возникновения вторичного туберкулеза, так как суперинфекция способствует реактивации старых очагов. На эндогенную природу вторичного происхождения могут указывать следы перенесенного первичного процесса в виде кальцинированных очагов во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани, рубцовых и фиброзных изменениях. На этом фоне возникают активные вторичные изменения в виде

очаговых инфильтративных процессов диссеминации [11].

Ранняя диагностика и своевременно начатая терапия способствуют быстрейшему выздоровлению и уменьшению количества осложнений [1, 3, 9, 10].

Основным методом диагностики туберкулеза является бактериологическое исследование.

Традиционная микробиологическая диагностика туберкулеза с помощью посева на плотные яичные среды (типа Левенштейна-Йенсена) дает визуальный результат через 6-8 недель, а с учетом определения лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза — через 10-12 недель при наличии в посеянном материале не менее 100 жизнеспособных клеток. Этот метод по срокам детекции никак не может удовлетворить клиницистов. Кроме того, микробиологические анализы на туберкулез имеют низкую чувствительность (выявление положительных проб не превышает 50% при диагностике туберкулеза внелегочной локализации, а также в случае легочного туберкулеза у детей и престарелых лиц) [4, 7]. В настоящее время разработаны полностью автоматизированные системы для выявления микобактерий на жидких средах, что дает возможность получить результаты, начиная с 4-го дня после поступления диагностического материала. Приблизительно третья часть пациентов с бактериовыделением может быть выявлена при первичной микроскопии окрашенного мазка мокроты [6, 8, 9]. При микроскопии мазков несколько дней подряд диагностика бактериовыделения повышается до двух третей. Этот метод достаточно специфичен (75-98%). Определение антител к возбудителю туберкулеза в сыворотке — новый и очень перспективный метод серологической диагностики туберкулеза. Использование серологических методов, в частности иммуноферментного, позволяет значительно сократить время лабораторного подтверждения клинического диагноза, активно применять его для диагностики внелегочных форм туберкулеза. Особенно ценен он для диагностики туберкулеза у детей (трудности со сбором мокроты, множественные рентгенологические исследования). При оценке результатов исследования важно следить за динамикой уровня антител. ИФА требует микроколичеств биологической жидкости (намного меньше, чем для проведения микроскопии), хорошо воспроизводим, не требует проведения биопсии в случае туберкулеза внелегочной локализации [4, 8].

Основной туберкулиновой пробой, применяемой для массовой туберкулинодиагностики, является внутрикожная проба Манту с 2ТЕ. Результат оценивается в период максимального развития реакции — через 48-72 часа. Реакция считается отрицательной при отсутствии папулы и гиперемии на месте введения туберкулина. Папула представляет

собой мононуклеарный инфильтрат. При резко выраженной сенсibilизации организма размер папулы значительный, в центре папулы, независимо от размера, могут формироваться некроз, везикулы. Некроз при этом никогда не бывает казеозным. Проба Манту с 2ТЕ считается положительной, если папула на месте введения имеет диаметр не менее 5 мм. Размер инфильтрата 17 мм у детей и 21 мм и более у взрослых, считается гиперергической реакцией. Проявление дополнительных элементов на папуле или вокруг нее (некроз, везикула, лимфангит) при любом диаметре папулы также считается проявлением гиперергической реакции. Реакцию Манту опасно проводить в остром периоде заболевания, особенно у пациентов с выраженной экссудативной реакцией, введение в организм 2ТЕ может сопровождаться усилением экссудации, обострением процесса воспаления, описаны случаи рецидива заболевания в период обострения и в период ремиссии. Кроме того, во время реакции Манту часто возникают парааллергические реакции, способные не только изменить имеющуюся клиническую картину, но и повлечь за собой неконтролируемое обострение воспалительного процесса.

В связи с этими данными мы предприняли поиск определения туберкулезной этиологии процесса в остром периоде в максимально ранние сроки от развития воспаления. Метод, предлагаемый нами, является не инвазивным, и не несет никакой опасности для больного, являясь достаточно информативным. Это метод выявления антител к микобактерии туберкулеза.

Обнаружение антител к возбудителю туберкулеза необходимо для:

- быстрого обнаружения этиологии заболевания;
- диагностики легочного туберкулеза;
- диагностики внелегочного туберкулеза;
- контроля эффективности противотуберкулезного лечения;
- раннего выявления случаев рецидивов туберкулеза.

Нами использовался быстрый и качественный тест для выявления антител к микобактерии в цельной крови, плазме и сыворотке крови. Тест главным образом определяет IgG, IgA, а также IgM в случае высокой концентрации.

Целью нашего исследования является повышение эффективности ранней диагностики туберкулеза у больных с патологией органа зрения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Под нашим наблюдением находились 65 больных увеитами (65 глаз) (35 мужчин и 30 женщин), 35 из них болели туберкулезом легких (у 15 пациентов был диагностирован очаговый туберкулез легких, у 10 — милиарный туберкулез, у 10 — инфильтративный туберкулез). Наблюдаемые больные находились на лечении в туберкулезном диспансере, в санатории «Аркадия», некоторые из них лечились в отделении увеитов

НИИ им. В. П. Филатова. Большинство пациентов было трудоспособного возраста (19-57 лет). Заболевание носило острый характер и впервые проявилось на 27 глазах; носило затяжной характер (более 3 месяцев) — на 33 глазах; рецидивирующее течение (рецидив в течение 4-5 месяцев) — на 5 глазах. Серозный процесс развивался на 8 глазах, серозно-пластический процесс — на 32 глазах, фибринозно-пластический — на 25 глазах. Течение заболевания на семи глазах сопровождалось развитием осложнений — вторичной глаукомы и осложненной катаракты. Первичная форма туберкулеза наблюдалась у 27 пациентов, вторичная у 38 больных. Всем больным проводили клинические анализы крови и мочи, флюорографию легких. Контрольную группу составили 15 репрезентативных больных увеитами не туберкулезной этиологии.

Метод выявления антител к микобактерии туберкулеза использует уникальную комбинацию иммуноглобулинов, которые окрашивают BCG протеины для определения анти-Коховых антител. Тест главным образом определяет IgG, IgA, а также IgM в случае высокой концентрации.

Образец для анализа забирается в стандартных лабораторных условиях. Образцы цельной крови анализируются сразу.

ПРОВЕДЕНИЕ ТЕСТА

Обеспечивается комнатная температура образцов и теста.

Извлекается тест из защитной обертки.

Берется 1 капля (12,5 µL) образца (сыворотки или плазмы) в соответствующее отверстие. Если используется цельная кровь, необходимо отмерить 2 капли (25 µL).

Добавить 2-3 капли растворителя (100 µL).

Оценить результат через 15 минут. Не интерпретировать теста раньше, чем через 15 минут.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТА

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ: единственная окрашенная полоска появляется в контрольной (С) зоне.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ: в дополнение к розовой контрольной полосе появляется также отдельная розовая полоса в тестовой (Т) зоне.

СОМНИТЕЛЬНЫЙ: отсутствие цветных полосок в обеих зонах.

Рекомендуется для использования только в условиях *in vitro*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Серологические исследования — более доступный метод лабораторной диагностики, чем бактериологические исследования. В сыворотке крови обследуемого обнаруживаются антиген специфические антитела. Исследования проводились при поступлении больного и через 6 месяцев после начатого лечения. При получении сомнительного результата мы повторно проводили диагностику через 6-8 дней.

У обследованных нами больных туберкулезом глаз неспецифическая и специфическая реактивность организма сочеталась различно. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице данных, использование ICHECK-Tb позволило выявить дополнительно (относительно Манту) активный острый туберкулезный процесс у 9 пациентов (13,8%), что статистически достоверно по крите-

рию Ньюмана-Кейлса. Можно также сказать, что чувствительность ICHECK-Tb на 13,8% выше, чем чувствительность Манту, когда речь идет об остром туберкулезе.

Таблица 1

Сравнение эффективности диагностики острого туберкулезного процесса у больных увеитами методами Манту и ICHECK-Tb

Вид диагностики	Характер реакции			Всего больных
	Положительная	Отрицательная	Сомнительная	
Реакция Манту	48 (73,8%)	17 (26,2%)	—	65
ICHECK-Tb	57 (87,7%)	7 (10,8%)	1 (1,5%)	65
$\chi^2 = 7,1; p = 0,007$				
Контрольная группа (реакция Манту)	3 (20%)	10 (66,6%)	2 (13,4%)	15
Контрольная группа (ICHECK-Tb)	—	15 (100%)	—	15

Клинически острый серозный процесс у 8 пациентов (8 глаз) проявляется смешанной инъекцией сосудов конъюнктивы, серозными преципитатами на эндотелии роговицы, интенсивными помутнениями в стекловидном теле в виде нитей и разволокнения фибрилл. Клинические проявления у 32 пациентов (32 глаза) с выраженным серозно-пластическим процессом характеризовались крупными сальными преципитатами на эндотелии роговицы, экссудацией в передней камере, склонностью к образованию задних синехий, грубых витреоретинальных тяжей в стекловидном теле. У 12 пациентов были диагностированы явления последовательного нейроретинита. Состояние 25 больных (25 глаз) характеризовалось выраженностью фиброзного процесса, у трех из них (3 глаза) на фоне интенсивной экссудативной реакции была диагностирована вторичная гипертензия, у 4 больных на фоне рецидивирования процесса — осложненная катаракта. У 18 пациентов (18 глаз) на глазном дне были выражены полиморфные экссудативные и пролиферативные свежие очаги, из них на 8 глазах с явлениями васкулита и кровоизлияниями.

Все больные получили симптоматическое лечение на фоне общей противотуберкулезной терапии.

Изучая характеристику этих групп больных и сопоставляя полученные данные с клиническими проявлениями, мы пришли к заключению, что самое тяжелое состояние наблюдалось у 7 больных (7 глаз) с угнетенной неспецифической реактивностью и отрицательной туберкулиновой чувствительностью, что характерно для вторичного туберкулеза.

В контрольной группе у 9 пациентов был серозно-пластический увеит, у 6 больных — хориоретинит с локализацией очагов в центральной зоне.

Вторичные формы туберкулеза характеризуются инфильтративным процессом, фиброзными и рубцовыми изменениями. Защитные силы у этих пациентов настолько подавлены, что больной не в состоянии ответить на антигенное раздражение адекватной реакцией. Для большинства этой группы больных характерны тяжесть и распространенность заболевания, выраженность симптомов интоксикации, значительные сдвиги со стороны формулы крови (лейкопения, эозинофилия). В результате перенесенных вторичных форм туберкулеза формируются остаточные изменения различной степени выраженности: фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезные.

Вторым этапом исследования явилась оценка результатов лечения больных увеитами через 6 месяцев после начала лечения. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характер диагностической реакции при остром туберкулезном процессе у больных увеитами через 6 месяцев после проведения лечения

Вид диагностики	Характер реакции			Всего больных
	Положительная	Отрицательная	Сомнительная	
Реакция Манту	40 (61,5%)	25 (38,5%)	—	65
ИСНЕСК-Тб	31 (47,6%)	33 (50,8%)	1 (1,6%)	65
$\chi^2 = 7,1; p = 0,007$				
Контрольная группа (реакция Манту)	1 (6,6%)	13 (86,6%)	1 (6,6%)	
Контрольная группа (ИСНЕСК-Тб)	—	15 (100%)	—	

Эффективность лечения расценивали как по клиническим проявлениям, так и по данным диагностических проб Манту и ИСНЕСК-Тб. Спустя 6 месяцев после начала лечения у всех пациентов серозным увеитом наблюдалось клиническое выздоровление — исчезла смешанная инъекция сосудов конъюнктивы, рассосались серозные преципитаты, плавающие помутнения в стекловидном теле. Также полностью были купированы клинические признаки воспаления у 13 пациентов серозно-пластическим увеитом, что сопровождалось рассасыванием сальных преципитатов, задние синехии были разорваны у 27 больных, значительно уменьшились помутнения в стекловидном теле, у 9 больных были полностью купированы проявления нейроретини-

та. Следует также отметить, что у 5 пациентов контуры хориоретинальных очагов стали четкими, отек полностью рассосался, появилась пигментация.

Если рассматривать эффективность лечения по показателям диагностических реакций, — по данным Манту через 6 месяцев лечения произошло снижение числа больных с 48 до 40, т. е. разность относительных частот при этом составляет 12,3%. При использовании ИСНЕСК-Тб количество больных снизилось с 57 до 31 (т. е. на 26 больных), разность относительных частот при этом составляет 40%.

При сопоставлении методов диагностики следует учитывать степень сенсibilизации организма. Применяемый комплекс исследований имеет большое значение для определения активности туберкулезных изменений и ранней диагностики острого туберкулезного поражения. На фоне специфической терапии произошло качественное изменение результатов теста. У части больных сохранялась положительная кожная реакция на фоне отрицательного теста определения антител, что говорит о выраженной сенсibilизации организма у данной категории больных. Постановка теста проста в выполнении, не требует специального оборудования и продолжительного времени (для постановки теста достаточно 15 минут), позволяет немедленно и своевременно начать необходимую противотуберкулезную терапию, когда другими методами провести диагностику не представляется возможным.

ИСНЕСК-Тб метод позволяет оценить положительную динамику у большего числа больных (40%), по сравнению с Манту (12,3%), различия статистически достоверны ($\chi^2 = 11,5; p = 0,0007$). Данные диагностических тестов подтверждаются клиническими исследованиями. Метод позволяет осуществить контроль над завершенностью процесса.

ВЫВОДЫ

1. Быстрый и качественный тест для выявления антител к микобактерии в цельной крови, плазме и сыворотке крови, определяет IgG, IgA, а также IgM в случае высокой концентрации. Позволяет в ранние сроки диагностировать острую туберкулезную инфекцию, когда другими способами определить этиологию процесса не представляется возможным.

2. ИСНЕСК-Тб метод позволяет оценить положительную динамику у большего числа больных (40%), по сравнению с Манту (12,3%), различия статистически достоверны ($\chi^2 = 11,5; p = 0,0007$). Дает возможность осуществить контроль эффективности противотуберкулезной терапии, а также в ранние сроки выявить случаи рецидивов заболевания и установить завершенность процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Авербух Л. Г.** Туберкулез: этапы борьбы, обретения и потери. — Одесса, 2005. — 352 с.
2. **Аксенова В. А.** Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в России // Труды Всероссийской научно-практической конференции «Туберкулез: Проблемы диагностики, лечения и профилактики» / Под ред. Ю. Н. Левашева. — СПб., 2003. — С. 81-85.
3. **Баранов А. А.** Состояние здоровья детей на рубеже веков: проблемы и решения // Пробл. туб. — 2001. — № 1. — С. 3-9.
4. **Быковская Г. Н., Слепова О. С.** Исследования роли TNF- α при различной офтальмопатологии // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: Сб. тр. 5-го Конгресса РААКИ. — М., 2002. — Т. 2. — С. 242.
5. **Вишневский Б. И., Мирлина Е. Д., Маничева О. А. и др.** Диагностика микобактерий туберкулеза методом полимеразной цепной реакции при туберкулезе различных локализаций // Проблемы ускоренной бактериологической диагностики туберкулеза: Сборник науч. трудов. — Обнинск, 1996. — С. 29.
6. **Караулов А. В.** Экология и иммунитет: два подхода к изучению: иммунотоксикология и экологическая иммунология // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. — М.: Регион, отд. РАЕН, 2001. — Т. 2. — С. 30-35.
7. **Король О. И.** Актуальные проблемы современной фтизиатрии // Туберкулез у детей и подростков в современных условиях: Материалы регион. науч.-практ. конференции / Под ред. Ю. Н. Левашева. — СПб., 2001. — С. 27-30.
8. **Король О. И., Лозовский М. Э.** Туберкулез у детей и подростков // Руководство «Спутник врача». — СПб.: Питер, 2005. — 432 с.
9. **Панова И. Е.** Пути оптимизации диагностики и лечения туберкулеза глаз: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — 48 с.
10. **Слепова О. С.** Иммунодиагностика и обоснование иммунокорректирующей терапии при воспалительных заболеваниях глаз // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: Сб. тр. 5-го Конгресса РААКИ. — М., 2002. — Т. 2. — С. 383.
11. **Bulletin of the World Health Organization.** — 2008. — Vol. 86 (2). — P. 81-160.

Поступила 2.03.2009.

Рецензент д-р мед. наук В. В. Савко

INCREASE OF EFFICACY OF EARLY DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AFFECTION OF THE EYES

N. V. Konovalova
Odessa, Ukraine

Where were analyzed results of early diagnosis of tuberculosis affection of the eyes in 65 patients with primary and secondary tuberculosis.

The results obtained allow to recommend early diagnosis of the eye and general tuberculosis to be widely used to increase efficacy of its treatment.

