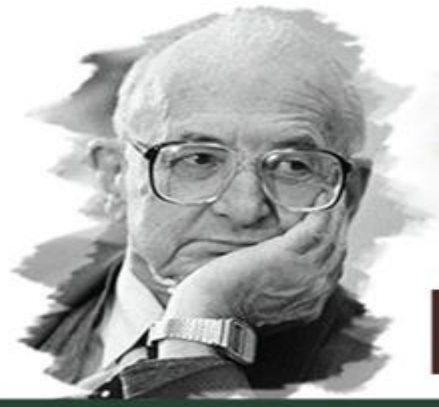


РОССИЯ НА ПУТИ ЛИКВИДАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА: РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

13-15 НОЯБРЯ 2019

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

посвященная памяти академика РАМН М. И. Перельмана

Современные возможности оптической когерентной томографии в ранней диагностике патологии органа зрения у пациентов с ВИЧ и туберкулезом

Е. В. Сабадаш
г. Екатеринбург

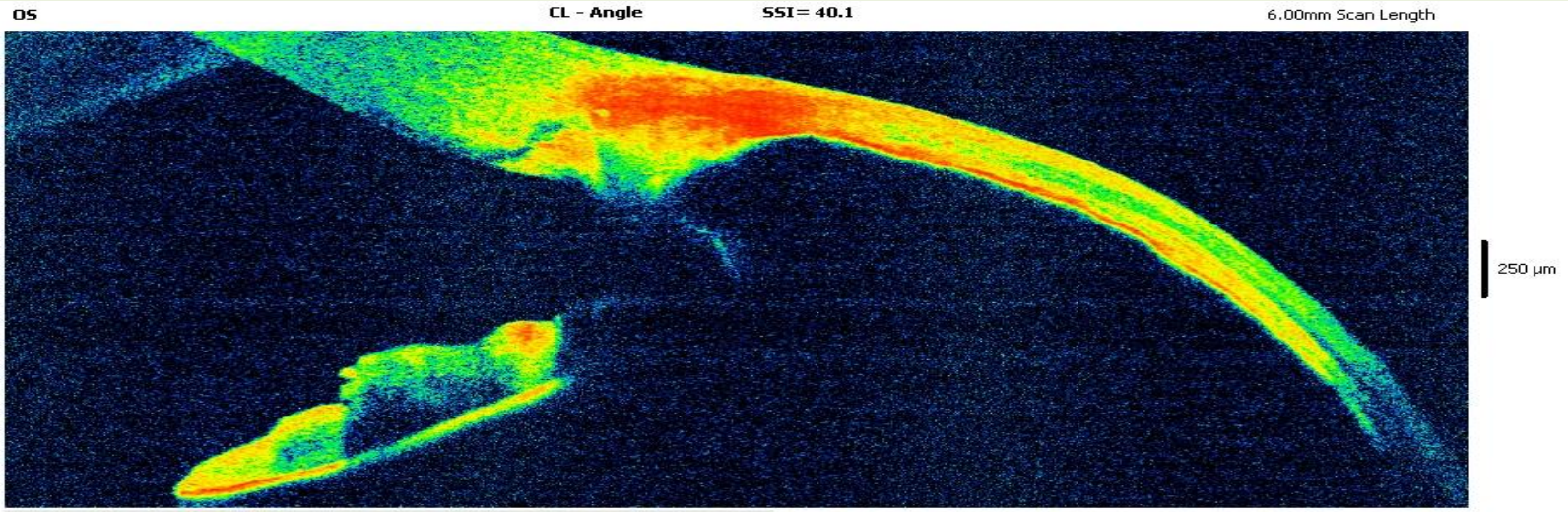
г. Москва
2019г.

Актуальность

Ко-инфекция ВИЧ/туберкулез является
серьезной проблемой
здравоохранения Российской Федерации.

В рамках Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу одной из важнейших задач является совершенствование методов медицинской профилактики, диагностики и лечения при сочетании ВИЧ-инфекции с туберкулезом.

Актуальность

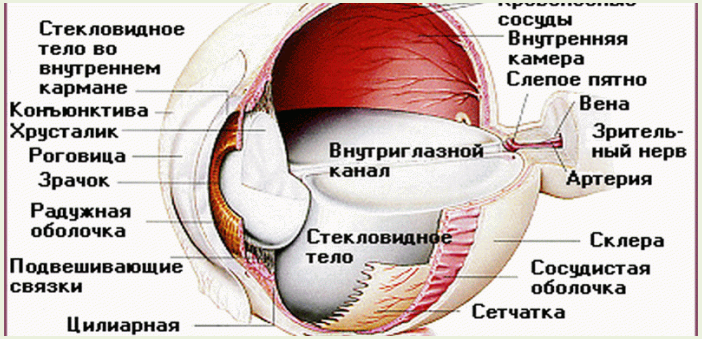


Пациент К., 43 лет.

Диагноз: Острый некроз сетчатки левого глаза. Фиброзно-кавернозный туберкулез, фаза инфильтрации и двухстороннего обсеменения. МБТ (+). МЛУ. В20 4В стадия. Хронический вирусный гепатит С.

Актуальность

Поражение глаз при ВИЧ проявляется заболеваниями как переднего, так и заднего отрезков глаза.



Патология переднего отрезка глаза :
опухоли периокулярных тканей,
микроваскулярные изменения конъюнктивы,
различные инфекции.

Патология заднего отрезка глаза :
ВИЧ–ассоциированная ретинопатия (неинфекционная ретинопатия),
инфекционные заболевания (вирусные ретиниты),
первичная лимфома.

К ВИЧ–ассоциированной ретинопатии относят:
ватообразные очаги (cotton–wool spots),
микроаневризмы,
телеангиэктазии,
отсутствие капиллярной перфузии (ишемические зоны).

Микроваскулярные изменения являются наиболее частыми проявлениями поражения сетчатки при ВИЧ и СПИДе и встречаются примерно у 70% пациентов.

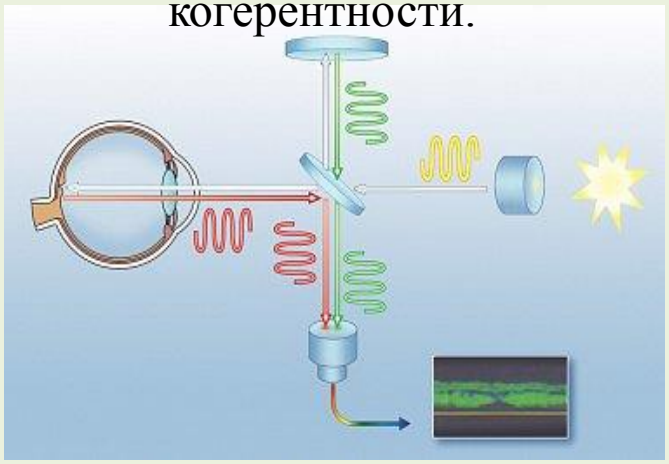
Оптическая когерентная томография

Оптическая когерентная томография (ОКТ) - неинвазивный современный метод исследования, позволяющий визуализировать любые структуры глаза с высочайшим разрешением (1 - 15 микрон), что намного точнее ультразвукового исследования.

Исследование базируется на том, что все ткани организма по-разному отражают световые волны, в зависимости от их структуры. В ходе проведения измеряют время задержки отраженного света, а также его интенсивность после того как он прошел через ткани глаза.

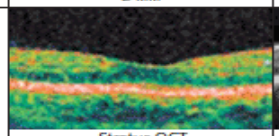
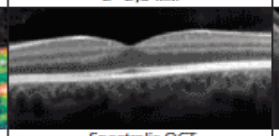
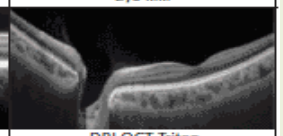
Carmen Puliafito

В ОКТ-системах применяется интерферометрия слабой когерентности.



Принцип метода ОКТ

Таблица 1. Сравнительные характеристики коммерчески доступных ОКТ-приборов (TD-OCT, SD-OCT, SS-OCT)

Параметр сравнения	TD-OCT	SD-OCT	SS-OCT
Методика	Time Domain	Spectral Domain	Swept Source
Длина волны	820 нм	840 нм	1050 нм
Скорость сканирования	400 A-сканов/с	20 000 – 70 000 A-сканов/с	100 000 A-сканов/с
Аксиальное разрешение	10 мкм	3–7 мкм	8 мкм
Поперечное разрешение	20–25 мкм	15–20 мкм	<20 мкм
Глубина сканирования	2 мм	2–2,3 мм	2,6 мм
Изображения сетчатки	 Stratus OCT	 Spectralis OCT	 DRI OCT Triton

Современные приборы ОКТ высокого и сверхвысокого разрешения имеют скорость съемки 20 000–52 000 сканов в секунду и более с разрешением 1–4 мкм.

Высокая скорость позволяет снизить количество артефактов, а высокое разрешение — перейти с ***тканевого на клеточный и субклеточный уровни***.

Данный метод отличает высокая воспроизводимость результатов повторных исследований одного пациента разными специалистами, высокий индекс согласия специалистов при оценке полученных данных.

Опыта использования ОКТ у пациентов с туберкулезом до сих пор нет, работ посвященных разработке методик ОКТ, в том числе калиброметрии, у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ туберкулез нет.

Цель исследования

Изучить возможность доклинической диагностики поражений органа зрения у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез с помощью оптической когерентной томографии.

Проспективное исследование двух клинических групп, мужчин и женщин в возрасте от 18 до 42 лет, не предъявляющих жалоб со стороны органа зрения: **первая** n=31(62 глаза) – с туберкулезом (легочной и внелегочной локализации) и ВИЧ-инфекцией, с количеством CD4+ клеток от 200 до 400, получающих антиретровирусную терапию; **вторая** n=29 (58 глаз) – с туберкулезом (легочной и внелегочной локализации), продолжительностью заболевания не более года, без ВИЧ; **контрольная** группа (здоровые), n=20(40 глаз).

Критерии исключения: прием этамбутола гидрохлорида, ангиопатия сетчатки, сахарный диабет 1 или 2 типа, помутнение сред глаз (например, наличие катаракты), наличие нистагма и любой патологии исключающей возможность фиксации взора во время обследования.

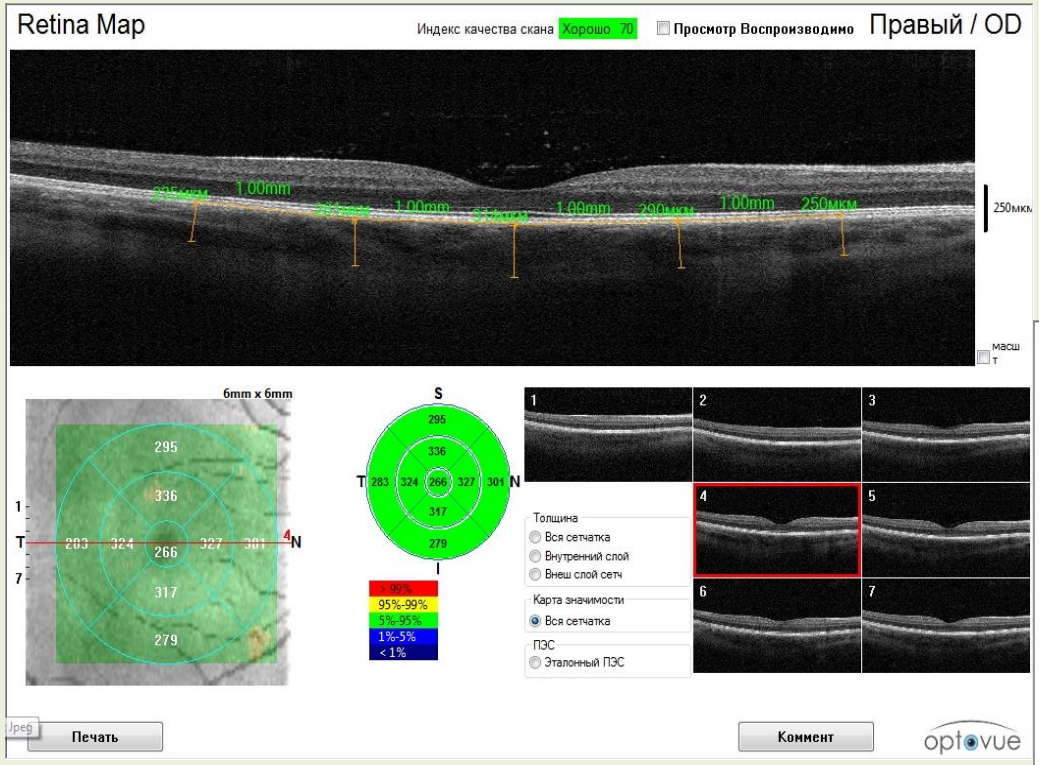
Во всех группах проводилось стандартное офтальмологическое обследование и ОКТ (ivue-100, версия 3.1, карта Nerve Fiber 3D Disc, режим En Face) с измерением:

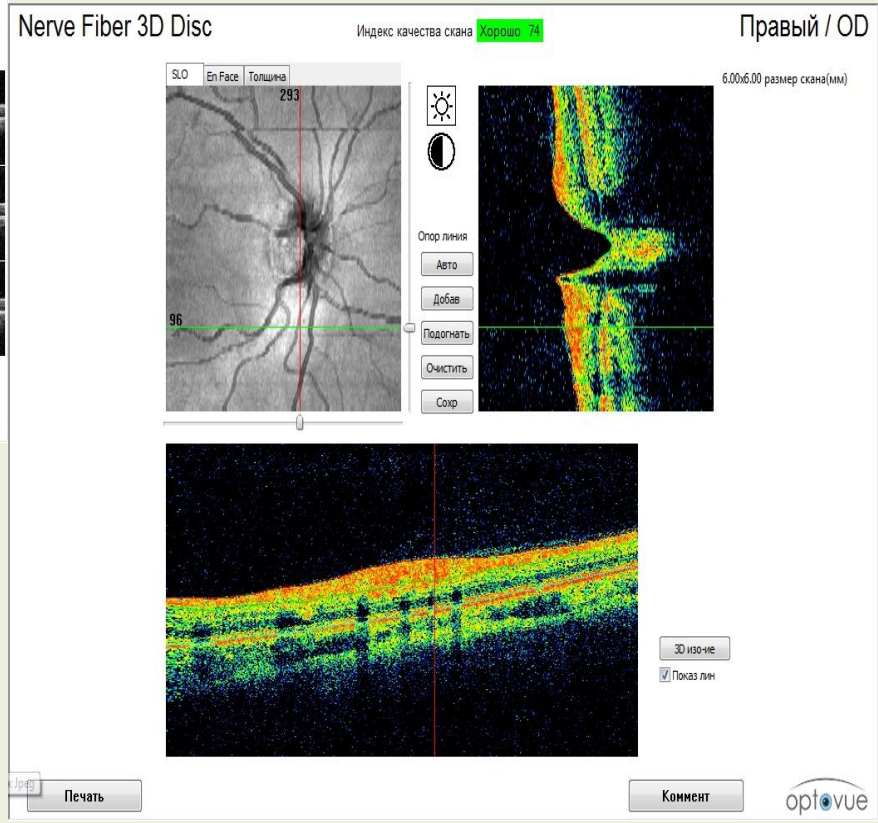
* толщины хориоидеи (карта Retina Map) и
*диаметра сосудов сетчатки: верхних и нижних темпоральных и назальных артерий и вен на расстоянии 0,5–0,75 диаметра диска от края диска зрительного нерва.

На основании полученных результатов было вычислено соотношение диаметра артерии и вены - артериовенозный коэффициент (АВК).

АВК - показатель, отражающий состояние сосудистого русла, степень дегенеративных процессов сетчатки и ретинопатии.
Статистическая обработка данных производилась в программе MicrosoftExcel, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

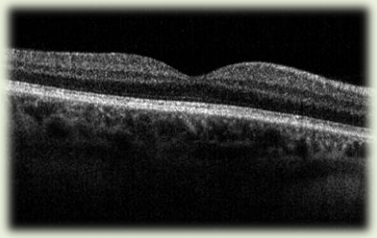
Определение толщины хориоидеи при помощи ОКТ



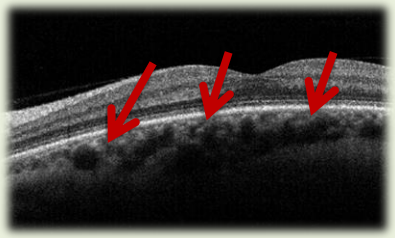


Толщина хориоидеи (мкм M±м) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез, туберкулезом и в контрольной группе

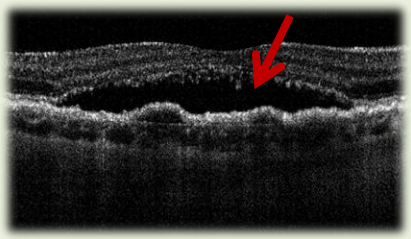
Группы	Толщина хориоидеи						
	Фовеа	Назальнее фовеа			Темпоральнее фовеа		
		1000 мкм	2000 мкм	3000 мкм	1000 мкм	2000 мкм	3000 мкм
1 n=31 62 глаза	245,5 ±53,0	235,6 ±53,5	180,2±52,9	132,4±32,7	228,2±67,5	206,7±58,3	164,2 ±57,0
2 n=29 58 глаз	301,2±53,7	264,0±64,7	214,1±47,3	178,2±44,9	280,9±55,8	226,7±62,5	193,5±56,5
Контрольная n=20 40 глаз	314 ±13,0	290 ±18,7,0	250 ±17,2	245 ±16,2	281±23,2	235±17,4	230±18,3



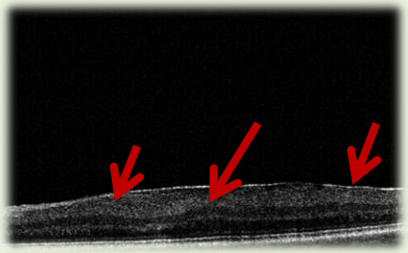
Макулярная дегенерация



Макулярный отек

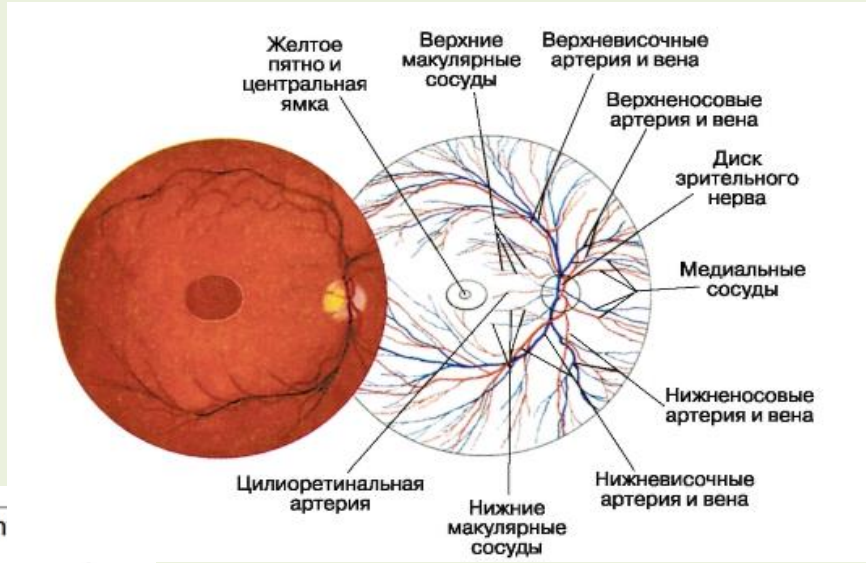


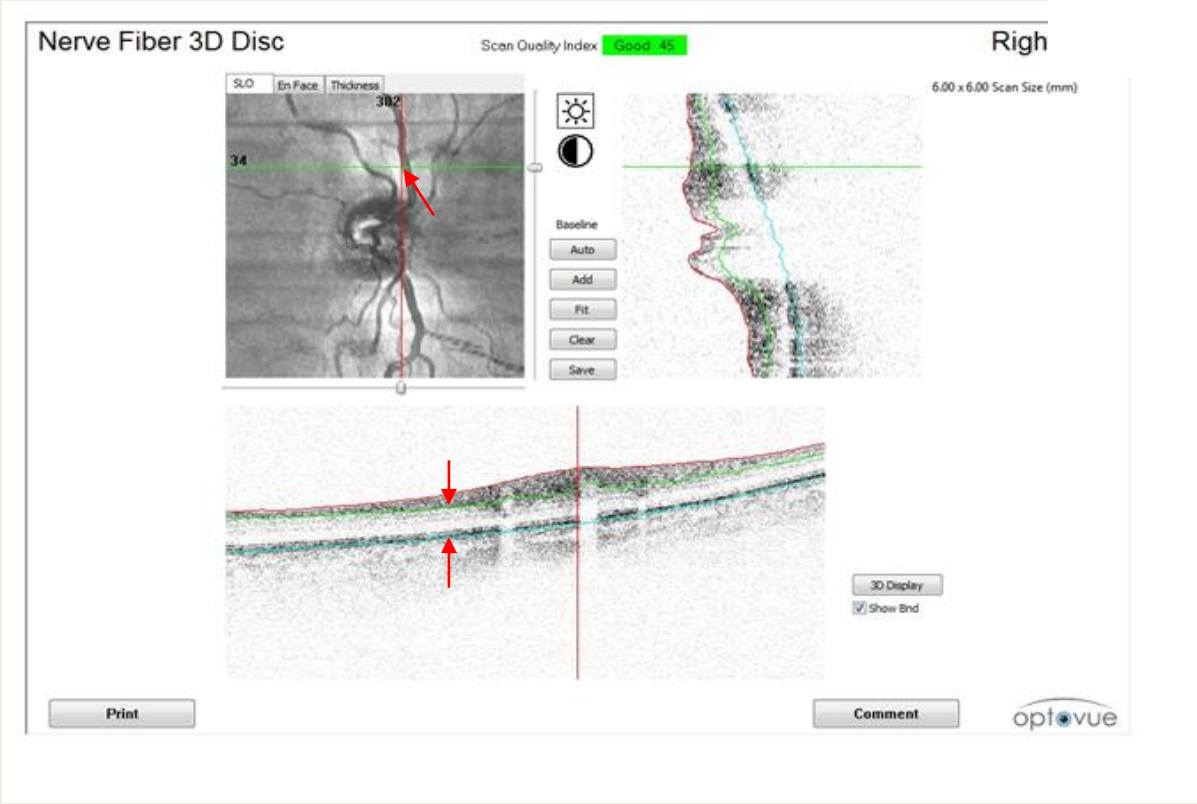
Отслойка нейроэпителия



Эпиретинальная мембрана

Калиброметрия

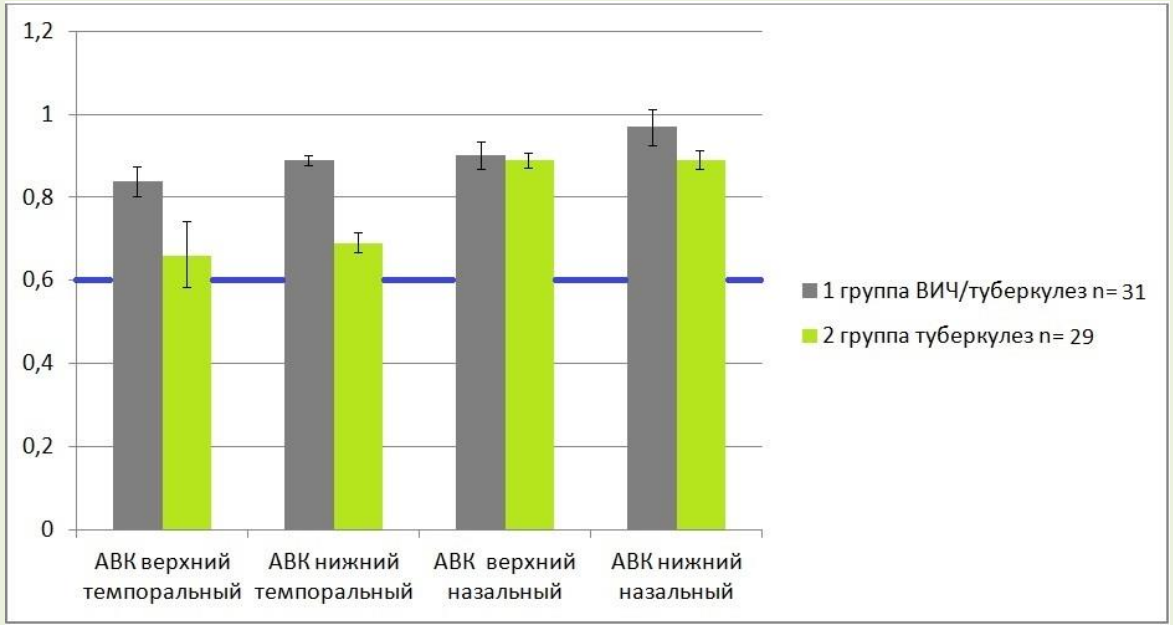




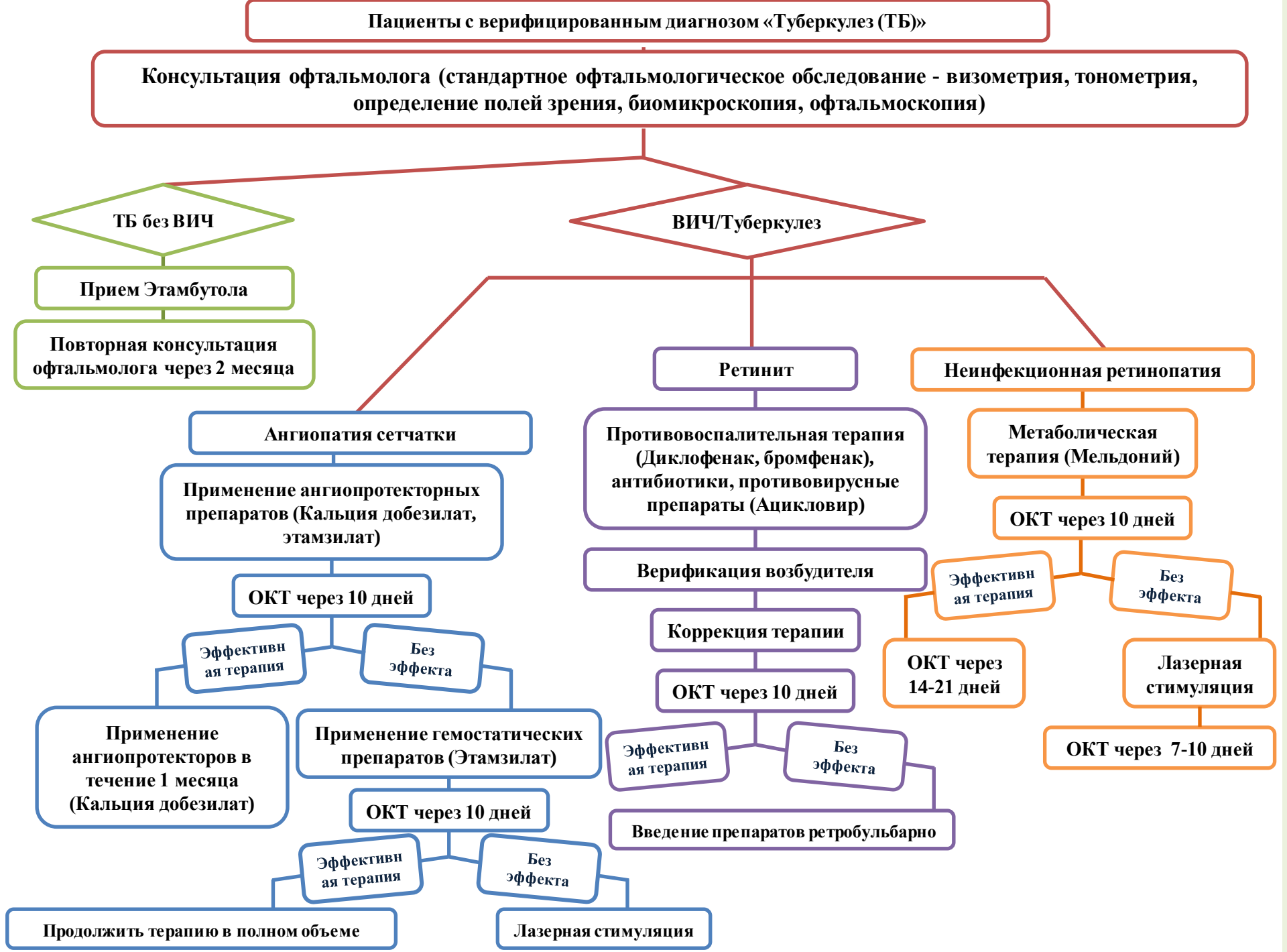
Результаты калиброметрии сосудов сетчатки (мкм, М±м) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез и туберкулезом

Диаметр сосудов глазного дна	1 группа (n=31 (62 глаз)	2 группа (n=29 (58глаз)
Верхняя темпоральная артерия	80,25±6,31	97,86±6,65
Верхняя темпоральная вена	95,36±8,54	146,86±7,61
Нижняя темпоральная артерия	86,08±7,53	99,35±6,62
Нижняя темпоральная вена	97,08±8,44	143,38±8,53
Верхняя назальная артерия	46,25±6,31	57,86±6,65
Верхняя назальная вена	51,36±8,54	64,86±7,61
Нижняя назальная артерия	48,08±7,53	59,35±6,62
Нижняя назальная вена	49,08±8,44	66,38±8,53

Артерио-венозные коэффициенты

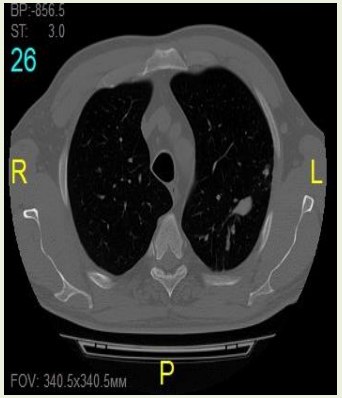


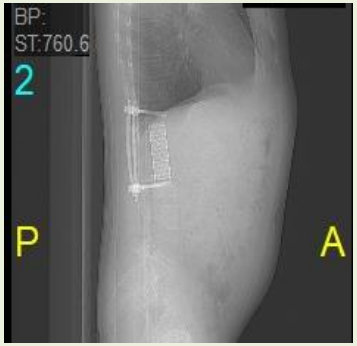
АВК в контрольной группе на верхних и нижних темпоральных, верхних и нижних назальных сосудах составил 0,6 ±0,09

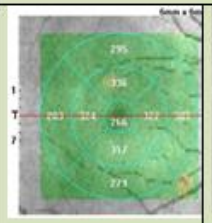
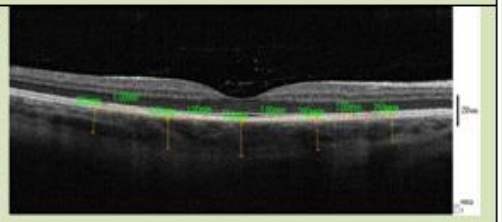
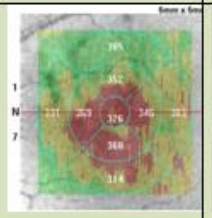
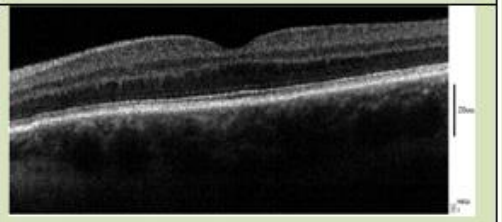
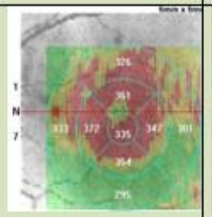
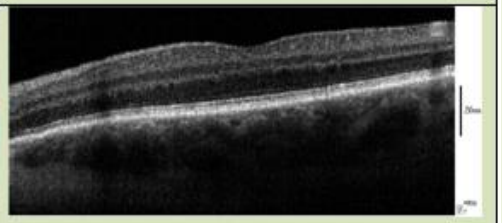
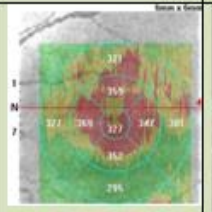
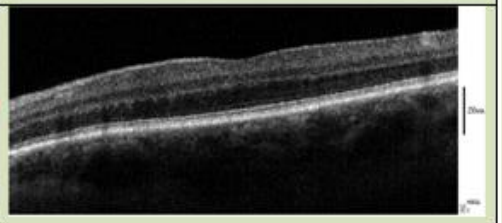

Пациенты с верифицированным диагнозом «Туберкулез (ТБ)»
Консультация офтальмолога (стандартное офтальмологическое обследование - визометрия, тонометрия, определение полей зрения, биомикроскопия, офтальмоскопия)
ТБ без ВИЧ
ВИЧ/Туберкулез
Прием Этамбутола
Повторная консультация офтальмолога через 2 месяца
Ангиопатия сетчатки
Применение ангиопротекторных препаратов (Кальция добезилат, этамзилат)
ОКТ через 10 дней
Эффективная терапия
Без эффекта
Применение ангиопротекторов в течение 1 месяца (Кальция добезилат)
Применение гемостатических препаратов (Этамзилат)
ОКТ через 10 дней
Эффективная терапия
Без эффекта
Продолжить терапию в полном объеме
Лазерная стимуляция
Ретинит
Противовоспалительная терапия (Диклофенак, бромфенак), антибиотики, противовирусные препараты (Ацикловир)
Верификация возбудителя
Коррекция терапии
ОКТ через 10 дней
Эффективная терапия
Без эффекта
Введение препаратов ретробульбарно
Неинфекционная ретинопатия
Метаболическая терапия (Мельдоний)
ОКТ через 10 дней
Эффективная терапия
Без эффекта
ОКТ через 14-21 дней
Лазерная стимуляция
ОКТ через 7-10 дней

Пациент Д., 48 лет.

Диагноз: Генерализованный туберкулез: Туберкулезный спондилит Th12-L3, двухэтапное оперативное лечение (2013, 2016 г.г.). Туберкулез мочеполовых органов. Туберкулёма верхней доли левого лёгкого, МБТ (+), ШЛУ. В20 4Б стадия, АРВТ. Хронический вирусный гепатит С.





	Артерио-венозный коэффициент				Retina Map	
	Верхний темпор.	Верхний назальн.	Нижний темпор.	Нижний назальн.		
Норма	0,6	0,6	0,6	0,6		
I	1	0,5	0,6	1		
II	0,84	1,03	1,06	1,07		
III	1,024	1	0,87	1,2		

Выводы

1. Оптическая когерентная томография позволяет выявить доклинические изменения заднего отрезка глаз у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез .
2. У пациентов с туберкулезом и ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез отмечено уменьшение толщины хориоидеи в области фовеа по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (на 4,07 и 21,8% соответственно).
3. У пациентов с туберкулезом и ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез имеется изменение калибра артерий и вен сетчатки. Повышение артерио-венозного коэффициента более выражено у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез.
4. Оптическая когерентная томография может быть предложена в качестве скрининга у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез для профилактики тяжелой патологии органа зрения.

Литература

1. Астафьева Н.В., Елисеева Э.Г., Шмырева В.Ф. Метод калиброметрии в оценке гемодинамики ретинальных сосудов // Вестник офтальмологии. - 1992. N 6. - С.38-40.
2. Балалаева Н.В., Александров А.И., Соколова Э.А., белая А.Н., Кулабухова Л.И., Шишин Ю.В. Оптическя когерентная томография заднего сегмента глаза в офтальмологической практике // Тольяттинский медицинский консилиумю. - 2012. N 3-4. -С.58-62.
3. Вирусные поражения органа зрения у больных ВИЧ-инфекцией / Н.Р. Марченко [и др.] //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 5.
4. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Под ред. В.В.Покровского.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014
5. Государственная стратегия противодействия ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Распоряжение правительства Российской Федерации №2203-р от 20 октября 2016 года.
6. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). - М.: Воениздат, 1998. - 208 с.
7. Кацнельсон Л.А. и др. Сосудистые заболевания глаз. -М.:Медицина,1990. - 350 с.
8. Ламброзо Б., Рисполи М. ОКТ сетчатки. Метод анализа и интерпретации. - М.: Апрель, 2012. - 83 с.
9. Махачева З.А., Аванесова Л.А. СПИД и глаза: учебное пособие / З.А. Махачева, Л.А. Аванесова. – Махачкала, 2001. – 72 с.
10. Нечаева О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Мед. алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2017; 3 (30, 327): 24–33.
11. Нурмухаметова, Е. А. Поражение глаз при ВИЧ-инфекции // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 1. – С. 10.
12. Оптическая когерентная томография сетчатки под ред. Дакер Джей С., Вэхид Надия К., Голдман Дэрин Р. МеДпресс-Информ.2016. - 192с.
13. Пантелеев, А. М. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных / А.М. Пантелеев, Т.А. Савина, Т.Ю. Супрун // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 2. – С. 16-19.
14. Рекомендации европейского клинического общества спида (European AIDS Clinical Socity). октябрь 2017. Русская версия 9.0.
15. Светозарский С.Н., Копишинская С.В. Оптическая когерентная томография сетчатки при нейродегенеративных заболеваниях // СТМ J. - 2015. Т. 7, N 1. -С.116-123.
16. Свирин А.В., Кийко Ю.И., Обруч Б.В., Богомолов А.В.Спектральная оптичкская когерентная томография: принципы и возможности метода // РМЖ. - 2009. N 2. - С.50-52.
17. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. Под ред. С.А.Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ,2017.
18. Хижняк, Т.В. Патология органа зрения у больных ВИЧ-инфекцией: по материалам КИБ им. С.П. Боткина / Т.В. Хижняк, Н.С. Паньков // Актуальные инфекции XXI века: материалы конференции, посвященной 120-летию инфекционной больницы им. С.П. Боткина. – СПБ.: Изд-во НИИХ СПбГУ, 2002. – С. 156-157.
19. Хокканен, В.М. Туберкулез глаз // Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу/ под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. – СПб., ЭЛБИ-СПб, 2006. – С. 306-316
20. Шилова м.в. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения. мед. алфавит. Больница. Эпидемиология и гигиена. 2016; 2 (18, 281): 5–12
21. Щуко А.Г., Малышева. В.В.. Оптическая когерентная томография в диагностике глазных болезней. – М.: ГЕОТАР - Медиа, 2010. - 123 с.
22. Babu R.B., Sudharshan S., Kumarasamy N., Therese L., Biswas J. Ocular tuberculosis in acquired immunodeficiency syndrome // Am J Ophtalmol - 2006. -Vol. 142, No. 3. P.413-418.
23. Cunningham E.T., Margolis T.P. Ocular manifestation of HIV infectionn // Engl J Med - 1998. - Vol. 339, No. 4. P.236-244.
24. Global tuberculosis report. 2016. WHO/HTM/TB/2016.13.
25. Hee M., Puliafito C.A., Wong C. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography // Arch. Ophthalmol - 1995. - Vol. 113, No. 3. P.1019 – 1029.
26. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) quasispecies at the sites of Mycobacterium tuberculosis infection contribute to systemic HIV-1 heterogeneity / K. Collins [et al.] // J. Virol. – 2002. – № 76:4. – P. 1697-1706.
27. Klein R., Klein B.E., Knudtson M.D., Wong T.Y., Tsai M.Y. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study // Arch Ophthalmol - 2006. - Vol.124. P.87-94.
28. Knudtson M.D., Lee K.E., Hubbard L.D., Wong T.Y., Klein R., et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters // Curr Eye Res - 2003. - Vol. 27. P.143-149.
29. Manifestations and outcome of extra-pulmonary tuberculosis: impact of human immunodeficiency virus co- infection / E. Kwara [et al.] // Int. J. Tuberc. Dis. – 2005. – № 9. – P. 485-493.
30. Mills E.J., Bärnighausen T., Negin J. HIV and aging–preparing for the challenges ahead // N Engl J Med - 2012. - Vol. 366. P.1270-1273.
31. Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome / D.A. Jabs [et al.] // Ophthalmology. – 1989. – Vol. 96. – Issue 7. – P. 1002-1099.
32. Pathai S., Weiss H.A., Lawn S.A. et all. Retinal arterioles narrow with increasing duration jf antiretroviral therapy in HIV infection: a novel estimator of vascular risk in HIV – URL: https//doi.org/10.1371/journal.pone.0051405 (дата обращения 2018-09-28).
33. Ross Allison C., Rizk N., o'riordan Mary A., Dogra V., El-Bejjani D., et al. Relationship between Inflammatory Markers, Endothelial Activation Markers, and Carotid Intima-Media Thickness in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy // Clin infect dis - 2009. - Vol. 49. P.1119-1127.
34. Solages A., Vita J.A., Thornton D.J., Murray J., Heeren T., et al. Endothelial function in HIV-infected persons // CLIN INFECT DIS - 2006. - Vol. 42. P.1325-1332.
35. Tuberculous uveitis / E.l Bakkali [et al.] //J. Fr. Ophtalmol. – 2001. –24(4). – P. 396-399.

Благодарим за внимание!