

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-Р ГЕОРГИ ТОМОВ МАРКОВ

ИДИОПАТИЧЕН ПАНУВЕИТ –
ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ
ВЪЗМОЖНОСТИ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ
АКАД. Д-Р ПЕТЯ ВАСИЛЕВА, ДМН

СОФИЯ 2015 г.

Дисертационният труд съдържа 192 страници, от които 9 страници с приложения. Онагледен е с 6 фигури и 175 таблици. В библиографията са включени 250 заглавия.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита на заседание на Катедрата по Офталмология при Медицински Факултет на Медицински Университет – София, където д-р Георги Томов Марков е редовен докторант.

Научно жури:

Проф. д-р Нели Петкова Сивкова, дм – рецензия

Доц. д-р Иван Веселинов Танев, дм – рецензия

Проф. д-р Мариета Иванова Конарева-Костянева, дм - становище

Акад. проф. Петя Иванова Василева, дмн - становище

Доц. д-р Лъчезар Георгиев Войнов, дм – становище

Технически сътрудник: Красимира Славова

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 17.04.2015 г. от 14.00 часа в аудитория „Янко Добрев” в сградата на II-ра хирургия, бул. „Георги Софийски” 1.

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на страницата на Медицински Университет-София.

Списък на използваните съкращения:

АХ	Артериална хипертония
ВКХ	Болест на Вогт-Коянаги-Харада
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина
ЕРМ	Епиретинална мембрана
ЗД	Захарен диабет
ИДП	Идиопатичен панувеит
ИДУ	Идиопатичен увеит
ИЗА	Индоцианово-зелено ангиография
ИМТ	Некортикостероидна имуномодулираща терапия
ИОЛ	Интраокуларна леща
ИУ	Интермедиерен увеит
КАТ	Компютърна аксиална томография
КС	Кортикостероиди
ЛК	Лазерна коагулация
МЛИ	Мембрана лимитанс интерна
МО	Макулен оток
ОЗМПШЕ	Остра задна мултифокална плакоидна пигментна епителиопатия
ОХ	Очна хипертензия
ОР	Отлепване на ретината
ОС	Офталмия симпатика
ПК	Предна очна камера
ПКК	Пълна кръвна картина
ПРУ	Преден увеит
ПУ	Панувеит
РНК	Рибонуклеинова киселина
РПЕ	Ретинен пигментен епител
СЛЕ	Системен лупус еритематодес
СУЕ	Скорост на утаяване на еритроцитите

ТБ	Туберкулоза
ТКР	Т-клетъчен рецептор
ФА	Флуоресцеинова ангиография
ФЕ	Факоемулсификация
ХНВ	Хориоидална неоваскуларна мембрана
ХХ	Хиперхолестеролемия
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс

Англоезични съкращения:

ACE	Ангиотензин-конвертиращ ензим
ANA	Антинуклеарни антителна
ANCA	Антинеутрофило цитоплазматични антителна
CCP	Cyclic citrullinated polypeptide
CMV	Цитомегаловирус
CRP	Ц-реактивен протеин
CTL	Цитотоксични Т-лимфоцити
dsDNA	Двойноверижна ДНК
EBV	Epstein-Barr virus
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Human leukocyte antigen
HSV	Herpes-simplex вирус
Ig	Имуноглобулин
И	Интерлевкин
IFN-γ	Интерферон гама
IUSG	International uveitis study group
MEWDS	Multiple evanescent white dot syndrome
MPO	Myeloperoxidase
NK	Natural killer cells
NK-T	Natural killer T-cells
OCT	Optical coherence tomography - оптична кохерентна томография

OIUF	Ocular immunology and uveitis foundation
PR3	Proteinase – 3
RPR	Rapid plasma reagin test
SS-A	Sjögren's-syndrome-related antigen A
SS-B	Sjögren's-syndrome-related antigen B
ssDNA	Едноверижна ДНК
SUN	Standardization of uveitis nomenclature
TNF-alpha	Tumour necrosis factor alpha
VDRL	Venereal disease research laboratory test
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VZV	Varicella-zoster вирус

Съдържание

Въведение.....	12
Първа глава. Литературен обзор.....	14
1.1 Дефиниция.....	14
1.2 Анатомични и патоанатомични съображения.....	14
1.2.1 Ирис.....	14
1.2.2 Цилиарно тяло.....	15
1.2.3 Хориоидея.....	16
1.3 Имулна система и възпалителни вътреочни заболявания.....	17
1.3.1 Имунитет, имунни клетки и медиатори.....	17
1.3.1.1 Имуни клетки.....	18
1.3.1.1.1 Фагоцитиращи клетки.....	18
1.3.1.1.2 В-лимфоцити.....	18
1.3.1.1.3 Т-лимфоцити.....	19
1.3.1.1.4 Мастоцити.....	19
1.3.1.1.5 НК и НК-Т-клетки.....	19
1.3.1.1.6 Антиген-представящи клетки.....	19
1.3.1.2 Имуни медиатори.....	20
1.3.1.2.1 Антитела.....	20
1.3.1.2.2 Цитокини.....	20
1.3.1.2.3 Хемокини и хемокинови рецептори.....	20
1.3.1.2.4 Адхезионни молекули.....	20
1.3.1.2.5 Други молекули.....	21
1.3.2 Механизми на имунните отговори.....	21
1.3.3 Имулна привилегия.....	23
1.3.4 Главен комплекс на тъканната съвместимост и клинични асоциации при увеити.....	24
1.4 Класификация на увеитите.....	25
1.5 Епидемиология на увеитите.....	30
1.6 Етиология на увеитите.....	32
1.7 Диагностика на увеитите.....	33
1.7.1 Симптоматология.....	33
1.7.2 Обективни признаци.....	35
1.7.3 Специализирани изследвания.....	37
1.7.3.1 Специализирани изследвания на вътреочна течност.....	37
1.7.3.2 Специализирани серологични изследвания.....	39

1.7.3.3 Други специализирани лабораторни изследвания.....	40
1.7.3.4 Специализирани образни и електрофизиологични изследвания.	41
1.7.3.4.1 Флуоресцеинова ангиография.....	41
1.7.3.4.2 Ангиография с индоцианово зелено.....	41
1.7.3.4.3 Ултразвукова диагностика.....	42
1.7.3.4.4 Оптична кохерентна томография.....	42
1.7.3.4.5 Електроретинография.....	42
1.7.3.4.6 Други образни изследвания.....	42
1.7.3.5 Инвазивни диагностични методи.....	42
1.7.3.5.1 Пункция на предна очна камера.....	43
1.7.3.5.2 Витреална биопсия/диагностична витректомия.....	43
1.7.3.5.3 Хориоретинална биопсия.....	43
1.7.3.5.4 Конюнктивална биопсия.....	43
1.7.3.5.5 Биопсия на слъзната жлеза.....	44
1.8 Лечение на увеитите.....	44
1.8.1 Медикаментозна терапия.....	44
1.8.1.1 Нестероидни противовъзпалителни средства.....	44
1.8.1.2 Кортикостероиди.....	45
1.8.1.3 Некортикостероидни имunosупресори.....	46
1.8.1.3.1 Антиметаболити.....	50
1.8.1.3.2 Т-клетъчни инхибитори.....	51
1.8.1.3.3 Алкилиращи агенти.....	52
1.8.1.3.4 Биологични средства.....	53
1.8.2 Хирургично лечение при увеитите.....	53
1.8.2.1 Хирургично лечение на катаракта.....	54
1.8.2.2 Витректомия.....	54
1.8.2.3 Антиглаукомна хирургия.....	55
1.8.2.4 Периферна криокоагулация на ретината.....	55
1.8.2.5 Отстраняване на поясовидна кератопатия.....	55
1.8.2.6 Кератопластика.....	55
1.8.2.7 Лазерно лечение.....	56
1.9 Изводи от литературния обзор.....	56
Втора глава. Цел и задачи.....	57
Трета глава. Материали и методи.....	58

3.1	Материали.....	58
3.2	Критерии за включване и изключване от проучването.....	58
3.3	Дефиниции и основни понятия.....	59
3.3.1	Идиопатичен панувеит.....	59
3.3.2	Терапевтична ремисия.....	59
3.3.3	Спонтанна ремисия.....	59
3.3.4	Медикаментозен контрол.....	59
3.4	Диагностика.....	60
3.4.1	Клинични диагностични методи.....	60
3.4.2	Специализирани образни изследвания.....	60
3.4.3	Специализирани серологични изследвания.....	60
3.4.4	Въпросник за увеити.....	61
3.5	Терапевтични методи.....	61
3.5.1	Имуномодулираща терапия.....	61
3.5.1.1	Терапия с кортикостероиди.....	62
3.5.1.2	Терапия с некортикостероидни имуномодулиращи средства.....	62
3.5.1.2.1	Терапия с антиметаболити.....	62
3.5.1.2.2	Терапия с Т-клетъчни инхибитори.....	62
3.5.1.2.3	Терапия с алкилиращи агенти.....	63
3.5.1.2.4	Терапия с биологични средства.....	63
3.5.1.3	Терапия с комбинация от кортикостероидни и некортикостероидни имуномодулатори.....	63
3.5.2	Хирургично лечение.....	63
3.6	Математико-статистически анализ на резултатите.....	64
Четвърта глава. Резултати.....		65
4.1	Демографски характеристики на пациентите с панувеит.....	65
4.2	Системни заболявания при пациентите с панувеит.....	68
4.2.1	Артериална хипертония.....	68
4.2.2	Захарен диабет.....	71
4.2.3	Хиперхолестеролемия.....	73
4.2.4	Рискови фактори при пациенти с панувеит.....	75
4.3	Субективни оплаквания.....	78
4.4	Очни структурни и функционални изменения.....	78
4.4.1	Двустранност на увеита.....	78
4.4.2	Очна хипертензия.....	81
4.4.3	Глаукома.....	84
4.4.4	Макулен оток.....	88

4.4.5 Епиретинална мембрана.....	92
4.4.6 Катаракта.....	97
4.4.7 Ретинален васкулит.....	101
4.4.8 Отлепване на ретината.....	105
4.4.9 Други очни усложнения.....	108
4.5 Лечение на увеитите.....	108
4.5.1 Медикаментозно лечение на увеитите.....	108
4.5.1.1 Кортикостероиди.....	108
4.5.1.2 Комбинирана терапия с кортикостероиди и некортикостероидни имуномодулатори.....	109
4.5.1.3 Лечение с некортикостероидни имуномодулатори.....	110
4.5.1.3.1 Антиметаболити.....	110
4.5.1.3.1.1 Метотрексат.....	110
4.5.1.3.1.2 Микофенолат мофетил.....	111
4.5.1.3.2 Т-клетъчни инхибитори.....	112
4.5.1.3.3 Цитостатици.....	113
4.5.1.3.4 Моноклонални антитела.....	114
4.5.1.3.5 Комбинирана терапия с некортикостероидни имуномодулиращи медикаменти.....	115
4.5.1.3.5.1 Микофенолат мофетил и циклоспорин.....	115
4.5.1.3.5.2 Метотрексат и циклоспорин.....	116
4.5.1.3.5.3 Други комбинации.....	117
4.5.2 Хирургично лечение на увеитите.....	118
4.5.2.1 Хирургично лечение на катаракта.....	118
4.5.2.2 Парс плана витректомия.....	120
4.5.2.3 Глаукомна хирургия.....	120
4.5.3 Наблюдение.....	120
4.6 Активност на увеитите и терапевтично повлияване.....	121
4.6.1 Активност на възпалителния процес.....	121
4.6.2 Спонтанна ремисия.....	125
4.6.3 Терапевтична ремисия.....	127
4.6.4 Медикаментозен контрол на възпалителния процес.....	130
Пета глава. Дискусия.....	135
5.1 Демографски характеристики.....	135
5.2 Системни заболявания.....	136
5.2.1 Артериална хипертония.....	137

5.2.2 Захарен диабет.....	138
5.2.3 Хиперхолестеролемия.....	138
5.2.4 Рискови фактори при пациенти с панувеит.....	138
5.3 Очни структурни и функционални изменения....	139
5.3.1 Двустранност на увеита....	139
5.3.2 Очна хипертензия....	139
5.3.3 Глаукома....	140
5.3.4 Макулен оток....	141
5.3.5 Епиретинална мембрана...	142
5.3.6 Катаракта...	142
5.3.7 Ретинален васкулит....	143
5.3.8 Отлепване на ретината...	143
5.4 Лечение на увеитите.....	144
5.4.1 Медикаментозно лечение на увеитите....	144
5.4.1.1 Кортикостероиди...	144
5.4.1.2 Комбинирана терапия с кортикостероиди и некортикостероидни имуномодулатори...	145
5.4.1.3 Лечение с некортикостероидни имуномодулатори....	145
5.4.1.3.1 Антиметаболити....	146
5.4.1.3.1.1 Метотрексат....	146
5.4.1.3.1.2 Микофенолат мофетил..	146
5.4.1.3.2 Т-клетъчни инхибитори....	147
5.4.1.3.3 Цитостатици....	147
5.4.1.3.4 Биологични средства - моноклонални антитела...	147
5.4.1.3.5 Комбинирана терапия с некортикостероидни имуномодулиращи медикаменти.....	148
5.4.1.3.5.1 Микофенолат мофетил и циклоспорин...	148
5.4.1.3.5.2 Метотрексат и циклоспорин....	149
5.4.1.3.5.3 Други терапевтични комбинации...	149
5.4.2 Хирургично лечение на увеитите...	149
5.4.2.1 Хирургично лечение на катаракта...	149
5.4.2.2 Парс плана витректомия...	150
5.4.2.3 Глаукомна хирургия...	151
5.5 Активност на увеитите и терапевтично повлияване..	151
5.5.1 Активност	151
5.5.2 Терапевтична ремисия...	151
5.5.3 Спонтанна ремисия....	152
5.5.4 Медикаментозен контрол на възпалителния процес..	152

Шеста глава. Изводи.....	154
Седма глава. Приноси.....	155
Списък на публикациите и участията в научни форуми във връзка с дисертационния труд.....	156
Приложение.....	158
Библиография.....	167

Въведение

Увеитите са хетерогенна група възпалителни заболявания на увеалния тракт. Първите описания на възпалителни заболявания на очите се откриват в древноегипетските папируси на Едуин Смит (1700г. пр.н.е.) и Еберс (1500г. пр.н.е.), където са изложени и терапевтични препоръки [17,55,86]. По-късно Хипократ и Гален също представят характеристики на пациенти с вероятна диагноза увеит.

От епидемиологична гледна точка увеитите засягат хора от всички възрасти и географски области и са сред водещите причини за слепота [174,193,196,220].

Понастоящем увеитите нямат универсална и всеобхватна класификация. По етиологичен принцип увеитите се разделят главно на инфекциозни и неинфекциозни. Според най-популярната и общоприета понастоящем, топографско-анатомичната класификация на "SUN Working Group", те се подразделят на преден, интермедиерен, заден и панувеит. В зависимост от засягането на определени очни структури предните увеити допълнително се разглеждат като ирит, иридоциклит и преден циклит. Интермедиерната група включва парс планит, заден циклит и хиалит. Задните увеити се разделят на ретинит, хориоидит, ретинохориоидит, хориоретинит, невроретинит с фокални, мултифокални и дифузни прояви. Панувеитът представлява състояние, при което се наблюдава засягане на структури от преден и заден очен сегмент. Ретиналният васкулит е възпалително заболяване на ретиналните артериални и венозни съдове, което може да се диагностицира в асоциация с други промени или самостоятелно [201].

В резултат от патологичните промени, свързани с активен вътреочен възпалителен процес, могат да настъпят редица структурни и функционални усложнения като синехии (предни, задни), катаракта, вторична глаукома, отлепване на цилиарното тяло, хипотония, епиретинални мембрани, макулен оток, отлепване на ретината [61].

Диагностиката на увеитите е комплексна и интердисциплинарна [61]. В немалка част от случаите стандартните клинични офталмологични методи е необходимо да се съчетават с многобройни и скъпоструващи специализирани лабораторни и образни изследвания. В около 35% от случаите, въпреки подобрените диагностични възможности и методи, етиологичните фактори остават неизяснени [61]. В подобна ситуация се въвежда терминът идиопатичен увеит.

В исторически аспект лечението на увеитите е еволюирало от приложението на "противовъзпалителни билки" през кръвопускане, включително чрез пиявици, очистителна терапия, пиротерапия [86,114,184], до съвременните високоспецифични имуномодулиращи средства, насочени към определени медиатори на възпалителния процес [61]. Практически лечението на увеитите може да се осъществи чрез консервативни методи посредством приложението на разнообразни медикаменти локално и/или системно (кортикостероиди, нестероидни противовъзпалителни средства, нестероидни имуносупресивни средства, моноклонални антители), хирургични методи като парс плана

витректомия (диагностична, терапевтична) или комбинация от гореизброените [53,61,93].

Основните предизвикателства, свързани с поведението при идиопатични увеити, се състоят в редица затруднения относно терапията и прогнозата за развитие на заболяването. В световен мащаб не се откриват статистически значими проучвания, които разглеждат насочено популации от пациенти с идиопатичен увеит в диагностично и терапевтично отношение.

Първа глава. Литературен обзор

1.1 Дефиниция

Увеитите представляват възпалителни процеси на средната обвивка на окото, увеята, които могат да засегнат ириса, цилиарното тяло и хориоидеята самостоятелно или в комбинация между тях. Възпалителната реакция може да ангажира още склерата, роговицата, стъкловидното тяло, ретината и зрителния нерв.

1.2 Анатомични и патоанатомични съображения

Терминът увеит произлиза от латинската дума "увея", означаваща грозд. Причината е в сферичната форма и кафявия цвят на съдовата обвивка на окото, като зрителният нерв оформя "стъблото" или "дръжката" на грозда [61,198].

Увеалният тракт е разположен между корнеосклерата и невроепитела. Състои се от една предна част – ирис, междинна част – цилиарно тяло, и най-отзад – хориоидея. Ембриологично структурите на увеята произхождат от мезодермата, невроектодермата и от клетки на невралната криста [61,166,198].

1.2.1 Ирис

Ирисът представлява тънка, контрактилна, пигментирана мембрана с централен отвор – зеница, разположена на границата между предна и задна очна камери, между лещата и роговицата [198]. Разделя се на две основни зони – *pars pupillaris* и *pars ciliaris*. Най-периферната част на ириса е свързана с предната повърхност на цилиарното тяло и се означава като корен на ириса. Диаметърът на ириса е около 12 mm, а дебелината му е най-голяма на 2 mm от зеничния ръб, в областта на т.нар коларета. Зеничният диаметър варира от 1-8 mm [198].

Предната ирисова повърхност няма епител. По нея се различават радиални ивици, съставени от снопчета (трабекули) от съединителна тъкан, като между тях се оформят овални пространства, наречени крипти на Фукс. В областта на *pars ciliaris* се наблюдават радиални гребени, образувани от подлежащи големи кръвоносни съдове, клонове на *circulus arteriosus iridis major*, разположен в цилиарното тяло. В областта на коларетата тези съдове образуват непълния малък ирисов артериален кръг - *circulus arteriosus iridis minor*. В периферията на цилиарната част на ириса се откриват концентрични бразди, известни още като контрактилни бразди, които се задълбочават при мидриаза. Задната повърхност на ириса е черна и по нея се наблюдават концентрични бразди, най-гъсто разположени в зеничната част.

Микроскопски ирисът се състои от строма, разположена отпред, с мезенхимен произход, и два слоя епител отзад, произлизващи от невроектодермата [198]. Стромата се състои от съединителна тъкан (колаген, без еластични влакна), кръвоносни съдове,

фибробласти, меланоцити и матрикс. Съдържа още нервни влакна, гладкомускулния *musculus sphincter pupillae* и миоепителните клетки на *musculus dilatator pupillae*. Епителът на задната повърхност е организиран в два слоя. Клетките от вътрешния слой са в тесен контакт със стромата и имат отношение към дилатора на зеницата. Те са продължение на външния пигментен слой на цилиарния епител. Клетките на задния слой са продължение на вътрешния непигментиран слой на цилиарния епител. Тук обаче клетките съдържат множество меланинови гранули и съответни са тъмно пигментирани.

Функциите на ириса са асоциирани с промени в диаметъра на зеницата при различни нива на осветление и при акомодация, компартментализация на окоото и участие в имунните процеси.

1.2.2 Цилиарно тяло

Цилиарното тяло може да се разглежда като пълен, затворен пръстен, разположен от вътрешната страна на предните отдели на склерата [21,198]. Ширината му е около 6 mm (6.5 mm темпорално и 5.5 mm назално). Напред продължава до склералната шпора, а назад – до ога *septa* на ретината. Погледнато отвън цилиарното тяло се простира от точка на около 1.5 mm от корнео-склералния лимб до 7.5–8.0 mm от темпоралната страна и 6.5-7.0 mm назално на булба. Напречното му сечение има триъгълна форма. Предната повърхност или базата на цилиарното тяло е нагъната и се нарича *pars plicata*, докато задната е гладка и плоска и се означава като *pars plana*. Цилиарните израстъци произлизат от *pars plana*, като между тях се установяват и фиброзните влакна, оформящи поддържащия апарат на лещата – зонулите на Цин. Екваторът на лещата е разположен на около 0.5 mm от цилиарните израстъци. Цилиарното тяло е съставено от няколко слоя [21,198]:

1. Цилиарен епител
2. Строма
3. Мускулен слой

Цилиарният епител се състои от два слоя кубични клетки, покриващи предната повърхност на цилиарното тяло. Непигментираният вътрешен слой е продължение на невросензориума на ретината, а пигментираният външен – на РПЕ. Клетките са разположени непосредствено върху цилиарната строма, докато самите те са ориентирани една спрямо друга към клетъчния връх. Клетъчната база на непигментирания епител е насочена към задната очна камера, а базалната мембрана е продължение на МЛИ на ретината. Базалната мембрана на външния слой епител е продължение на тази на РПЕ. На места двата слоя епител са раздалечени, формирайки т.нар. цилиарни канали [21,198].

Цилиарната строма е изградена от хлабава съединителна тъкан, богата на меланоцити и кръвоносни съдове. В границите на стромата е разположен и цилиарният мускул. Съединителната тъкан навлиза и в цилиарните израстъци и оформя тяхната сърцевина.

Цилиарният мускул е съставен от гладка мускулна тъкан и има три компонента:

1. Лонгитудинални или меридионални влакна – най-външни и непосредствено до склерата
2. Коси или радиални – преминават от първия към третия слой и радиират навън от склералната шпора
3. Циркулярни – най-вътрешни, наподобяващи сфинктер

Функциите на цилиарното тяло са свързани с поддържането на лещата на нормално й анатомично място и участие в процеса на акомодация [21,198]. Предната повърхност на цилиарните израстъци е асоциирана с продукцията на вътреочната течност. Задната им повърхност е насочена към витреалната кухина и вероятно секретира глюкозаминогликани в стъкловидното тяло.

1.2.3 Хориоидея

Хориоидеята е тънка, мека, кафява обвивка, която приляга към вътрешната повърхност на склерата [19,198]. Простира се между зрителния нерв и цилиарното тяло. Най-дебела е в задния полюс – 0.22 mm, като напред постепенно изтънява до 0.1 mm. Вътрешната й повърхност е гладка и е свързана здраво с РПЕ. Външната повърхност е по-груба и е свързана здраво към склерата само в областта на зрителния нерв и в участъците, където задните цилиарни артерии и нерви влизат в очната ябълка и около изходните склерални отвори на вортикозните вени. Между склерата и хориоидеята се намира потенциално пространство, известно като пери- или супрахориоидално. Там са разположени тънки, пигментирани повлекла от съединителна тъкан и дългите и късите задни цилиарни артерии и нерви. В областта на зрителния нерв хориоидеята продължава като *ria matter* и арахноидея. Хориоидеята може да се разглежда като съставена от няколко слоя – слой на големите съдове, на съдовете със среден калибър, капилярен слой (хориокапилярис) и Брухова мембрана. Слоеве на съдовете с голям и среден калибър се състоят от хлабава съединителна тъкан, съдържаща меланоцити. Артериите са клонове на задните къси цилиарни артерии. Вените са с по-голям калибър и се вливат във вортикозните вени. Описаните съдове са непроникливи при нормални обстоятелства. Хориокапилярисът е изграден от фенестрирани капиляри с широк лумен и саковидни дилатации. Калибърът и плътността на капилярите са най-големи в областта на макулата. Бруховата мембрана представлява най-вътрешният хомогенен слой с дебелина от 2-4 микрометра. Изградена е от 5 различни компонента [19,198]:

1. Базалната мембрана на ендотела на хориокапиляриса
2. Външен слой от колагенни влакна
3. Среден слой от еластични влакна
4. Вътрешен колагенов слой
5. Базална мембрана на РПЕ

Основната функция на хориоидеята е изхранването на външните слоеве на ретината – до външния плексиформен слой. Освен това през нея преминават съдове за предния очен сегмент. Предполага се още, че промените в хориоидалния кръвен ток влияят върху топлообмена и терморегулацията на ретината. Пигментните клетки в хориоидеята

поглъщат част от проникналата светлина и предпазват от прекомерно вътрешно отражение на светлинните лъчи.

Увеята се кръвоснабдява от цилиарните артерии – предни, задни, къси и дълги, произхождащи от *a.ophthalmica*. Ирисът и цилиарното тяло са кръвоснабдени от предните и задните дълги цилиарни артерии посредством *circulus arteriosus iridis major*, намиращ се от своя страна в цилиарното тяло, въпреки наименованието си [198]. Предните цилиарни артерии са клончета на мускулните артерии. Задните къси цилиарни артерии са отговорни за артериалното кръвоснабдяване на хориоидеята. Венозният оток на увеята се осигурява от вортикозните вени и в по-малка степен – на склерални и еписклерални вени.

Инервацията на увеята произлиза от дългите и къси цилиарни нерви [109]. Дългите цилиарни нерви произлизат от *n.nasociliaris*, който е клон на *n.trigeminus* чрез *n.ophthalmicus*. Тригеминалната инервация обуславя сетивността на разглежданата анатомична област. В състава на дългите цилиарни нерви има и симпатикови нервни влакна от горния шиен симпатиков ганглий. Късите цилиарни нерви водят началото си от цилиарния ганглий и включват постганглионарни парасимпатикови и някои симпатикови влакна.

1.3 Имунна система и възпалителни вътречни заболявания

Основната физиологична функция на имунната система е защита от инфекции. В определени случаи обаче, имунните отговори са асоциирани с патологични последствия за нормалните тъкани, както при алергиите и автоимунните заболявания [246].

1.3.1 Имуניתет, имунни клетки и медиатори

Защитата срещу инфекции се осигурява от двете основни подразделения на имунната система – на вродения имунитет, която спомага за първично почистване на инфекциозните агенти, докато се развие антиген-специфичен придобит имунитет. Двете системи са изградени от клетъчни и молекулярни (хуморални) компоненти [1,95]. Клетъчните компоненти на вродения имунитет включват няколко вида фагоцитиращи клетки, НК клетки и НК-Т-клетки. Хуморалните елементи са основно множеството компоненти на комплемента, острофазовите протеини и разнообразни цитокини и хемокини [171]. Клетките, вземащи участие във вродената имунна защита, освен това стимулират клетъчните елементи на придобития имунитет чрез синтез и освобождаване на провъзпалителни цитокини като интерлевкин-1 и TNF-alpha. Те се явяват и антиген-представящи клетки чрез своите TLR (toll-like receptor) рецептори.

Системата на придобития имунитет се различава от вродената по това, че има антиген-специфично действие и имунологична памет [246]. Клетъчните елементи включват две основни фамилии лимфоцити – В- и Т-клетки. В- и Т-лимфоцитите притежават антиген-специфични рецептори на повърхността си, активиращи се при контакт с даден антиген. В-клетките отговарят чрез синтез на антиген-специфични антитела, докато Т-лимфоцитите

се превръщат в ефektorни клетки, които или произвеждат цитокини, активиращи други клетъчни видове, или придобиват цитотоксични качества за лизиране на клетките, проявяващи таргетния антиген.

Всички компоненти на вродения и придобития имунитет имат участие в патогенезата на очните възпалителни процеси [246].

1.3.1.1 Имунни клетки

1.3.1.1.1 Фагоцитиращи клетки

Главната функция на фагоцитите е да откриват, поглъщат и унищожават микроорганизми. Принадлежат към две основни фамилии – полиморфонуклеарни левкоцити и мононуклеарни макрофаги. Полиморфонуклеарните левкоцити, изобилни в циркулацията, се разделят на три подгрупи според оцветяването на техните вътреклетъчни гранули – неутрофили, базофили и еозинофили. Полиморфонуклеарните клетки са първите имунни клетки, навлизащи в инфектираният тъкан и са от ключово значение в защитата срещу бактерии. Неутрофилите в частност са характерни за остро възпаление. Срещат се често в условията на увеит като при болест на Бехчет и остър увеит, както и при експерименталните модели на вътреочно възпаление при животни [29]. Базофилите и еозинофилите имат специфично значение за алергичните реакции, като еозинофилите имат основна роля и в антихелминтната защита [117,186].

Макрофагите и техните прекурсори в кръвната циркулация – моноцитите, имат ключово значение както за вродения, така и за придобития имунитет. Макрофагите се откриват в повечето нормални тъкани и са главни участници във възпалителните реакции, особено хроничните. Могат да формират т.нар "гигантски клетки", характерен белег за грануломатозните хронични увеити като саркоидоза, ВКХ, офталмия симпатика [29].

Микроглията представлява фагоцитиращи клетки, специфични за окото и нервната система. Произлизат от костния мозък и наподобяват макрофагите в много отношения. Основната им функция се изразява в отстраняването на клетъчни маси по време на развитието и след апоптоза вследствие фототравма или ретинална дегенерация поради генетични дефекти [118].

1.3.1.1.2 В-лимфоцити

Главната функция на тези лимфоцити, достигащи матурация в костния мозък, е да произвеждат антитела, които са основния компонент на придобитият имунитет. Предполага се, че антителата имат незначителна роля за развитието на имуномедиран увеит [61]. В-лимфоцитите могат да бъдат и антиген-представящи клетки за Т-лимфоцити [246].

1.3.1.1.3 Т-лимфоцити

Т-лимфоцитите са група от няколко различни вида клетки, узряващи в тимуса, и отговорни за четири основни функции на антиген-специфичния имунен отговор – клетъчна или забавена свръхчувствителност, цитотоксичност, имунорегулация и влияние върху В-лимфоцитите. Всички Т-клетки носят т.нар. Т-клетъчен рецептор (ТКР), придаващи им специфичност. ТКР разпознава антигенен пептид само в асоциация с молекули на главния комплекс на тъканната съвместимост на антиген-представяща клетка. Различни подкласове Т-клетки, изпълняващи различни функции, се идентифицират по специфични повърхностни маркери и/или по профила на цитокините, които синтезират. Две са главните подгрупи Т-клетки според повърхностните маркерни молекули – хелперни (Th) и цитотоксични Т-лимфоцити (CTL), като Th показват CD4 повърхностен маркер, а CTL – CD8 [80]. Горепоменатите клетки се разделят на още две подгрупи според тяхната функция и цитокините, които синтезират – тип 1 Т-лимфоцити, продуциращи IFN-gamma, IL-2 и TNF-alpha, и тип 2 клетки, отделящи IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13. Функционалните разлики са очевидни при Th субкласовете, като Th1 активират макрофагите и участват в реакциите на забавена свръхчувствителност, докато Th 2 потенцират продукцията на антитела и алергичните реакции. Th 1-лимфоцитите имат по-голямо значение в патогенезата на увеитите, както свидетелствуват експериментални модели, особено неотдавна идентифицираните Th 17 клетки [116,209].

1.3.1.1.4 Мастоцити

Мастоцитите са клетки, произхождащи от костния мозък, които се установяват в множество тъкани, включително и в очите. Те са основният клетъчен компонент на алергичните реакции. Медиаторите, които продуцират, увеличават съдовата пропускливост и по такъв начин се предполага, че мастоцитите имат увеитогенно действие [129,130].

1.3.1.1.5 НК и НК-Т-клетки

НК-клетките принадлежат към вродения имунитет и участвуват в разрушаването на клетки, носители на чужди антигени, най-често от вирусен произход. Действието на НК-клетките се потенцира от IFN-alpha и IFN-beta [112]. НК-Т-лимфоцитите са популация Т-клетки, проявяваща маркерите както на Т-лимфоцитите, така и на НК-клетките. Функцията им не е напълно изяснена като се предполага участие в автоимунни и инфекциозни процеси. При активация НК-Т-клетките инхибират имунните отговори при увеитни модели с животни, вероятно поради синтез на големи количества IL-4 [105].

1.3.1.1.6 Антиген-представящи клетки

Антиген-представящите клетки изпълняват главна роля в имунните процеси чрез представянето на антигенни пептиди, в комбинация с молекули на главния комплекс на тъканната съвместимост (ГКТС), на Т-лимфоцитите. Молекулите от класове I и II на

ГКТС, представящи пептиди на CD8⁺ и съответно на CD4⁺ Т-клетки, имат основно значение за имунните отговори. Всички клетки, притежаващи ядра, експресират клас I на ГКТС. Клас II молекули на ГКТС проявяват ограничени популации от клетки като макрофагите, дендритните клетки и В-лимфоцитите. Повишена експресия на клас II ГКТС се наблюдава на изолирани от окоото клетки в условията на увеит [29]. ГКТС експресията се повишава от IFN- γ и под влиянието на този цитокин някои ендотелни и епителни клетки могат да придобият антиген-представящи качества [30].

1.3.1.2 Имунни медиатори

Имунните отговори се медиатират от молекули, синтезирани от имунните клетки, или проявени на клетъчната им повърхност [246].

1.3.1.2.1 Антитела

Антителата се продуцират от В-лимфоцитите и участват в имунопатогенетичните процеси от I, II и III тип [212]. Както беше споменато по-горе, те играят малка роля в патогенезата на увеитите [246].

1.3.1.2.2 Цитокини

Цитокините представляват протеини, които се продуцират от лимфоидни и разнообразни други клетки. Те осигуряват комуникацията между клетките на имунната система и са основни медиатори на имунните реакции. От особено значение за възпалителния процес са IL-1 и TNF- α , които се произвеждат главно от мононуклеарни фагоцити след стимулация от микробни продукти и други агенти. Друг важен цитокин е IFN- γ , активиращ макрофагите. Продукцията на IFN- γ се увеличава под действието на IL-12. IL-4 от друга страна промотира Th 2-лимфоцитите и супресията на имунните отговори [246].

1.3.1.2.3 Хемокини и хемокинови рецептори

Хемокините са нискомолекулни цитокини, които привличат клетки, носещи специфични за тях рецептори. По такъв начин се осигурява клетъчната миграция при възпалителни процеси. Множество хемокини и хемокинови рецептори участват в патогенезата на увеитите [64].

1.3.1.2.4 Адхезионни молекули

В тази група се включват молекули от фамилията на селектините, интегрините и имуноглобулините, които имат изключително значение за клетъчната миграция и активация при възпалителните процеси. Повишена експресия на адхезионни молекули се установява при имунни клетки, изолирани от очните тъкани в условията на увеит [243].

1.3.1.2.5 Други молекули

Към тях се отнасят основно компонентите на комплементната каскада. Някои от тях имат хемотактично за левкоцитите действие и имат основна роля за развитието на експериментален увеит [97].

1.3.2 Механизми на имунните отговори

Патогенетично патологичните имунологични процеси се класифицират класически в четири групи [Таблица 1]. Отнасят се към механизмите на придобития имунитет.

Таблица 1. Имунопатогенетични процеси

Тип	Медиатор	Патогенетичен механизъм	Патологичен резултат
I	IgE	Дегранулация на мастоцитите	Алергична реакция
II	IgG,IgM	Клетъчна смърт поради активация на комплемента или опсонизация	Клетъчна смърт
III	Имунни комплекси	Възпаление опосредствано от комплемента или от Fc-фрагмента	Локално възпаление (Артус реакция)
IV	T-лимфоцити	1.CD4: забавена свръхчувствителност, активация на макрофаги	1.Цитокин-медирана свръхчувствителност
		2.CD8: T-клетъчно-медирана цитолиза	2.Клетъчна смърт

Yanoff M, Duker J. Ophthalmology, Third Edition, 2008.

Тип 1 реакциите, известни още като „незабавна свръхчувствителност“, се медираат от IgE антитела, асоциирани с мастоцити. При контакт между антиген и антитяло (едновременно трябва да се активират поне два антиген-специфични IgE рецептора) настъпва дегранулация на мастоцити и освобождаване на разнообразни провъзпалителни медиатори като хистамин, простагландини, левкотриени и цитокини.

Тип 2 процесите се обуславят от антитела, насочени срещу клетъчни и матриксни антигени, причиняващи увреждания по няколко механизма. Първият механизъм се състои в активация на комплемента от комплексите антиген-антитяло, който опсонизира таргетните клетки за по-нататъшно разрушаване от фагоцити. Вторият механизъм е свързан с отлагане на антитела в дадени тъкани, последвано от активация на неутрофили и макрофаги, освобождаване на лизиращи ензими от посочените клетки с резултиращи увреждания на тъканта. При третия механизъм антителата се свързват към клетъчни рецептори или други молекули и нарушават специфичните функции на тъканта, водещи по

този начин до директно тъканно увреждане. Такава е патогенезата на болестта на Graves и на myasthenia gravis.

Реакциите от 3 тип, познати още като „имунокомплексни заболявания“, се индуцират от антиген-антитяло комплекси, активиращи комплемента. Определени компоненти на комплемента са хемотактични за възпалителни клетки, особено неутрофили, които впоследствие водят до тъканно увреждане. Серумната болест и реакцията на Артус са примери за имунокомплексни патологични реакции.

Тип 4 имунопатологичните реакции известни и като реакции на забавена свръхчувствителност или клетъчно-медирано възпаление се обуславя от Th 1 и Th 17-лимфоцити. Посочените клетки са отговорни за отстраняването на определени микроорганизми и паразити. По сходен начин се индуцира и възпалителна реакция към аутоантигени или чужди протеини, свързани или намиращи се в дадени клетки или тъкани. Предполага се, че повечето увеити се развиват по този тип имунопатологична реакция (141).

В обобщен вид системните и очни заболявания, асоциирани с различните имунопатологични реакции, са илюстрирани в следната таблица [61]:

Таблица 2. Имунопатогенетични процеси и заболявания

Тип	Системни заболявания	Очни заболявания
I	Алергичен ринит, астма, анафилаксия	Сезонен алергичен конюнктивит, вернален и атопичен кератоконюнктивит, гиганто-папиларен конюнктивит
II	Синдром на Goodpasture, миастения гравис	Очен цикатризиращ пемфигоид, пемфигус вулгарис, херпетиформен дерматит
III	Синдром на Стивънс-Джонсън, РА, СЛЕ, ПАН, болест на Бехчет, рецидивиращ полихондрит	Очни прояви на изброените системни заболявания
IV	Туберкулоза, саркоидоза, отхвърляне на трансплантат, грануломатоза с полиангиит (на Вегенер)	Контактен дерматит на клепачите, дисциформен херпетичен кератит, фликтенулоза, отхвърляне на роговичен трансплантат, увеит, саркоидоза, грануломатоза на Вегенер, онхоцеркоза

Foster CS, Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition. 2012.

1.3.3 Имулна привилегия

Анатомично окото се характеризира с наличието на кръвно-очни бариери - кръвно-ирисова, външна (комплекса РПЕ/Брухова мембрана/хориокапилярис) и вътрешна (ендотелни клетки) кръвно-ретинални бариери и липса на оформени лимфни съдове [169]. Същевременно вътреочната среда, поради съдържанието на имунорегулаторни молекули, оказва инхибиращо действие върху развитието на възпалителни процеси. Случайно попаднали в окото "наивни Т-клетки" се трансформират преобладаващо в Т-регулаторни клетки. Описаните структурни и функционални прояви обуславят особените взаимодействия на окото с имунната система и позволяват създаването на област на имуна привилегия [24,122,139]. Терминът имуна привилегия е предложен от Medawar за означаване липсата на имуна отговор към алографти, поставени в предната очна камера или в главния мозък [122]. Понастоящем към имунологично привилегированите пространства в окото се отнася и субретиналното [120]. Поставянето на алоантиген в ПК индуцира ефекторен имуна отговор, характеризиращ се с продукцията на антиген-специфични супресорни клетки – антиген-специфични еферентни супресорни CD8 Т-лимфоцити и аферентни супресорни CD4 Т-клетки, понастоящем известни като Т-регулаторни лимфоцити [202]. Същевременно е демонстрирана продукцията на нефиксиращи комплемент антители [238]. Горепосаният имуна отговор бе причина да се въведе понятието "асоциирано с предната очна камера имуна отклонение", тъй като имплантацията на алоантиген в друга, непривилегирована имуна анатомична област би довело до реакция по типа на забавената свръхчувствителност [216].

Както вече се спомена, очната среда се характеризира с инхибиращи свойства по отношение на потенциални имуни реакции [214-218]. Вътреочната течност в ПК съдържа неuropeптидите α -MSH, VIP, соматостатин, TGF-beta 2, тромбоспондин, индоламин, както и експресия на FasL на клетъчните повърхности, чрез което се потиска активацията на Th1-клетки и миграцията и функцията на макрофаги, неутрофили и NK-клетки [4,28,79,119,130,180,214-218,247]. В допълнение на това кератоцити, пигментни епителни клетки на ириса, цилиарното тяло и ретината могат чрез директен контакт и разтворими фактори да инхибират активацията на Th1-лимфоцитите и вероятно да индуцират Т-регулаторна диференциация [87,129,130,204-206,229].

Имулната привилегия на очните структури обаче, не е абсолютна. Това обстоятелство позволява развитието на аутоимунни очни възпалителни процеси. Инхибиращата възпаление очна среда може да повлияе на наивни Т-клетки, но не и на ефекторни Т-клетки, специализирали се извън окото, преминали кръвно-ретинална бариера в условията на нарушена очна среда [249]. Благодарение на особените имунологични качества на окото развиващите се възпалителни процеси протичат с намалена интензивност и запазен потенциал за възстановяване на очната хомеостаза [128,202].

1.3.4 Главен комплекс на тъканната съвместимост и клинични асоциации при увеити

HLA молекулите на ГКТС представляват антигени на Т-лимфоцитите, участващи в имунните процеси. Установени са редица асоциации между възпалителни заболявания на увеята и определени HLA алели, предполагащи инициирането на автоимунна реакция към специфични автоложни ретинални или увеални антигени. Последното твърдение се подкрепя от обстоятелството, че увеитите се повлияват от имуномодулатори срещу Т-клетките като циклоспорин, рапамицин и др. Освен това се установява повишена активност на Th1 и Th17 клетки [91]. В клинично отношение са доказани редица асоциации между HLA алели и специфични увеитни синдроми [Таблица 3] [18,91,142,246]:

Таблица 3. HLA и увеити

Увеитен синдром	HLA антигени
Остър преден увеит	HLA-B27, -DR8, TAP, LMP, C4
Реактивен артрит-асоцииран увеит (Синдром на Райтер)	HLA-B27
Ювенилен идиопатичен артрит-асоцииран увеит	HLA-DR4,-DR5, -DQ3, -Dw2
Болест на Адамантиадес-Бехчет	HLA-B5
Бърдшот ретинохориоидит	HLA-A29,-A29.2
Интермедиерен увеит	HLA-B8,-B51,-DR2, -DR3,-DR15
Офталмия симпатика	HLA-DR4, -DQA3
Синдром на Вогт-Коянаги-Харада	HLA-DR4, -DQA3, -DQ4, -DP5
Саркоидоза	HLA-B8,-B13
Множествена склероза	HLA-B7,-DR2
Очна хистоплазмоза	HLA-B7,-DR2
Ретинален васкулит	HLA-B44
Панувеит	HLA-DR4

1.4 Класификация на увеитите

Класифицирането на увеитите се осъществява по разнообразни признаци като анатомо-топографска локализация, етиология, активност, начало и ход на процеса, хистопатология [61,91,219].

Според анатомичната локализация на първичното огнище на възпалителния процес, в съответствие с класификационната система на SUN Working Group от 2005 г., увеитите могат да се подразделят на преден, интермедиерен, заден увеит и панувеит [Таблица 4].

Таблица 4. Анатомо-топографска класификация на увеитите

Тип	Първично огнище	Подгрупи
Преден увеит	ПК	Ирит Иридоциклит Преден циклит
Интермедиерен увеит	Стъкловидно тяло	Парс планит Заден циклит Хиалит
Заден увеит	Ретина/хориоидея	Фокален, мултифокален или дифузен хориоидит Хориоретинит Ретинохориоидит Ретинит Невроретинит
Панувеит	ПК, стъкловидно тяло, ретина и/или хориоидея	

The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005;140(3)509- 516.

Структурни и морфологични усложнения като синехии, МО, ЕРМ или неоваскуларизации нямат отношение към анатомо-топографската класификация на увеитите според "SUN".

Теслър предлага класификационна система, която включва анатомична класификация с допълнителни подгрупи при засягане на не-увеални тъкани като роговица или склера [Таблица 5].

Таблица 5. Анатомична класификация на Теслър

Тип	Клинично описание
Кератоувеит	
Склероувеит	
Преден увеит	Ирит Иридоциклит
Интермедиерен увеит	Циклит Витреит Парс планит
Заден увеит	Ретинит Хориоидит

Tessler HH. Classification and symptoms and signs of uveitis. In: Duane TD, Jeager EA (Eds). Clinical Ophthalmology, Revised edition, Volume 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. pp. 1-9.

Фостър допълва анатомичната класификация като включва ретиналния васкулит към групата на задните увеити и керато- и склероувеита в отделни категории [Таблица 6].

Таблица 6. Разширена анатомо-топографска класификация на увеитите

Тип	Клинично описание
Преден увеит	Ирит
Интермедиерен увеит	Иридоциклит Циклит Факогенен увеит Парс планит Витреит Хетерохромен иридоциклит на Фукс Периферен увеит
Заден увеит	Хориоидит Ретинохориоидит Ретинален васкулит Невроретинит
Панувеит	Засяга всички части на увеята
Кератоувеит	Увеално възпаление с роговично засягане
Склероувеит	Увеално възпаление със склерално засягане

Foster CS, Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition. 2012.

В етиологично отношение могат да се разграничат увеити с инфекциозна и неинфекциозна генеза и маскиращи синдроми [48, 193]. Някои автори поставят травматичните и следоперативните увеити в отделна етиологична група [61]. Етиологичните фактори според класификацията на Международната група за изучаване на увеитите (International Uveitis Study Group – IUSG) са представени както следва:

Таблица 7. Клинична класификация на увеитите на IUSG

Инфекциозни	Неинфекциозни	Маскиращи синдроми
Бактериални	Със системни асоциации	Неопластични
Вирусни	Без системни асоциации	Не-неопластични
Фунгални		
Паразитни		
Други		

Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. Ocul Immunol Inflamm 2008;16:1-2.

В зависимост от началото, продължителността и клиничния ход на увеита, SUN Working Group предлага отделна схема [Таблица 8].

Таблица 8. Клиничен ход и начало на увеитите

Категория	Дескриптор	Коментар
Начало на увеита	Внезапно Незабележимо	Ирит Иридоциклит Преден циклит
Продължителност на увеита	Ограничена Персистираща	<3 месеца >3 месеца
Клиничен ход на увеита	Остър Рецидивиращ Хроничен	Внезапно начало и ограничена продължителност Повторни епизоди, възникващи след периоди на неактивност без терапия за ≥ 3 месеца Персистиращ с рецидив за < 3 месеца след спиране терапията

Преценка за активността на увеита може да се направи съобразно следната класификационна система на SUN [Таблица 9].

Таблица 9. Активност на увеита

Активност	Дефиниция
Неактивен	0 клетки (предна камера)
Влошаваща се	Двукратно повишаване нивото на възпалението (преднокамерни клетки, витреално помътняване) или преминаване от степен 3+ към 4+
Подобряваща се	Двукратно намаляване нивото на възпалението (преднокамерни клетки, витреален хейз) или преминаване към степен 0
Ремисия	Липса на активност за ≥ 3 месеца след преустановяване лечението

The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005;140(3)509- 516.

С оглед стандартизация и улесняване определянето активността на увеита SUN Working Group въвеждат системи за количествена преценка на клетките в ПК [Таблица 10], протеиновата ексудация/трансудация в ПК, "flair" или Гиндалов ефект [Таблица 11] и броя на клетките в стъкловидното тяло [Таблица 12]. SUN Working Group не постигна консенсус по отношение степента на помътняване на стъкловидното тяло, т.нар. " vitreous haze", и за момента намира приложение класификацията на Нусенблат [Таблица 13].

Таблица 10. Степенуване на клетките в предна камера

Степен	Клетки в 1x1 мм. биомикроскопско поле
0	<1
0.5+	1-5
1+	6-15
2+	16-25
3+	26-50
4+	>50

The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. 2005;140(3)509- 516.

Таблица 11. Степенуване на Тиндаловия ефект

Степен	Описание
0	Липсва
1+	Лек
2+	Умерен (ясна визуализация на ириса и лещата)
3+	Изразен (неясна визуализация на ириса и лещата)
4+	Значителен (фибрин)

The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Am J Ophthalmol. 2005;140(3)509- 516.

Таблица 12. Степенуване на клетките в стъкловидното тяло

Степен	Клетки в 1x1 мм. биомикроскопско поле
0	Няма клетки
0.5+	1-10
1+	11-20
2+	21-30
3+	31-100
4+	>100

The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Am J Ophthalmol. 2005;140(3)509- 516.

Таблица 13. Степенуване на помътняването на стъкловидното тяло

Степен	Описание
0	Няма възпаление
0.5+	Много слабо възпаление – съвсем леко замъгляване границите на ДЗН, НФС не се визуализира
1+	Леко замъгляване границите на ДЗН и ретиналните съдове
2+	Значително замъгляване границите на ДЗН
3+	ДЗН не се визуализира
4+	Очно дъно не се оглежда

The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Am J Ophthalmol. 2005;140(3)509- 516.

Патологичната класификация описва остро възпаление с преобладаваща неутрофилна реакция и хронично, където възпалителния процес се медира от мононуклеарни клетки [41]. Острото възпаление се подразделя още на гнойно (супуративно) с изобилие от

некротични и дегенерирани неутрофили. При сангвинопурулентното има и хеморагични прояви. Острото негнойно възпаление може да бъде серозно, фибринозно или хеморагично, като е възможно и съчетаване на изброените форми. Хроничното възпаление се разделя на грануломатозно и негрануломатозно [61].

1.5 Епидемиология на увеитите

Увеитите засягат хора от двата пола, от всяка възраст и географска област. В САЩ те са отговорни за 10% от всички случаи на слепота със заболяемост около 15 нови случаи на 100 000 население за година [91]. Заболеваемостта в други развити страни, като Дания и Франция, показва сходни цифри, съответно 14 на 100 000 и 17 на 100 00 души за година [61]. Епидемиологичното проучване на увеити, проведено в Северна Каролина изложи по-високи стойности за заболяемостта – 52.4 на 100 000, и болестността – 115.3 на 100 000 население [94].

По отношение на анатомичното разпределение на увеитите не се установяват значителни разлики според разнообразни проучвания. Таблица 14 представя обобщени данни за топографската характеристика на увеити от университетски клиники/специализирани увеитни центрове от различни части на света [91], като според представената информация най-често диагностициран е предния увеит, следван от панувеита, задния и интермедиерния увеит, като посочената тенденция е глобална.

Разнообразни проучвания от различни части на света показват, че средната възраст на изява на увеитите е 40 години [39,41,121,146,170,172,173,207,210,232,237]. Освен това хроничните форми са по-чести от острите и рецидивиращите, особено в случаите с парс планит. Неинфекциозните и негрануломатозните увеити се наблюдават с по-голяма честота при пациенти с преден увеит и панувеит. При панувеит и интермедиерен увеит характерно е двустранното засягане. По отношение на етиологията, най-честите предни увеити са идиопатичният (37.8%), следван от HLA B27-асоциирания (21.6%), ювенилният идиопатичен артрит (10.8%) и херпетичния (9.7%). Интермедиерният увеит е идиопатичен в 69.1% от случаите, обусловен от саркоидоза в 22.2%, множествена склероза в 8.0% и Лаймска болест в 0.6%. Задните увеити са причиняват в най-голям процент от токсоплазмоза – 24.6%, идиопатични са в 12.3% и от цитомегаловирус в 11.6%. Други по-чести причини за заден увеит са системния лупус еритематодес, HSV/VZV остра ретинална некроза, саркоидоза, EBV, токсокароза, болест на Бехчет и серпигиозна хориоидопатия. В по-голямата част от случаите на панувеит етиологията остава неизяснена – 22.2%. Саркоидоза се установява в 14.1% от пациентите с панувеит, мултифокален хориоидит и панувеит в 12.1%, Болест на Адамантиадес-Бехчет в 11.6%, системен лупус еритематодес в 9.1%, Сифилис в 5.5%, синдром на Вогт-Коянаги-Харада в 5.5%, HLA-B27-асоциран в 4.5%, симпатична офталмия в 4.0%, туберкулоза в 2.0%, фунгален ретинит в 2.0%.

Таблица 14. Анатомио-топографско разпределениена увеитите

Проучване	Анатомично разпределение на увеитите в %				
	Преден увеит	Интермедиерен увеит	Заден увеит	Панувеит	Некласифицируем
Smith et al (2009) United States (N=527; pediatric only)	44.6%	28.1%	14.4%	12.9%	0
Rathinam and Namperumalsamy (2007) India (n=8759)	57.4%	9.5%	10.6%	22.4%	0
Yang et al (2005) China (N=1752)	45.6%	6.1%	6.8%	41.5%	0
Songun et al (2005) Turkey (N=300)	43.6%	9%	26.6%	20.6%	0
Gritz and Wong (2004) United States (n=382; new cases only)	70.2%	2.9%	2.1%	5.0%	18.0%
Singh et al (2004) India (N=1233)	49.2%	16.1%	20.2%	14.7%	0
Wakefield and Chang (2007) Data from 24 international studies (1990-2007)	13%-92%	0%-17%	2%-48%	4%-69%	0

1.6 Етиология на увеитите

Увеитите се разделят главно на две големи етиологични групи – инфекциозни и неинфекциозни [61,91,193]. Инфекциозните причинители са изключително разнообразни – вируси, бактерии, fungi, протозои и хелминти. Херпетичната група вируси – HSV, VZV, CMV, EBV, е една от най-честите причини за развитие на увеит в нашето съвремие. Към бактериите, асоциирани с развитието на вътреочно възпаление, се отнасят микобактерийте, спирохетите, бартонела, борелия. *Toxoplasma gondii* е най-честият протозоен причинител. Увеит с хелминтна етиология може да се развие в условията на токсокароза, цистицеркоза, онхоцеркоза. Автоимунните увеити се характеризират с изразена хетерогенност и наличие или липса на системни асоциации. Неасоциираните със системни заболявания увеити се отнасят към групата на възпалителните хориоретинопатии с неизвестна етиология, познати в миналото като "синдроми на белите петна". Останалите, при които има признаци на системно заболяване, могат да се диагностицират в контекста на серонегативни спондилоартропатии (анкилозиращ спондилит, реактивен артрит, псориатичен артрит, ентеропатичен артрит), СЛЕ, склеродерма, гигантоклетъчен артериит, болест на Бехчет, полиартериитис нодоза, грануломатоза с полиангиит, рецидивиращ полихондрит, множествена склероза, тубулоинтерстициален нефрит, саркоидоза, ВКХ синдром и др. Трябва да се има предвид, че очните прояви могат да предшестваат системните във всеки един от изброените случаи. Класически пример за автоимунен увеит е офталмия симпатика (ОС), която представлява тежък двустранен грануломатозен увеит с остро начало и хроничен ход, развиващо се седмици или години след травма на едното око. Предполага се, че ОС се причинява от автореактивни Т-клетки в отговор на очни антигени от нараненото око [27]. При пациенти с ОС са демонстрирани имунни отговори към ретиналния S-антиген и меланин-асоциирани протеини [72,73]. За разлика от ОС, етиологията при голяма част от предполагаемо автоимунните увеити остава неизяснена. Поне 10 са познатите увеитогенни антигени при експериментални животни – S-антиген (ретинален арестин), родопсин, опсин, фосдуцин, рикавърин, РПЕ (RPE65 антиген), меланин, TRP1 и 2, кристалини и др [27]. Освен това, нормално се съдържат автореактивни към очни тъкани Т-лимфоцити в немалка концентрация [45]. Молекулярна мимикрия на очни антигенни структури с такива на инфекциозни причинители е друга възможна причина за стимулация на автоимунитет, получена и при опитни животни (плъхове на Люис). Според някои по-нови проучвания коменсалната флора е в състояние да предизвика увеит при лабораторни мишки [27].

Маскиращите увеитни синдроми понастоящем се разделят на неопластични и не-неопластични. Неопластичните се развиват в резултат на първичен лимфом на ЦНС, системен лимфом, левкемия, малигнен меланом, ретинобластом, ювенилен ксантогранулом, метастатични тумори, меланоцитна и лимфоидна хиперплазия. Наподобяващи увеит състояния, неасоциирани с тумори, са пигментният ретинит, очният исхемичен синдром, хроничното отлепване на ретината, вътреочни чужди тела и пигментният дисперсен синдром [61].

Ендофталмитът представлява клинична диагноза на вътреочно възпаление, засягащо предната и задната камери с разнообразна етиология. Различават се екзогенни и ендогенни и остри и хронични форми. Хроничният постоперативен ендофталмит се причинява най-често от *Propionibacterium acnes* и по-рядко от *Staphylococcus epidermidis* и *Corynebacterium*. Ендогенните ендофталмити се наблюдават при пациенти с екстраокуларни възпалителни огнища и често с нарушено общо състояние вследствие на диабет, неоплазия, сърповидноклетъчна анемия, СЛЕ, СПИН и др. Най-честите бактериални причинители са от групата на стрептококите (при ендокардит), *Staphylococcus aureus* (при кожни инфекции), *Bacillus spp.* (интравенозни наркомани), *Klebsiella spp.* (чернодробен абсцес), *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*. Ендогенен гъбичен ендофталмит се причинява обикновено от *Candida*, *Aspergillus* и *Coccidioides* и по-рядко от *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus*, *Sporotrix* и *Blastomyces*. Отделна категория е стерилният ендофталмит при негативни култури [61,91].

Идиопатичните увеити са особена категория възпалителни заболявания на увеята, които може да се представят като всеки анатомичен тип увеит при липса на признаци, позволяващи класификация в позната етиологична група. По отношение на диагностиката рутинните изследвания, серологични и инвазивни, за инфекциозни агенти и неинфекциозни фактори са отрицателни или непоказателни.

Разнообразните етиологични фактори на увеитите предизвикват възпалителни процеси в различни анатомични сегменти на окото. Обстойно онагледяване на връзката между анатомията и етиологията (инфекциозни и неинфекциозни, маскиращи синдроми) на увеитите е представено в Таблици 15, 16 и 17.

1.7 Диагностика на увеитите

Диагнозата на увеитите обикновено е комплексна и включва подробна анамнеза, преглед по системи, пълен офталмологичен преглед, консултации с други медицински специалисти, специализирани образни и лабораторни методи и инвазивни хирургични техники [61,91,246]. Няма стандартна схема от специфични изследвания, подходящи за всеки отделен пациент с увеит.

1.7.1 Симптоматология

Субективните симптоми на увеитите са разнообразни и зависят от анатомо-топографската характеристика на процеса, ходът и продължителността на заболяването [91]. Острите предни увеити причиняват болка, фотофобия, инекция и замъгляване на зрението. Болката се дължи на дразнене на ириса и/или цилиарното тяло или на вторична глаукома. Хроничните иридоциклити, като асоциираният с ювенилен идиопатичен артрит, може дълго време да не предизвикват субективни симптоми. В хода на заболяването обаче замъгляване на зрението се развива от поясовидна кератопатия, катаракта или МО. Интермедиерните увеити причиняват усещане за плуващи мътнини и замъгляване на зрението. Плуващите мътнини се дължат на възприемането на сенките на витреалните

опацитати (клетки и снежни топки) върху ретината. Понижаването на зрителната острога може да е свързано с мътнини в стъкловидното тяло и/или МО. В случаите на заден увеит по-често е налице безсимптомно понижаване на визуса, плуващи мътнини, метаморфопсия, скотомии, никталопия.

Таблица 15. Етиологични особености при преден увеит

ПРЕДЕН УВЕИТ	
Серонегативни спондилоартропатии	Жиардиаза
Ювенилен идиопатичен артрит	Амебиаза
Херпес симплекс увеит	Болест на Бехчет
Варицела зостер увеит	Туберкулоза
Саркоидоза	Токсоплазмоза
Хетерохромен иридоциклит на Фукс	Лепра
Синдром на Поснер-Шлосман	Бруцела
Болест на Кавасаки	Хелминтози
Сифилис	Гонококов увеит
Травматичен увеит	Онхоцеркоза
Ентеропатичен увеит	Шистозомиаза
Факогенен увеит	Медикаментозен увеит
Полиартериитис нодоза	Вътреочен лимфом
Рецидивиращ полихондрит	Левкемия
Очен исхемичен синдром	Ювенилна ксантогранулома
Болест на Съогрен	Пигментен дисперсен синдром
Лаймска болест	Идиопатичен увеит
Лептоспироза	

Foster CS, Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition. 2012.

Зрителните функции може да се увредят от възпалителна инфилтрация в макулната област или усложнения като МО, ХНВ, ЕРМ, ретинална исхемия, както и с придобити рефракционни промени (хиперметропични или миопични), следствие от МО, хипотония или промени в лещената позиция. Други причини за намалено зрение са роговични преципитати, клетки, фибрин и протеинов ексудат в ПК, вторична катаракта, атрофия на зрителния нерв и/или ретината.

Таблица 16. Етиологични особености при интермедиерен увеит

ИНТЕРМЕДИЕРЕН УВЕИТ	
Саркоидоза	Токсокароза
Лаймска болестта	Парс планит
Множествена склероза	Вътреочно чуждо тяло
Болест на котешкото одраскване	Амилоидоза
Офталмия нодоза	Лимфом

Foster CS, Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition. 2012.

1.7.2 Обективни признаци

Обективните признаци на увеитите са изключително разнообразни [91]. В предния очен сегмент обективно може да се наблюдават поясовидна кератопатия, роговични преципитати с разнообразна морфология и разпределение, възпалителни клетки в ПК, протеинова ексудация, фибрин, хипопион, хифема, дисперсия на пигмент, възпалителни грануломи по зенични ръб, в стромата на ириса и в камерния ъгъл, миоза и неправилна форма на зеницата, периферни, предни и задни синехии, мътнини в лещата.

При засягане на интермедиерния сегмент на окото може да се наблюдават възпалителни клетки (опацитати), „снежни топки“ и ексудати на парс плана („снежно натрупване“), където могат да се развият фиброваскуларни пролиферации в хода на заболяването. При хроничен увеит може да се наблюдава оформяна на катаракта, циклитни мембрани, вторично отлепванена цилиарното тяло и хипотония.

Обективните признаци при задните увеити включват възпалителни инфилтрати на хориоидеята и ретината, маншони около ретиналните съдове, хипертрофия и/или атрофия на РПЕ, оток на ретината, хориоидеята и/или зрителния нерв. Усложненията включват ексудативно, регматогенно или тракционно отлепване на ретината, преретинална или субретинална фиброза, ХНВ.

При панувеит субективните и обективните признаци представляват различни комбинации на гореизброените.

Таблица 17. Етиологични особености при заден увеит

ЗАДЕН УВЕИТ	
Токсоплазмоза	Рецидивиращ полихондрит
Хистоплазмоза	Болест на Крон
Лаймска болест	Грануломатоза с полиангиит
Болест на котешкото одраскване	Полиартериитис нодоза
Херпетичен ретинит (HSV, VZV)	Склеродерма
CMV	Дерматомиозит
Болест на Бехчет	Криоглобулинемия
СЛЕ	Синдром на Съогрен
Бърдшот ретинохориоидит	Болест на Ийлс
Дифузен унилатерален подостър невроретинит	Множествена склероза
БКХ синдром	Пострадиационен васкулит
Офталмия симпатика	Кокцидиоидомикоза
Серпигинозен хориоидит	Хелминтози
Синдроми на белите петна	Лимфом
Токсокароза	Левкемия
Болест на Уйпъл	Пигментен ретинит
Инфекциозен ендофталмит	Ендофталмит
Рубела	Фамилна ексудативна витреоретинопатия
Рубеола	Амилоидоза
Трипанозомиаза	Малигнен меланом
Акантамеба	Ретинобластом
	Идиопатичен

1.7.3 Специализирани изследвания

Специализираните серологични изследвания са изключително разнообразни и както вече се спомена, няма универсално възприета схема за изследване при всеки отделен пациент. Таблица 18 илюстрира по-често прилаганите серологични методи и техните индикации според ААО [91].

Рутинните лабораторни изследвания, към които се отнасят ПКК, чернодробните ензими (АсАТ, АлАТ), бъбречните функционални параметри (креатинин, урея) и СУЕ, са основен диагностичен момент при всеки пациент с увеит в началото и в хода на проследяването с оглед контрол на терапията [61,250].

Серологичното изследване на антитела има важно значение в диференциалната диагноза на увеитите. С оглед високата честота на разпространение и масовата заболяемост на населението диагностичната стойност на титрите на антителата срещу някои организми е с ограничена стойност. От друга страна отрицателните титри не винаги отхвърлят възможността подозираните микроорганизми да бъдат етиологични фактори. Във всеки случай оценката на дадени серологични изследвания се осъществява спрямо наличната клинична картина [61,250].

1.7.3.1 Специализирани лабораторни изследвания на вътреочна течност

Изследването на титрите на антителата в пунктат от предната камера или стъкловидното тяло при сравняване с титрите на антителата в кръвта дава представа за възможна вътреочна продукция на антитела [61,91,250]. Математическият израз на гореупоменатото изследване е коефициентът на Goldmann-Witmer (Q):

$Q = \frac{\text{антитела в ПК/серумни антитела}}{\text{имуноглобулини в ПК/серумни имуноглобулини}}$

Поради обстоятелството, че титърът на антителата от ПК зависи и от състоянието на съдовете на ириса и техния пермеабилитет, за измерване на пермеабилитета се използва концентрацията на един друг параметър в ПК и кръвния серум, който не се произвежда в предната камера като албумин или по-често – нивото на всички глобулини [61,91,250].

В случаите когато коефициентът на Goldmann-Witmer е 1, то антителата в ПК произлизат от серума, а ако той е по-голям от 1, трябва да се приеме вътреочна продукция на антитела.

1.7.3.2 Специализирани серологични изследвания

Антинуклеарните антитела (АНА) се доказват при около 80-90% от пациентите с ювенилен идиопатичен артрит-асоцииран увеит и са свързани с по-агресивен ход и лоша прогноза на заболяването. Откриват се още при СЛЕ (почти 100%), синдрома на Съогрен (97%), дермато-полимиозит (40%), прогресивна склеродермия (90%), CREST

Таблица 18. Серологични изследвания

Изследване	Индикации
ПКК	Хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза
СУЕ	<i>Bartonella quintana et henselae</i>
Quantiferon Gold	Херпетични вируси: EBV, HSV, VZV, CMV
Т-клетъчни подвидове	HIV
АЛАТ, АСАТ	ИМТ, левкемия, лимфом, имунен статус
Уреа, серумен креатинин	Темпорален артериит
Ангиотензин-конвертиращ ензим	Латентна и активна туберкулоза
Калций	Опортюнистични инфекции, HIV
АНА	ИМТ, саркоидоза, хепатит
Антифосфолипидни антитела	ИМТ (циклоспорин), тубулоинтерстициален нефрит
РФ, анти-цитрулин антитела	Саркоидоза
HLA-B27	Заболявания на съединителната тъкан, ювенилен идиопатичен артрит
HLA-A29	Съдови оклузии, васкулит
HLA-B51	Ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен артрит
ANCA (c-ANCA, протеиназа 3; p-ANCA, миелопероксидаза)	Серонегативни спондилоартропатии
VDRL/PRP; FTA-Abs	Бърдшот ретинохориоидопатия
Лаймска болест	Болест на Бехчет
Бруцелоза	
Токсоплазмоза	

Intraocular inflammation and uveitis. Basic clinical and science course. AAO. 2013-2014

синдром (96%), псориазис (30%), пулмофиброза, алвеолит (60%), имунна тромбоцитопения (70%), автоимунна хемолитична анемия (50%), хроничен агресивен хепатит (70%), първична билиарна цироза (40%), автоимунен тиреоидит (40%), левкемии (70%) и при мононуклеоза (70%) [250].

Антителата срещу кардиолипин са асоциирани с повишена склонност към тромбози при антифосфолипидния синдром, като се доказват още при СЛЕ, синдрома на Гилен-Баре, хорейта на Хънтингтон, болестта на Адамантиадес-Бехчет и при СПИН. Показани са за изследване при оклузивни васкулити с неясна генеза [250].

Антинуклеарните цитоплазматични антитела (ANCA) се подразделят на с-ANCA с цитоплазматичен флуоресцентен маркер и на р-ANCA с перинуклеарен флуоресцентен маркер. С-ANCA се откриват в около 90-100% от случаите на грануломатоза с полиангиит (грануломатозата на Вегенер), а в по-малък процент при синдрома на Churg-Strauss и други системни васкулити. Срещат се и при около 10-15% от пациентите с увеит, които нямат признаци на системен васкулит. р-ANCA се позитивират по-често при грануломатоза с полиангиит (5%), синдром на Churg-Strauss, хроничен полиартрит, болестта на Crohn, гломерулонефрит, СЛЕ, периартериитис нодоза, хроничен полиартрит, но с най-голяма честота при очната и орбитната форма на грануломатозата с полиангиит. Титърът на с-ANCA корелира с активността на заболяването и може да се използва като индикатор за ефективността на приложеното лечение [250].

Ревматоидният фактор се изследва заедно с АНА и HLA-B27. От значение е за диференциалната диагноза на ювенилния идиопатичен артрит при преден увеит и е типично негативен при HLA-B27 негативните, АНА-позитивни пациенти [61,91,250].

Антистрептолизиновият титър (AST) няма значение в диагностиката на увеитите [250].

Определянето на общото количество на имуноглобулините също няма приложение в диагностиката на увеитите [250].

Изследването на имунни комплекси няма особена диагностична стойност при увеитите, но те могат да се използват като параметър, контролиращ протичането на системен васкулит или колагеноза [250].

Определянето на компонентите на комплемента има значение при съмнения за конгенитални дефекти на системата на комплемента или ако се предполага усилено изразходване. С3 и С4 са показателни за повишена чувствителност при бактериални заболявания и такива, протичащи с увеличени имунни комплекси. При активен СЛЕ или остър генерализиран васкулит с имунни комплекси се наблюдава понижена обща хемолитична активност (CH50) [61,250]

В хода на протичането на инфекциозните процеси е възможна неспецифична стимулация на автоантитела. Някои от тях се откриват при преден увеит – срещу

сарколемата, микрозомите и ламинина, при заден увеит – антиендотелни автоантитела, и по-рядко при интермедиерен увеит [250].

Ангиотензин-конвертиращият ензим (АСЕ) е локализиран предимно в ендотелните клетки на белодробните капиляри и в алвеоларните макрофаги, но също така и в образуващите грануломи епителоидни клетки. Повишен е в 60-90% от случаите на активна саркоидоза и по-рядко при други белодробни заболявания. При деца може да е повишен физиологично. Кортикостероидите имат инхибиращ ефект по отношение на повишената АСЕ-активност [250].

Изследването на лизозим има значение при грануломатозни заболявания като саркоидоза, туберкулоза и лепра, поради засилено производство в грануломите и резултатно повишено ниво в серума [250].

Към специализираните серологични изследвания се отнася и определянето на HLA профила на пациентите с увеит, описано по-горе, както и разнообразните серологични изследвания за инфекциозни причинителни.

1.7.3.3 Други специализирани лабораторни изследвания

Имунохистохимичните изследвания са показни след биопсия на склерата и конюнктивата за изключване на васкулит, в случай че увеитът протича с ангажиране на склерата и/или еписклерата [61,250]. Индицирани са и при всяка биопсия на ретината или хориоидеята [250]. Извършват се оцветявания за доказване на IgG, IgA, IgM, фибриноген, компоненти на комплемента, Т-клетъчни субпопулации и за доказване на HLA-клас II или II-2г експресия – доказателство за активиран Т-клетъчен отговор [61,250].

Кожните тестове намират по-рядко приложение. Положителните резултати са показателни за смутена имунна реакция спрямо съответния тестови антиген. Негативните резултати са свързани с липса на предшестваща експозиция. Реакцията зависи от възрастта, настояща кортикостероидна терапия и от наличието на неопластични заболявания [250]. Прилагат се следните кожни тестове [250]:

- Туберкулинов тест – негативният резултат не изключва туберкулозен увеит при всички пациенти
- Хистоплазмозен кожен тест
- Тест на Kveim за саркоидоза
- Тестове за бруцелоза, криптококоза, кокцидиоидомикоза

Анализ на урина се предприема при васкулити и за проследяване на ИМТ с циклофосфамид [91]. Понастоящем изследването на урина се препоръчва при всеки пациент с увеит при първоначалното етиологично уточняване [250].

Изследване на фецес се прави при съмнение за паразитна етиология на увеита

(*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*) [250]. *Toxocara canis* се доказва в изпражненията изключително рядко [250].

Лумбална пункция и изследване на цереброспиналната течност за инфекциозни агенти (сифилис, оцветяване по Грам), протеини, глюкоза се осъществяват при съмнение за лимфом, сифилис и други инфекции, ВКХ синдром [61].

1.7.3.4 Специализирани образни и електрофизиологични изследвания

Към специализираните офталмологични образни изследвания най-често се прилагат ФА, фундусова автофлуоресценция, индоцианово-зелено ангиография, ехография и оптична кохерентна томография, а от електрофизиологичните – електроретинография [59].

1.7.3.4.1 Флуоресцеинова ангиография

ФА позволява както извършването на диагностика, така и проследяване ефекта от терапията при определни заболявания. Тя е подходящ диагностичен метод при възпалителни процес с асоциирани промени в ретиналната и/или хориоидалната васкулатура, като КМЕ и оток на папилата, ретинален васкулит, ХНВ, възпалителна инфилтрация на зрителния нерв, ретината и хориоидеята [84,91,250]. Използва се и като изходна база за сравнение с оглед установяване на евентуални усложнения при всеки рецидивираш интермедиерен и заден увеит [250]. Някои заболявания като синдромите на белите петна имат характерен ангиографски вид [250]. Фундусовата автофлуоресценция изобразява промени, свързани с комплекса РРЕ-фоторецептори, който е патологично променен при хориоретинити, засягащи външната ретина, РРЕ и вътрешната хориоидея.

1.7.3.4.2 Ангиография с индоцианово зелено

Индоцианово-зелено ангиографията е метод на избор при съмнение за възпалителни хориоидални васкулопатии и хориокапиляропатии [84,91]. Индикациите за това изследване включват [250]:

- ОЗМППЕ
- серпигиозен хориоидит
- MEWD- синдром
- синдром на Вогт-Коянаги-Харада
- мултифокален хориоидит
- хистоплазмоза
- ретинопатия тип бърдшот

1.7.3.4.3 Ултразвукова диагностика

Ултрасонографията е информативна за оценка промените в ПОС (ултразвукова биомикроскопия), витреални опацитати, задебеляване на хориоидеята, отлепване на

ретината и циклитни мембрани при склероувеити, интермедиерен увеит и състояния, непозволяващи визуализация на стъкловидното тяло и задния очен сегмент [51,82,83,91].

1.7.3.4.4 Оптична кохерентна томография

Оптичната кохерентна томография вече е стандартен метод за диагностика на увеитен МО, задебеляване на ретината, ХНВ, серозно отлепване на ретината [91].

1.7.3.4.5 Електроретинография

Промените в електроретинограмата отразяват мащаба на тъканната деструкция [91, 250]. Електроретинографията наред с компютърната периметрия са методи на избор за диагностика и проследяване при Бърдшот ретинохориоидопатия и за изключване на пигментен ретинит като маскиращ синдром [161].

1.7.3.4.6 Други образни изследвания

Неофтальмологичните образни изследвания включват рентгенография на гръден кош и сакроилиачни стави, КТ на гръден кош, КТ/МРТ на орбита и главен мозък, галий сцинтиграфия. Рентгенографията на гръден кош има диагностично значение за изключване на туберкулоза, саркоидоза, грануломатоза с полиангиит. Изследването на сакроилиачните стави се налага при съмнение за HLA-B27-асоциирана спондилоартропатия. КТ на гръден кош има диагностична стойност за саркоидоза. КТ и МРТ на орбити и главен мозък подпомагат диагностиката на саркоидозата, ЦНС-лимфома, токсоплазмозата и множествената склероза. Галий-сцинтиграфията е показана в диагностиката на саркоидоза като по-чувствителен метод от рентгенографията, но свързан с по-високо лъчево натоварване [250]. Галиевият цитрат се натрупва избирателно в активираните макрофаги. Отлагане в слъзната жлеза се наблюдава в около 60-75% от всички пациенти със саркоидоза. Положителна е също при туберкулоза, карциноми и лимфоми [250].

1.7.3.5 Инвазивни диагностични методи

Към инвазивните диагностичните методи се отнасят парацентезата на предната очна камера, витреалната биопсия, диагностичната витректомия, хориоретиналната биопсия, биопсията на кожа, конюнктива и слъзна жлеза.

1.7.3.5.1 Пункция на предна очна камера

Индикациите за пункция на ПК включват подозрение за специфичен причинител и за определяне на антитела [250], Парацентезата на ПК се провежда под топикална анестезия и 1-2 ml туберкулинова спринцовка със стерилна 25-30 G игла. Изтеглят се 0.1-0.2 ml вътреочна течност, като се внимава да не се увредят на ириса и лещата. След процедурата се поставя локален антибиотик. Вътреочната течност се анализира посредством PCR за

разнообразни инфекциозни агенти, сред които HSV тип 1 и 2, VZV, CMV, Toxoplasma gondii. Освен това може да се изследва и протеиновото съдържание и да се определи в качествено и количествено отношение наличието на антитела, чрез които е възможно да се изчисли коефициента на Goldmann-Wittmer. Този коефициент е показателен по отношение на вътреочната продукция на антитела, като при коефициент над 3 се говори за вътреочен възпалителен процес [61,91,250].

1.7.3.5.2 Витреална биопсия/диагностична витректомия

Витреалната биопсия се провежда чрез стандартна 3-порт парс плана витректомия. Най-честите индикации включват съмнение за инфекциозен заден увеит или панувеит, ендофталмит, първичен интраокуларен лимфом или други тумори [61]. За целта се необходими около 0.5-1.0 ml неразредена проба витреално съдържимо. PCR може да се приложи за изключване на инфекциозна етиология като HSV, VZV, CMV, токсоплазма, туберкулоза и др. [61]. При съмнение за лимфом се изследва съотношението между П-6 и 10, като по-високи стойности на П-6 са показателни за възпалително естество на процеса. Към усложненията на диагностичната витректомия се отнасят ятрогенни ретинални разкъсвания или аблация, супрахориоидална или витреална хеморагия, развитие или прогресия на катаракта. При витректомизирани очи полуживотът на интравитреално приложените кортикостероиди е значително намален.

1.7.3.5.3 Хориоретинална биопсия

Хориоретиналната биопсия е показана при прогресиращ заден увеит или панувеит с непосредствена заплаха за зрителните функции, когато всички останали диагностични модалности са неинформативни. Некротизиращ ретинит с неясна етиология и съмнение за субретинален лимфом са други индикации за хориоретинална биопсия [250].

1.7.3.5.4 Конюнктивална биопсия

Индицирана е за диагностично уточняване при съмнение за саркоидоза. Препоръчително е провеждането ѝ при видими грануломатозни промени, поради обстоятелството че биопсията на сляпо рядко дава положителен резултат [146,250].

1.7.3.5.5 Биопсия на слъзната жлеза

Показана е при съмнение за саркоидоза. Особено се препоръчва при увеличена слъзна жлеза или позитивна галий-сцинтиграфия [250].

1.8 Лечение на увеитите

1.8.1 Медикаментозна терапия

Основната цел на лечението на увеитите е постигане на контрол над възпалителния процес, така че рискът от загуба на зрение поради структурни и функционални изменения да бъде отстранен или минимален [91]. Консервативната медикаментозна терапия включва топикални циклоплегици, топикални или системни НСПВС, топикални, локални или системни кортикостероиди и системни некортикостероидни имуномодулатори (имуносупресори) [61,91].

Приложението на топикални мидриатици и циклоплегици има за цел разрушаване или предотвратяване възникването на задни синехии и за облекчаване фотофобията, породена от цилиарен спазъм. По-интензивно възпаление изисква по-честа употреба на съответния циклоплегичен препарат. Могат да се използват както медикаменти с кратко действие като циклопентолат хидрохлорид 1%, така и с продължително като атропин.

1.8.1.1 Нестероидни противовъзпалителни средства

Нестероидните противовъзпалителни средства упражняват своето действие чрез инхибиране на ензима циклооксигеназа (изоформи 1 и 2 или селективно 2). По такъв начин намаляват синтезата на простагландини, основни медиатори на възпалителния процес. Циклооксигеназа тип 1 присъства във всички клетки на организма и има отношение към стомашната цитопротекция, агрегацията на тромбоцитите и бъбречната функция, докато изоформа 2 участва почти изключително във възпалителните реакции. Селективните инхибитори на циклооксигеназа тип-2 са асоциирани с повишен кардиоваскуларен риск, обстоятелство ограничаващо широкото им приложение. НСПВС имат синергичен ефект с КС. Показани са за локално лечение с оглед редуциране дозата на КС при преден увеит, увеит със склерит, МО [250]. Системното им приложение е "основно лечение" при HLA-B27-асоциирани заболявания [250]. Според някои проучвания НСПВС могат да бъдат ефективни като монотерапия при пациенти с хроничен или рецидивиращ увеит [61,91]. Локално НСПВС се понасят добре [103]. Описани са редки случаи на забавена епителна регенерация, повишаване на ВОН и алергични прояви (зачервявана и оток на клепачите) [250]. Продължителната употреба на НСПВС от всички класове е свързана с повишен риск от миокарден инфаркт, инсулт, артериална хипертензия, стомашни язви, гастроинтестинални хеморагии, хепато- и нефротоксичност [60,222].

1.8.1.2 Кортикостероиди

Кортикостероидните препарати заемат основно място в терапията на увеитите [3,67]. Те имат противовъзпалително, имуносупресивно, антиексудативно и антипролиферативно действие [38,248,250]. Имуносупресивното им действие се проявява

на клетъчно и молекулно ниво [38,248,250]. На клетъчно ниво се стига до намаляване броя на интравазалните Т-лимфоцити, неутрофилни, еозинофилни и базофилни гранулоцити и моноцити. Полиморфонуклеарните левкоцити се увеличават по брой. Освен това се потиска миграционната способност на възпалителните клетки. На молекулно ниво се повлиява образуването на цитокини и действието на някои ензими (колагеназа, еластаза).

Кортикостероидите са показани при активен възпалителен процес, за лечение на МО, за намаляване възпалителната инфилтрация на ретината, хориоидеята и зрителния нерв [91]. Съществуват разнообразни начини на приложение, като дозата и продължителността на терапията е препоръчително да бъдат индивидуализирани. Обикновено се започва с висока доза, която се намалява постепенно с редуциране на възпалителните прояви. При необходимост от дълготрайна кортикостероидна терапия е желателно да се прилага най-ниската терапевтична доза.

Топикалните кортикостероиди намират приложение в лечението на предните увеити, както и в случаи на витреит или макулен оток при псевдофакични и афакични пациенти. Дозирането може да варира от една капка на всеки час до капка дневно в зависимост от интензивността на възпалителния процес. Кортикостероидните препарати се инжектират периокуларно при пациенти с интермедиерен, заден увеит или МО, или в други случаи при лош къмплайънс или липса на ефективност на топикалните/системните препарати [108]. Най-често се прилагат триамцинолон ацетонид (40 mg) и метилпреднизолон ацетат (40 mg 80 mg). Инжектирането може да се осъществи транс-септално или суб-Теноново (техника на Нозик) [96,107]. Системните кортикостероиди са показани при хронични увеити с непосредствена опасност от загуба на зрение. Лечението с кортикостероиди е препоръчително да продължи не по-дълго от 3 месеца. При кортикозависимост след този период се въвежда системна некортикостероидна имуномодулираща терапия. Преднизолон е най-често прилаганият препарат с начална доза от порядъка на 1-2 mg/kg дневно, която се намалява бавно и постепенно със стихване на възпалението. В определени случаи при много тежък възпалителен процес може да се приложи пулсово интравенозен метилпреднизолон 1000 mg за 1 час в три последователни дни. С оглед избягване на системни странични ефекти и за по-значително локално действие кортикостероидите се прилагат интравитреално [109]. Триамцинолон ацетонид (4 mg/0.1 ml) е най-често използваният препарат с период на действие от 3 до 6 месеца [37,213]. Индициран за приложение при заден увеит е и дексаметазонов (70 mcg) имплант. През 2005 г. достъпен за употреба става и 0.59 mg флуоцинолон ацетонид интравитреален имплант, ефективен за около 30 месеца [23,34,158].

Усложненията на кортикостероидите могат да бъдат системни, локални и смесени. Топикалните медикаменти могат да предизвикат развитието на катаракта, очна хипертензия/глаукома (при 35% от болните при продължителност на терапията повече от 2-4 седмици [250], влошаване протичането на инфекциозен кератит, керато- и склеромалация [7,68,88,178,182,228]. Периокуларните кортикостероиди потенциално могат до доведат до всичко изброено по-горе и в допълнение – клепачна птоза,

цикатрикси на конюнктивата или Теноновата капсула, влошаване на инфекциозен увеит, перфорация на склерата, хеморагия. Интравитреалните кортикостероиди са асоциирани още с риск от енд офталмит (стерилен или инфекциозен), хемофтальм, отлепване на ретината. Многократно по-висока е и честотата на развитие на катаракта и глаукома. Системните кортикостероиди (перорални и интравенозни) освен с потенциални офталмологични странични ефекти са свързани и с повишаване на апетита, наддаване на тегло, пептични язви, задръжка на течности, остеопороза, асептична некроза на главата на бедрената кост, артериална хипертония, захарен диабет, промени в менструацията, безсъние, повишена раздразнителност, влошаване на системни инфекции (туберкулоза), забавено заздравяване на рани, акне и др.

1.8.1.3 Некортикостероидни имуномодулатори

При тежки, хронични, застрашаващи зрението увеити, които са кортикорезистентни или зависими от големи дози кортикостероиди (по-висока от 5-10 mg. дневно), или при които е невъзможно преустановяването на кортикостероидната терапия, е показано приложението на системни некортикостероидни имуномодулиращи медикаменти [61,93,140]. Все още в употреба е и по-старото понятие имunosупресивни средства. Ефектите им се асоциират с потискане пролиферацията на имунни клетки или въздействие върху определени цитокини, медиатори на възпалителния процес.

Общите индикации за лечение с имуномодулатори включват – застрашаващ зрението увеит; възможност за излекуване (липса на необратими промени); контраиндикации за употребата на кортикостероиди поради системни проблеми или странични ефекти; хронична кортикостероидна зависимост [61]. Основните класове конвенционални имunosупресори и техните дози и начин на приложение са представени в Таблица 19:

Ранната терапия с имunosупресори е показана при някои определни форми на очно възпаление като очен цикатрициален пемфигоид, серпигинозен хориоидит, болест на Бехчет, ОС, ВКХ синдром, некротизиращ склерит, асоцииран със системен васкулит. В последния случаи имunosупресивната терапия подобрява и прогнозата за живота. Подробен разбор на абсолютните и относителни индикации за имunosупресивно лечение е показан в Таблица 20, докато основните индикации за приложение на специфичните имunosипресивни средства са изведени в Таблица 21.

Необходими условия преди започване на имуномодулираща терапия са липсата на инфекциозни процеси, бъбречни и чернодробни увреждания и възможност за често проследяване на състоянието, включително с пълна кръвна картина с диференциално броене, бъбречна и чернодробна функция, преглед по системи [61]. Потенциалните странични ефекти на различните класове и видове имуномодулатори са описани в Таблица 22.

Таблица 19. Класове, дози и начин на приложение на конвенционалните имуномодулатори

Клас/медикамент	Доза и начин на приложение
Алкилиращи агенти:	
1. Циклофосфамид	1-3 mg/kg per os дневно 1 gr/m ² IV на всеки 2 седмици с корекции на дозата в зависимост от общия брой на левкоцитите и неутрофилите
2. Хлорамбуцил	0.15 mg/kg per os дневно
Антиметаболити:	
1. Азатиоприн	1-3 mg/kg per os дневно
2. Метотрексат	0.15 mg/kg per os веднъж седмично; до 50 mg седмично субкутанно
3. Микофенолат мофетил	2-3 gr per os дневно
Антибиотици:	
1. Циклоспорин	2.5-5 mg/kg per os дневно
2. Такролимус	0.1-0.15 mg/kg per os дневно
3. Рапамицин	2 mg per os дневно
4. Дапсон	25-50 mg., 2-3 пъти дневно, per os
Адювантни средства:	
1. Бромокриптин	2.5 mg., 3-4 пъти дневно, per os
2. Кетоконазол	200 mg., 1-2 пъти дневно, per os
3. Колхицин	0.5-0.6 mg., 2-3 пъти дневно, per os

Foster CS, Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition. 2012

Таблица 20. Индикации за имunosупресивно лечение

Абсолютни	Относителни
Болест на Адамантиадес-Бехчет	Интермедиерен увеит (включително при деца)
Офталмия симпатика	Ретинален васкулит, засягащ задния полюс
Вогт-Коянаги-Харада синдром	Тежък хроничен иридоциклит
Некротизиращ склерит или периферен улцеративен кератит, асоциирани с ревматоиден артрит	Бърдшот ретинохориоидопатия
Грануломатоза с полиангиит (на Вегенер)	Серпигинозен хориоидит
Полиартериитис нодоза	Мултифокален хориоидит и панувеит
Рецидивиращ полихондрит със склерит	Парс планит
Иридоциклит при ювенилен идиопатичен артрит, неповлияващ се от конвенционална терапията	Увеит, асоцииран с ювенилен идиопатичен артрит-асоцииран
Очен цикатрициален пемфигоид	Увеит, асоцииран със саркоидоза с незадоволителен отговор към кортикостероиди
Язва на Муурън	Кератопластика с множество реакции на отхвърляне

Foster CS, Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition. 2012.

Понастоящем за лечението на увеити се прилагат няколко различни класа имуномодулиращи медикаменти – антиметаболити, Т-клетъчни инхибитори, алкилиращи агенти и биологични средства (моноклонални антители) [61,93].

1.8.1.3.1 Антиметаболити

Антиметаболитите, понастоящем използвани за имunosупресивна терапия на увеити, включват препаратите азатиоприн, метотрексат и микофенолат мофетил [61,85].

Азатиопринът представлява пуринов нуклеозиден аналог, който потиска ДНК репликацията и РНК транскрипцията. Прилага се в доза от 2 мг/кг дневно. Показва добра ефективност при болестта на Адамантиадес-Бехчет, а също и при интермедиерен увеит, синдром на ВКХ, ОС и некротизиращ склерит [61,137,155].

Таблица 21. Основни индикации за приложение на специфични имуномодулатори

Имуномодулатор	Индикации
Циклофосфамид	Грануломатоза с полиангиит (на Вегенер), полиартериитис нодоза, некротизиращ склерит в условията на ревматоиден артрит или рецидивиращ полихондрит, язва на Муурън, офталмия симпатика, болест на Адамантиадес-Бехчет
Хлорамбуцил	Болест на Адамантиадес-Бехчет, офталмия симпатика, иридоциклит при ювенилен идиопатичен артрит
Метотрексат	Офталмия симпатика, склерит, иридоциклит при ювенилен идиопатичен артрит
Азатиоприн	Болест на Адамантиадес-Бехчет, грануломатоза с полиангиит, системен лупус еритематодес, склерит, цикатрициален пемфигоид, иридоциклит при ювенилен идиопатичен артрит
Микофенолат мофетил	Склерит, неинфекциозен увеит при деца и възрастни, неповлияващ се от метротрексат
Циклоспорин	Болест на Адамантиадес-Бехчет, бърдшот ретинохориоидопатия, саркоидоза, парс планит, Вогт-Коянаги-Харада синдром, офталмия симпатика, идиопатичен заден увеит, отхвърляне на роговичен трансплантат
Рапамицин	Приложение в съчетание с циклоспорин
Дапсон	Очен цикатрициален пемфигоид, рецидивиращ полихондрит
Бромокриптин	Приложение в съчетание с циклоспорин, иридоциклит, тиреоидна офталмопатия
Кетоконазол	Приложение в съчетание с циклоспорин
Колхицин	Болест на Адамантиадес-Бехчет

Foster CS, Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition. 2012.

Таблица 22. Потенциални странични ефекти на имуносупресивното лечение

Абсолютни	Относителни
Циклофосфамид	Стерилен хеморагичен цистит, миелосупресия, обратима алопеция, преходно замъгляване зрението, развитие на тумор
Хлорамбуцил	Миелосупресия, стерилитет, тумор
Метотрексат	Хепатотоксичност, улцеративен стоматит, миелосупресия, диария, пневмофиброза
Азатиоприн	миелосупресия (левкопения), гадене, вторични инфекции
Микофенолат мофетил	Гастроинтестинален дискомфорт
Циклоспорин	Нефротоксичност, артериална хипертония, хиперурикемия, хипергликемия, хепатотоксичност, гадене и повръщане
Такролимус	Както при циклоспорин
Рапамицин	Неизвестни
Дапсон	Хемолитична анемия, метхемоглобинемия, гадене, замъглено зрение, симптоми както при инфекциозна мононуклеоза
Бромокриптин	Постурална хипотензия, гастроинтестинален дискомфорт
Кетоконазол	Хепатотоксичност, ендокринни смущения, гадене и повръщане
Колхицин	Гадене, повръщане, диария, миелосупресия

Foster CS, Vitale A. Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition. 2012.

Отговорът към азатиоприн зависи от активността на ензима тиопурин-S-метилтрансфераза, влияещ върху 6-меркаптопурина, като клиничната ефективност е потенциално добра при висока и средна активност на посочения ензим. При ниска активност терапия с азатиоприн не се препоръчва.

Чести странични ефекти, наблюдавани при терапия с азатиоприн, са гадене, повръщане, болки в стомаха (25% от случаите) [157]. По-редки ефекти са миелосупресията и хепатотоксичността [157]. Чернодробни функционални проби и ПКК трябва да се изследват на всеки 4-6 седмици.

Метотрексатът е аналог на фолиевата киселина и инхибитор на ензима дихидрофолат редуктаза [61,148]. Инхибира репликацията на ДНК, но противовъзпалителният му ефект се дължи на екстрацелуларното освобождаване на аденозин. Обикновени се прилага веднъж седмично. Може да се използва перорално, субкутанно, интравенозно и интравитреално. Началната доза е 7.5-10.0 mg еднократно седмично, която може да се увеличи максимално до 15-25 mg при перорално приложение. Субкутанното и интравенозно приложение позволяват по-големи дози. Паралелно се прилага и фолиева киселина 1 mg дневно за превенция на странични ефекти. Метотрексатът е доказал своята ефективност в лечението на разнообразни заболявания като ювенилен идиопатичен артрит-асоцииран иридоциклит, саркоидоза, панувеит и склерит [50,61,191,244]. Постигането на пълен контрол над възпалителния процес може да отнеме до 6 месеца. ПКК и чернодробни тестове трябва да се правят на всеки 4-6 седмици. Обратима хепатотоксичност е наблюдавана при 15% от лекуваните, а цироза при по-малко от 0.1%. Препаратът е тератогенен.

Микофенолат мофетил инхибира инозин монофосфат дехидрогеназата и репликацията на ДНК. Приема се перорално като дневната доза е максимално 3 грама. Индикациите за приложение и страничните ефекти са както при другите антиметаболити [61]. Микофенолатът е добра алтернатива на метотрексата при педиатрични увеити [61]. Странични ефекти като гастроинтестинален дискомфорт и диария са чести.

1.8.1.3.2 Т-клетъчни инхибитори

Циклоспоринът принадлежи към групата на т.нар. Т-клетъчни инхибитори, възпрепятстващи сигналната трансдукция между различните класове Т-лимфоцити [99]. Освен това циклоспоринът понижава транскрипцията на гена за интерлевкин-2 и експресията на рецептори на CD4+ Т-лимфоцитите. Освен това потиска фактора, стимулиращ макрофагите от IFN- γ и И-4 (растежен фактор за В-лимфоцитите) [250]. Потиска се и свързващото действие на И-8 [250]. Началната дневна доза на циклоспорин е 2 mg/kg за Неорал и 2.5 mg/kg за Сандимун. В хода на терапията дозировката може да варира от 1-5 mg/kg в зависимост от ефективността и страничните ефекти. Най-честите странични ефекти са артериална хипертензия и нефротоксичност [58,151]. Допълнително може да се наблюдават парестезии, гастроинтестинален дискомфорт, умора, хипертрихоза, хиперплазия на венците [61]. Кръвното налягане, серумният креатинин и ПКК трябва да се изследват месечно. Ако серумният креатинин се повиши с 30%, е наложителна корекция на дозата или преустановяване терапията временно или постоянно при липса на нормализиране на креатинина [58,151]. Циклоспоринът е показал добри резултати при лечението на интермедиерен увеит, болест на Бехчет и ВКХ синдром [46,143,234,236]. При пациенти с псориазис рискът от кожни тумори е повишен.

1.8.1.3.3 Алкилиращи агенти

Алкилиращите агенти включват циклофосфамид и хлорамбуцил [35,115,167]. Намират се на върха на терапевтичната стълбица и в повечето случаи се прилагат само в случаи на неуспех от терапията с други имуномодулатори. Като терапия на първи избор са показани при некротизиращ склерит, асоцииран със системен васкулит, като грануломатоза с полиангиит (грануломатоза на Вегенер) и рецидивиращ полихондрит [61]. Наред с изброените състояния ефективността им е добра при интермедиерен увеит, ВКХ синдром, ОС и болест на Бехчет [22,115].

Циклофосфамидът е алкилиращ агент, активните агенти на който алкилират пуриновите бази в ДНК и РНК, като по този начин нарушават репликацията на ДНК и водят до клетъчна смърт [35]. Той е токсичен към неактивирани и активно реплициращи се лимфоцити. На клетъчно ниво потиска антитялообразуването и Т-клетъчното образуване (при високи дози предимно хелперни и супресорни клетки, а при ниски – най-често супресорните Т-лимфоцити) [250]. Може да се прилага перорално и парентерално, като оралната доза е 2 mg/kg дневно. Броят на лимфоцитите трябва да се поддържа между 3000-4000. Кумулативна доза циклофосфамид от 36 грама е свързана с повишен риск от развитието на малигнен процес. Най-честите странични ефекти са миелосупресия и хеморагичен цистит (описани са случаи на поява дори в рамките на 24 часа от началото на терапията) [66]. Други нежелани реакции включват тератогенност, стерилитет и обратима алопеция. Поради повишен риск от инфекции се препоръчва профилактика срещу *Pneumocystis carinii* пневмония посредством триметоприм-сулфаметоксазол (по 1 таблетка три пъти седмично). Седмично до месечно се изследват ПМК с диференциално броене, урина, чернодробна и бъбречна функция, а ако левкоцитите се понижат под 2500 клетки, терапията временно се преустановява.

Хлорамбуцилът има подобен на циклофосфамида механизъм на действие [35]. Прилага се перорално в доза от 0.1-0.2 mg/kg дневно. Дозата може да се коригира индивидуално на всеки 3 седмици [250]. Необходимо е ежеседмично изследване на ПМК поради високия риск от левкопения [250]. Страничните ефекти включват подтискане на костномозъчната функция, повишен риск от инфекции, азооспермия и др. Ефективен е при болест на Бехчет, офталмия симпатика, увеит при ювенилен артрит и други неинфекциозни състояния [2,61, 75].

1.8.1.3.4 Биологични средства

Биологичните средства представляват медикаменти, неутрализиращи разнообразни цитокини, имащи отношение към възпалителния процес [156]. Чрез тях се въвежда т.нар таргетна или насочена имуномодулация и теоретично се избягват някои от общите странични ефекти на конвенционалните имуносупресори [156]. Понастоящем в терапията на увеитите опитът е най-голям с инфликсимаб и адалимумаб, инхибиращи TNF-alpha, даклизумаб – срещу И-2 рецептора, и ритуксимаб, насочен към CD20+ лимфоцити. Етанерсепт, TNF-alpha инхибитор, с добър ефект при полиартикуларен ювенилен

идиопатичен артрит и ревматоиден артрит, е практически неефективен при пациенти с увеит. TNF-alpha е важен медиатор на възпалението при спондилоартропатии и саркоидозата. Инфликсимаб представлява химерично моноклонално IgG1 антители срещу TNF-alpha, намиращ приложение при болест на Бехчет [147,189,190,208], Бърдшот ретинохориоидопатия [5,6,208], саркоидоза [6,9,52,162], парс планит [208,243], идиопатичен увеит [6,111,243], ВКХ синдром [6], ювенилен идиопатичен артрит [100,227] и HLA-B27-асоциирани процеси [15,56]. Страничните ефекти на инфликсимаб са повишен риск от инфекции, медикаментозен лупус (около 75% от лекуваните равиват АНА след първите 3 инфузии), съдови тромбози, ИБС, демиелинизиращо заболяване, тумор и витреална хеморагия.

Адалимумаб е хуманизирано моноклонално антители IgG1 към TNF-alpha, което е показало ефективност при педиатрични увеити и още при болест на Бехчет [132,226], заден увеит и панувеит. Прилага се субкутанно.

Голимумаб е сравнително нов TNF-alpha инхибитор показал ефективност при случаи на рефрактивен увеит, асоцииран с ЮИА [36,127,240], болест на Бехчет [124], идиопатичен ретинален васкулит [36], спондилоартропатии [57] и HLA B27-асоциирани увеити [127].

Ритуксимаб представлява химерично моноклонално антители с добър ефект при болестта на Бехчет [42,181], ретинален васкулит, орбитален псевдотумор и некротизиращ склерит, асоцииран с грануломатоза с полиангиит [89,106,149].

Разгледаните по-горе медикаменти намират приложение при разнообразни форми на вътреочно възпаление. В случаите на идиопатичен увеит, дефиниран както в настоящото проучване, не се откриват публикации в литературата, разглеждащи насочено терапевтичните резултати в подобна група пациенти с етиологично неизяснен процес.

1.8.2 Хирургично лечение

Хирургични интервенции при увеитите се провеждат по диагностични и терапевтични показания [61,91]. Диагностичните техники и техните индикации бяха описани по-горе. Терапевтичната хирургия включва отстраняване на поясовидна кератопия, роговична трансплантация/кератопротезиране, склероукрепващи процедури при склероувеити, отстраняване на синехии, катарактална хирургия, витректомия за отстраняване на опакитати, епиретинални мембрани, тракционен макулен оток, отлепване на ретината и интравитреални инжекции на медикаменти.

1.8.2.1 Хирургично лечение на катаракта

Индикациите за хирургично лечение включват всяка катаракта, имаща значение за понижаване на зрението, при очакван добър следоперативен визус и интактна ретина и зрителен нерв. Остраняването на катаракта при пациенти с увеит носи допълнителен риск поради евентуално предварително наличен макулен оток; опасност от интраоперативни

хеморагии, риск от възникване на задни синехии до секлузия на зеницата в постоперативния период; опасност от рецидив след Nd-YAG капсулотомия [250]. Опасността от рецидиви на увеита е асоциирана по-често с ювенилен артрит и саркоидоза.

По отношение на хирургичната техника се препоръчва екстракапсулна екстракция при възрастните пациенти, а при деца – ленсектомията през pars plana. Факоемулсификацията допълнително осигурява по-малък оперативен разрез и по-лека оперативна травма на ириса. Препоръчително е пълно изчистване на кортикалните маси и имплантация на ИОЛ в капсулния сак [61,250].

Предоперативно се препоръчва липса на рецидив от поне 6 до 12 седмици. Конкомитентният прием на медикаменти за контрол на възпалението – кортикостероиди и/или некортикостероидни имуномодулатори, не е противопоказание за оперативна интервенция. Ако въпреки приложените терапевтични средства има налична катаракта и активен увеит, решението за катарактална хирургия е индивидуално и по-възможност реализирано с покритие от висока доза кортикостероиди. В следоперативния период се продължава с предоперативните терапевтични мерки с евентуално допълнително прилагане или увеличаване дозата на стероидите.

1.8.2.2 Витректомия

Индикациите за витректомия при пациенти с увеит включват отстраняване на неповлияваща се медикаментозно възпалителна инфилтрация на стъкловидното тяло, персистиращ хемофтальм при васкулит, инфилтрация на стъкловидното тяло при екзогенен ендофтальмит; диагностична витректомия, отстраняване на антигенно депо и/или на цитотоксични клетки [61,250]. Хирургичната техника се състои в парс плана витректомия с допълнително отстраняване на мембрани, силиконова тампонада и др [250].

Предоперативната подготовка и условия съвпадат с тези при екстракция на катаракта. Прогнозата е добра след отстраняване на инфилтрацията в стъкловидното тяло или опакитатите при увеит [250]. Хемофтальмът рецидивира често в условията на васкулит. При екзогенен ендофтальмит хирургичният успех зависи преди всичко от етиологията, зрителната острота преди витректомията и продължителността на възпалението.

1.8.2.3 Антиглаукомна хирургия

Фистулизиращи операции са показани при медикаментозно неповлияваща се откритоъгълна или стероидна глаукома. Предоперативно се цели пълно потискане на възпалението. При хетерохромия на ириса може да се комбинира с екстракцията на катаракта [61,250]. Циклокриокоагулация се предприема при неовладяна медикаментозно и/или от фистулизираща процедура откритоъгълна или стероидна глаукома. При секлузия на зеницата се прави лазерна иридектомия, а при много тежки операции – импланти [61].

Прогнозата при фистулизиращите операции е свързана с висок риск от cicatricial

на филтрационната възглавничка. 5-ФУ подобрява прогнозата [250].

1.8.2.4 Периферна криокоагулация на ретината

Показана е при наличието на ексудация по парс плана. Необходимо предоперативно условие е максималното потискане на възпалителния процес. Постоперативно се налага често употребата на системни кортикостероиди. Технически се осъществява замразяване на периферната ретина при -80 целзиеви градуса под офталмологичен контрол – до поява на бяло петно, или без такъв контрол – за около 10 секунди. Правят се 2-3 реда криокоагулати [61,91,250].

1.8.2.5 Отстраняване на поясовидна кератопатия

Индицирана е при кортикостеродина банд-кератопатия и/или необходимост от по-нататъшни вътреочни операции. Провежда се под локална анестезия при възрастни и пълна – при деца. Извършва се туширане на роговицата с 1-2% разтвор на ЕДТА посредством памучен тупфер. Не е необходимо предоперативно медикаментозно лечение [250].

1.8.2.6 Кератопластика

Кератопластиката е показана при роговична декомпенсация след кератоувеит или перфоративни процеси в контекста на ревматоиден артрит, рецидивиращ полихондрит, ангиоматоза с полиангиит [250]. Извършва се по стандартна методика, за предпочитане с единични шевове. Предоперативно се цели максимално потискане на възпалението. Имуносупресивно лечение е показано при кератопластика с висок риск. Изобщо противовъзпалителното лечение трябва да продължи възможно най-дълго до пълното възстановяване на оперативната рана [250].

1.8.2.7 Лазерно лечение

Лазертерапията включва YAG-капсулотомия, YAG-иридектомия и ретинна фотокоагулация [250]. Ретината коагулация е показана при субретинна неоваскуларна мембрана, неосъдове при васкулити, токсоплазмоза, хистоплазмоза. При васкулит се провежда панретинна коагулация на неперфузиращите зони. Обсъжда се и профилактичното обграждане на некротичните огнища. За по-точна локализация на промените се препоръчва ФА. Техниката е стандартна.

1.9 Изводи от литературния обзор

Увеитите са хетерогенна група възпалителни заболявания на увеалния тракт (ирис, цилиарно тяло, хориоидея), понякога в съчетание с други очни структури. Етиологичните фактори са разнообразни и най-общо се разделят на инфекциозни и неинфекциозни. Диагностичните методи – консервативни и инвазивни, са изключително многообразни, а

изпълнението на всички възможни диагностични тестове при даден пациент – нерационално. В такъв случай, когато обсъждаме етиологично неуточнени, идиопатични увеити, допускаме предимно неинфекциозна, аутоимунна генеза на възпалителния процес. Идиопатичните увеити съставляват значителен процент в анатомично отношение – 40% от предните, 70% от интермедиерните, 12% от задните и 22% от панувеитите. Липсват насочени проучвания за разпределението по пол, възраст и раса при пациенти с идиопатичен панувеит. Освен това не е известно и разпредението и честотата на очните усложнения и системни заболявания при пациенти с етиологично неизяснен увеит. В терапевтично отношение разполагаме с огромен арсенал от противоифекциозни и имуномодулиращи медикаменти. При идиопатичен увеит с предполагаема неинфекциозна етиология препаратите, влияещи върху имунните процеси, са основният терапевтичен избор. Панувеитите, като обособена анатомична група, са потенциално асоциирани с по-голям риск от двустранно засягане, хронифициране на процеса, структурни и функционални очни усложнения и по-трудно терапевтично повлияване. Не разполагаме с данни за рисковете и ефективността на имуномодулиращата терапия при големи групи пациенти с идиопатичен панувеит. Поради изложените причини идиопатичните панувеити са основният предмет на настоящата научна разработка.

Втора глава. Цел и задачи.

Целта на настоящото проучване е изследване на демографските характеристики, усложненията в хода на заболяването и терапевтичните резултати при пациенти с идиопатичен панувеит.

За постигането на гореизложената цел са поставени следните задачи:

1. Установяване разпределението по пол, раса, възраст при болните с идиопатичен панувеит и влиянието им върху усложненията и изхода от заболяването.
2. Проучване на системните заболявания, наблюдаващи се при идиопатичен панувеит, и асоциацията им с демографските особености, очните усложнения, терапията, активността и изхода на увеита.
3. Изследване на очните усложнения в хода на увеита и връзката им с епидемиологичните особености, терапията, активността и изхода от увеита.
4. Определяне на индикациите за хирургично лечение и вида на оперативните процедури при идиопатичен панувеит.
5. Проучване на терапевтичните възможности и резултати при идиопатичен панувеит и определяне вида на приложените медикаментозни или хирургични средства. Оценка и сравнение между терапията с кортикостероидни и с некортикостероидни средства с оглед възможността за постигане на контрол над възпалението.
6. Изследване на възможността за постигане на ремисия.

Трета глава. Материали и методи

3.1 Материали

Проведе се ретроспективно проучване върху 133 пациенти с идиопатичен панувеит на "The Massachusetts Eye Research and Surgery Institution" от Кембридж, Бостън, САЩ. Периодът на проучването беше от месец юни 2005 г. до юни 2013 г. Болните бяха проследявани за 6 до 96 месеца.

Дефинирахме една основна група пациенти, състояща се от 133 болни с идиопатичен панувеит. Допълнително се оформиха подгрупи по раса, пол, възраст, рискови фактори (тютюнопушене, орални контрацептивни препарати), очни усложнения, системни заболявания, терапия (консервативна, хирургична), изход от заболяването.

Използваните за целите на проучването пациентски данни включваха пол, раса, възраст при представяне в клиниката, период на проследяване, офталмологични заболявания/състояния с обозначаване на засегнатото око/очи, извъночни/системни заболявания, очни хирургични интервенции, субективни очни оплаквания, приложено лечение (без терапия, кортикостероиди, некортикостероидни имуномодулатори, хирургични средства), активност в края на периода на проследяване, изход от заболяването/лечението. Информацията е снета след информирано съгласие от страна на пациентите, като цялостното поведение спрямо болните отговаря на положенията в декларацията на Хелзинки за човешките права.

3.2 Критерии за включване и изключване от проучването

За осъществяване на целите на настоящото проучване бяха приложени следните критерии за включване:

1. Диагноза идиопатичен панувеит поставена след разгърнати клинични и специализирани изследвания.
2. Отсъствие на маркери като HLA B27, HLA B5, HLA A29.
3. Липса на асоциирано ревматологично заболяване, множествена склероза или саркоидоза.
4. Отсъствие на системно инфекциозно заболяване с потенциални прояви на увеит (Лаймска болест, туберкулоза, токсоплазмоза, сифилис, вирусни инфекции и др.)
5. Период на проследяване минимум 6 месеца.

Исключващите критерии бяха следните:

1. Други форми на идиопатичен увеит (преден, интермедиерен, заден, ретинален васкулит).
2. Позитивни маркери като HLA B27, HLA B5, HLA A29.
3. Доказано или вероятно асоциирано ревматологично заболяване, множествена склероза или саркоидоза.
4. Системно инфекциозно заболяване с потенциална проява увеит.

3.3 Дефиниции и основни понятия

3.3.1 Идиопатичен панувеит

Като "идиопатичен" дефинирахме етиологично неклассифицируем панувеит с предполагаема неинфекциозна, автоимунна етиология, без установими асоциации с познати и описани в литературата офталмологични и/или системни състояния.

3.3.2 Терапевтична ремисия

Състояние, при което не се установяват признаци на възпалителна активност в окото (преципитати, клетки и Тиндалов ефект в ПК, грануломи на ириса, клетки в стъкловидното тяло, инфилтрати на ретината/хориоидеята, папилит), за повече от 3 месеца след преустановяване на всички терапевтични средства (медикаментозни и/или хирургични).

3.3.3 Спонтанна ремисия

Състояние, при което не се установяват признаци на възпалителна активност в окото (преципитати, клетки и Тиндалов ефект в ПК, грануломи на ириса, клетки в стъкловидното тяло, инфилтрати на ретината/хориоидеята, папилит), за повече от 3 месеца след първоначален остър епизод на увеита или рецидив при неуспешна или преустановена по други причини терапия.

3.3.4 Медикаментозен контрол

Състояние, при което не се установяват признаци на възпалителна активност в окото (преципитати, клетки и Тиндалов ефект в ПК, грануломи на ириса, клетки в стъкловидното тяло, инфилтрати на ретината/хориоидеята, папилит), за повече от 3 месеца при продължаващ и непрекъснат прием на конкретен имуномодулиращ препарат.

3.4 Диагностика

Диагнозата идиопатичен панувеит се поставяше с помощта на разнообразни клинични и специализирани методи и под ръководството и прякото участие на професор Стивън Фостър.

3.4.1 Клинични диагностични методи

Към клиничните диагностични методи се отнасяха пълен и подробен офталмологичен преглед с подробна анамнеза, визометрия, тонометрия, офталмоскопия. Оценката на анатомичната локализация и активността на възпалителния процес се основаваха на критериите на SUN Working Group (SUN). В допълнение при необходимост се проведоха консултации с други медицински специалисти.

3.4.2 Специализирани образни изследвания

Специализираните образни изследвания включваха рентгенография (кости и стави, гръден кош-сърце) при всички пациенти, КАТ (гръден кош, орбити, главен мозък, +/- контраст) и МРТ (орбити, главен мозък, +/- контраст) при определени болни. За целите на диагностиката и проследяването се извършваха и ангиография с индоцианово-зелено и флуоресцеин, както и OCT.

3.4.3 Специализирани серологични изследвания

С оглед етиологично уточняване на увеита се извършиха множество изследвания за изключване на инфекциозни и неинфекциозни фактори при всеки пациенти [Таблицы 23 и 24].

Таблица 23. Проведени серологични изследвания за инфекциозни агенти

Инфекциозни фактори
Херпетични вируси (HSV, VZV, EBV, CMV)
Bartonella henselae et quintana
Borrelia burgdorferi
Treponema pallidum (FTA-Abs, RPR)
Toxoplasma gondii
Toxocara canis
TBC (Quantiferon TB Gold)

Таблица 24. Проведени серологични изследвания за неинфекциозни фактори

Неинфекциозни фактори
ANA
Комплемент С3С
Комплемент С4С
Тотален комплемент
ANCA (pANCA, cANCA)
Ревматоиден фактор (IgA, IgG)
ССР
Имунни комплекси С1С
Имунни комплекси С3D
Пропердин фактор Б
ssDNA IgG
dsDNA IgG
SS-A
SS-B
ACE
Лизозим
HLA I, II клас

На първия преглед при всички пациенти се проведеха още ПКК с диференциално броене, СУЕ, ЦРП и анализ на урина.

3.4.4 Въпросник за увеити

Като допълнение към останалите диагностични методи при първа среща с всеки отделен пациент се попълваше увеитен въпросник, модифициран от OIUF (Приложение 1).

3.5 Терапевтични методи

При пациентите, при които не се наблюдаваха рецидиви след първоначалния остър епизод на увеита за поне 6 месеца, не се приложи продължителна системна терапия с имуномодулиращи средства, а се предприе наблюдение. Същият подход се приложи и при пациентите с не повече от 2 пристъпа на "незастрашаващо зрението" увеит в рамките на 12 месеца. Индикация за преустановяване на имуномодулиращата терапия беше и наличието на медикаментозни странични ефекти. Частен случай на обсервацио е и поведението след постигане на терапевтична ремисия.

3.5.1 Имуномодулираща терапия

Имуномодулиращата терапия в широкия смисъл на думата представлява активното изменение на имунните процеси в даден организъм под влиянието на екзогенно, външно приложени химиотерапевтици. Според Стивън Фостър основната цел на имунната

модулация е пренастройване на имунната система на пациента към толеранс спрямо очните структури. Разнообразни химически вещества от медикаментозен и немедикаментозен характер могат да бъдат имуномодулатори. За целите на настоящото проучване разделихме имunosупресорите на две големи групи – кортикостероидни и некортикостероидни.

3.5.1.1 Терапия с кортикостероиди

КС имат основно място в терапията на увеитите. Показани са при активен възпалителен процес, лечение на МО, за намаляване възпалителната инфилтрация на ретината, хориоидеята и зрителния нерв. От топикалните КС използвахме prednisolone acetate 1% или difluprednate 0.05% от 1 до 8 капки дневно, от системните - преднизолон перорално, а в случаите на терапия с интравитреални КС се касаеше за флуоцинолон ацетонид имплант. Показани са при активен възпалителен процес, МО, за намаляване възпалителната инфилтрация на ретината, хориоидеята и зрителния нерв. В нашето проучване кортикостероиди се приложиха топикално, периокуларно, системно и интравитреално.

3.5.1.2 Терапия с некортикостероидни имуномодулиращи средства

Приложиха се няколко различни класа имуномодулиращи медикаменти – антимераболити, Т-клетъчни инхибитори, алкилиращи агенти и биологични средства (моноклонални антитела).

3.5.1.2.1 Терапия с антимераболити

Антимераболитите включват препаратите азатиоприн, метотрексат и микофенолат мофетил. Азатиопринът представлява пуринов нуклеозиден аналог, който потиска ДНК репликацията и РНК транскрипцията. Приложихме го в доза от 2 mg/kg дневно. Метотрексатът е аналог на фолиевата киселина и инхибитор на ензима дихидрофолат редуктаза. Началната му доза е 7.5-10.0 mg еднократно седмично, която може да се увеличи максимално до 15-25 mg при перорално приложение. Субкутанното и интравенозно приложение позволяват използването на по-големи дози. Паралелно се приема и фолиева киселина от 1 mg дневно за превенция на странични ефекти. Микофенолат мофетил инхибира инозин монофосфат дехидрогеназата и репликацията на ДНК. Използвахме го в дози от 500 mg до максимално 3 g дневно перорално.

3.5.1.2.2 Терапия с Т-клетъчни инхибитори

Циклоспоринът принадлежи към групата на Т-клетъчните инхибитори, възпрепятстващи комуникацията между различни класове имунни Т-клетки. Освен това понижава транскрипцията на гена за Ил-2 и експресията на рецептори на CD4+ Т-лимфоцитите. Дозата му варираше от 1-5 mg/kg в зависимост от ефективността и страничните ефекти. Рапамицинът (рапамюн) се приложи в доза от 2 mg дневно

перорално.

3.5.1.2.3 Терапия с алкилиращи агенти

Алкилиращите агенти, които изследвахме, включваха циклофосфамид и хлорамбуцил. Циклофосфамидът е имunosупресор, активните съставки на който алкилират пуриновите бази в ДНК и РНК, като по този начин нарушават репликацията на ДНК и водят до клетъчна смърт. При нашите пациенти се приложи интравенозно в доза 15-20 mg/kg на две седмици. Броят на лимфоцитите трябва да се поддържа между 3000-4000. Седмично до месечно се изследват ПКК и урина, а ако левкоцитите се понижат под 2500 клетки, терапията временно се преустановява. Хлорамбуцилът има подобен на циклофосфамида механизъм на действие. Използвахме го в перорална доза от 0.1-0.2 mg/kg дневно

3.5.1.2.4 Терапия с биологични средства

Биологичните средства представляват медикаменти, неутрализиращи разнообразни цитокини, имащи отношение към възпалителния процес. В настоящото проучване приложихме инфликсимаб, адалимумаб и ритуксимаб. Дозата на инфликсимаб варираше между 3 и 10 mg/kg интравенозно. Адалимумаб се приложи в начална доза от 20 mg еднократно седмично. Ритуксимаб се използваше в доза от 375 mg/m² ежеседмично за 8 седмици и след това еднократно месечно за 8 месеца.

3.5.1.3. Терапия с комбинация от кортикостероидни и некортикостероидни имуномодулатори

В нашата група пациентите на топикални КС (преднизолон ацетат 1% или дифлупреднат 0.05% от 1 до 3 gtt дневно) използваха следните некортикостероидни имуномодулатори – метотрексат; микофенолат мофетил; микофенолат мофетил/циклоспорин; инфликсимаб, и IvIg (IvIg доза от 2 g/kg ежеседмично). Болните на системни КС (от 1 до 20 mg дневно) приемаха още – метотрексат; метотрексат/азатиоприн, метотрексат/рапамицин, циклоспорин, инфликсимаб. Интравитреалните КС се съчетаваха с метотрексат, микофенолат мофетил, циклоспорин, адалимумаб, и инфликсимаб. Началните дози на съответните медикаменти съответстваха на тези при монотерапия, като комбинираната терапия не беше непременно асоциирана с промяна в дозата на КС или ИМТ.

3.5.2 Хирургично лечение

Хирургично лечение при увеитите се провежда по диагностични и терапевтични показания и има отношение към основния възпалителен процес и/или настъпилите структурни и функционални усложнения. Терапевтичната хирургия включва отстраняване на поясовидна кератопия, роговична трансплантация/кератопротезиране при кератоувеити, склероукрепващи процедури при склероувеити, отстраняване на синехии, катарактална

хирургия, витректомия за отстраняване на опацитати, епиретинални мембрани, тракционен макулен оток, отлепване на ретината и интравитреални инжекции на медикаменти. При нашите пациенти се проведиха интравитреални апликации на медикаменти, отстраняване на катаракта с или без вторична имплантация на вътреочна леща, парс плана витректомия с диагностична или терапевтична (отлепване на ретината) цел, лазерна капсулотомия, глаукомна хирургия – трабекулектомия, клапа на Ахмед.

3.6 Математико-статистически анализ на резултатите

Приложихме следните статистически методи:

1. Дескриптивна статистика.
2. Вариационен анализ (количествени променливи) – средни стойности и стандартно отклонение.
3. Честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти.
4. Графични изображения.

Непараметричните методи за проверка на статистически хипотези включваха Хи-квадрат теста (Chi-square test) или точния тест на Фишър (Fisher's exact test) с оглед търсене на връзка между две качествени променливи. Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

Четвърта глава. Резултати

4.1 Демографски характеристики на пациентите с панувеит

От 133 пациенти с панувеит 91 (68.42%) бяха от женски пол, а 42 (31.58%) - от мъжки [Таблица 25].

Таблица 25. Разпределение по пол

Пол	Честота	Процент
Жени	91	68.42
Мъже	42	31.58

Възрастово-половото разпределение на пациентите е представено в следната таблица:

Таблица 26. Възрастово-полово разпределение

Пол	Брой	Възраст	
		Средна възраст	SD
Жени	91	45,4	15,3
Мъже	42	36,9	21,0
Общо	133	42,7	17,7

Средната възраст при жените беше 45.4 +/-15.3 години, а при мъжете – 36.9 +/-21.0 години.

По отношение на расовото разпределение 102 (76.69%) болни бяха от бяла-европеидна раса, 16 (12.03%) - от негроидна, 11 (8.27%) – латиноамериканци и 4 (3.01%) – от монголоидна [Таблица 27].

Таблица 27. Разпределение по раса

Раса	Честота	Процент
Бяла-европеидна	102	76.69
Негроидна	16	12.03
Латиноамериканци	11	8.27
Монголоидна	4	3.01

От разпределението на пациентите по пол и раса е очевидно, че във всички случаи с изключение на монголоидната раса (представена само от 4 пациенти) преобладава женският пол [Таблица 28].

Таблица 28. Разпределение на пациентите по раса и пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Пол	
	Жени	Мъже
Бяла-европеидна	69.00	33.00
	67.65%	32.35%
	75.82%	78.57%
	51.88%	24.81%
Негроидна	13.00	3.00
	81.25%	18.75%
	14.29%	7.14%
	9.77%	2.26%
Латиноамериканци	7.00	4.00
	63.64%	36.36%
	7.69%	9.52%
	5.26%	3.01%
Монголоидна	2.00	2.00
	50.00%	50.00%
	2.20%	4.76%
	1.50%	1.50%

Възрастта варираше от 5 до 87 години. Характеризираше се със средна стойност от 42.71, мода – 40.00 и медиана 43 години [Таблица 29].

Таблица 29. Възраст на пациентите с панувейт

Брой	133
Mean	42.71
Mode	40.00
Std Dev	17.66
Minimum	5.00
Maximum	87.00
Median	43

По-голямата част от изследваните пациенти бяха във възрастовата група от 41-60 години – 58 (43.61%). Втора по-честота беше групата от 21-40 години – 34 болни (25.56%), следвана от пациентите под 21 – 21 (15.79%), и над 60 години – 20 (15.04%) [Таблица 30].

Таблица 30. Разпределение на пациентите по възрастови групи

Възрастови групи	Честота	Процент
≤20	21	15.79
21-40	34	25.56
41-60	58	43.61
≥61	20	15.04

Във всички възрастови групи с изключение на тази ≤20 години преобладаваше женският пол [Таблица 31].

Таблица 31. Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол (от горе надолу брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Възрастови групи			
	≤20	21-40	41-60	≥61
Жени	8.00	26.00	42.00	15.00
	8.79%	28.57%	46.15%	16.48%
	38.10%	76.47%	72.41%	75.00%
	6.02%	19.55%	31.58%	11.28%
Мъже	13.00	8.00	16.00	5.00
	30.95%	19.05%	38.10%	11.90%
	61.90%	23.53%	27.59%	25.00%
	9.77%	6.02%	12.03%	3.76%

Бялата-европеоидна раса, като най-многобройна, преобладаваше във всички възрастови групи. По-голямата част от болните от негроидна раса попаднаха в групите от 21-40 и 41-60 години – по 7 пациенти (43.75%). Подобна беше ситуацията и за латиноамериканците – по 4 болни (36.36%) в посочените групи [Таблица 32].

Таблица 32. Разпределение на пациентите по възрастови групи и раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Възрастови групи			
	≤20	21-40	41-60	≥61
Бяла-европеоидна	16.00	23.00	46.00	17.00
	15.69%	22.55%	45.10%	16.67%
	76.19%	67.65%	79.31%	85.00%
	12.03%	17.29%	34.59%	12.78%

Раса	Възрастови групи			
	≤20	21-40	41-60	≥61
Негроидна	.00	7.00	7.00	2.00
	.00%	43.75%	43.75%	12.50%
	.00%	20.59%	12.07%	10.00%
	.00%	5.26%	5.26%	1.50%
Латиноамериканци	2.00	4.00	4.00	1.00
	18.18%	36.36%	36.36%	9.09%
	9.52%	11.76%	6.90%	5.00%
	1.50%	3.01%	3.01%	.75%
Монголоидна	3.00	.00	1.00	.00
	75.00%	.00%	25.00%	.00%
	14.29%	.00%	1.72%	.00%
	2.26%	.00%	.75%	.00%

4.2 Системни заболявания при пациентите с панувеит

Установихме следните съпътстващи системни заболявания и състояния [Таблица 33]:

Таблица 33. Системни заболявания при пациентите с панувеит

Системни заболявания при пациенти с панувеит	
Артериална хипертония Бронхиална астма Депресивно разстройство Епилепсия Захарен диабет Хепатит С	Хиперхолестеролемия Хиперкоагулационни състояния Хипотиреозидизъм Рак на гърдата Рак на простатата

Между изброените заболявания най-чести бяха артериалната хипертония, захарният диабет и хиперхолестеролемията. Депресивни разстройства, епилепсия и хипотиреозидизъм се установиха при 2 болни, а астма, хепатит С, хиперкоагулационно състояние, рак на гърдата и на простата – по 1 пациент от посочените нозологични единици.

4.2.1 Артериална хипертония

Артериална хипертония (АХ) се установи при 17 от 133 болни (12.78%) [Таблица 34]:

Таблица 34. Артериална хипертония

Артериална хипертония	Честота	Процент
Без	116	87.22
Със	17	12.78

При изследване на връзката между АХ и възрастовите групи се откри статистически значима зависимост $p < 0.001$, като честотата на АХ беше най-голяма в групата над 60 години – 35%. До 40 години практически нямаше болни [Таблица 35].

Установи се и зависимост между пола и АХ - $p = 0.015$, като АХ беше значително по-честа при пациентите от женски пол – 16 (17.58%) от общо 91 жени и 94.12% от всички пациенти с АХ. От 42 мъже само при един се диагностицира АХ [Таблица 36]. Всички изследвани пациенти с АХ бяха от бяла-европеидна раса [Таблица 37].

Таблица 35. Артериална хипертония – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастови групи	Артериална хипертония	
	Без	Със
≤20	21.00	.00
	100.00%	.00%
	18.10%	.00%
21-40	15.79%	.00%
	34.00	.00
	100.00%	.00%
41-60	29.31%	.00%
	25.56%	.00%
	48.00	10.00
≥61	82.76%	17.24%
	41.38%	58.82%
	36.09%	7.52%
≥61	13.00	7.00
	65.00%	35.00%
	11.21%	41.18%
	9.77%	5.26%

Таблица 36. Артериална хипертония – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Артериална хипертония	
	Без	Със
Жени	75.00	16.00
	82.42%	17.58%
	64.66%	94.12%
Мъже	56.39%	12.03%
	41.00	1.00
	97.62%	2.38%
	35.34%	5.88%
	30.83%	0.75%

От пациентите на ИМТ 6 (35.29%) имаха данни за АХ, докато от тези, лекувани с други средства -11 (64.71%). От лекуваните с комбинация от КС и ИМТ само 1, лекуван с топикални КС и ИМТ, имаше АХ. При случаите на КС терапия 6 (35.29%) бяха диагностицирани с АХ – 4 на топикални КС и 2 – с интравитреални [Таблица 38].

От болните с АХ 4 (23.53%) имаха активен увеит, а 13 (76.47%) неактивен. Терапевтична ремисия постигнаха 1 (5.88%), а спонтанна – 3 болни (17.65%). Девет пациенти (52.94%) бяха с медикаментозен контрол на увеита [Таблица 39].

Таблица 37. Артериална хипертония – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Артериална хипертония	
	Без	Със
Бяла-европеидна	85.00	17.00
	83.33%	16.67%
	73.28%	100.00%
	63.91%	12.78%
Негроидна	16.00	.00
	100.00%	.00%
	13.79%	.00%
	12.03%	.00%
Латиноамериканци	11.00	.00
	100.00%	.00%
	9.48%	.00%
	8.27%	.00%

Раса	Артериална хипертония	
	Без	Със
Монголоидна	4.00	.00
	100.00%	.00%
	3.45%	.00%
	3.01%	.00%

Таблица 38. Артериална хипертония и терапия

Терапия	Артериална хипертония (n=17 пациенти)
ИМТ	6 (35.29%)
КС	6 (35.29%)
КС и ИМТ	1 (5.88%)
Друга/без терапия	4 (23.53%)

Таблица 39. Артериална хипертония и активност

Активност на увеита	Артериална хипертония (n=17 пациенти)
Активен увеит	4 (23.53%)
Медикаментозен контрол	9 (52.94%)
Терапевтична ремисия	1 (5.88%)
Спонтанна ремисия	3 (17.65%)

4.2.2 Захарен диабет

Захарен диабет (ЗД) се наблюдаваше при 11 (8.27%) от 133 болни [Таблица 40].

Таблица 40. Захарен диабет

Захарен диабет	Честота	Процент
Без ЗД	122	91.73
ЗД	11	8.27

Установи се статистическа значимост между заболяемостта от диабет и възрастовите групи ($p=0.018$). Честотата на ЗД беше най-голяма при пациентите от възрастова група 41-60 години – 9 болни (15.5%). Двама пациенти (10%) бяха на възраст над 60 години. До 40 годишна възраст отново не се наблюдаваха болни [Таблица 41].

Таблица 41. Захарен диабет – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Възрастови групи	Захарен диабет	
	Без	Със
≤20	21.00	.00
	100.00%	.00%
	17.21%	.00%
21-40	15.79%	.00%
	34.00	.00
	100.00%	.00%
41-60	27.87%	.00%
	25.56%	.00%
	49.00	9.00
≥61	84.48%	15.52%
	40.16%	81.82%
	36.84%	6.77%
≥61	18.00	2.00
	90.00%	10.00%
	14.75%	18.18%
	13.53%	1.50%

Честотата на захарният диабет (ЗД) беше по-голяма при пациентите от женски пол – 10 (90.91%) жени спрямо 1 (9.09%) мъж [Таблица 42]. Десет (90.91%) от пациентите със ЗД бяха от бяла-европеоидна раса и 1 (9.09%) от негроидна [Таблица 43].

Таблица 42. Захарен диабет – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

ЗД	Пол	
	Жени	Мъже
Без ЗД	81.00	41.00
	66.39%	33.61%
	89.01%	97.62%
ЗД	60.90%	30.83%
	10.00	1.00
	90.91%	9.09%
	10.99%	2.38%
	7.52%	.75%

Таблица 43. Захарен диабет – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Раса	Захарен диабет	
	Без	Със
Бяла-европеоидна	92.00	10.00
	90.20%	9.80%
	75.41%	90.91%
	69.17%	7.52%
Негроидна	15.00	1.00
	93.75%	6.25%
	12.30%	9.09%
	11.28%	.75%
Латиноамериканци	11.00	.00
	100.00%	.00%
	9.02%	.00%
	8.27%	.00%
Монголоидна	4.00	.00
	100.00%	.00%
	3.28%	.00%
	3.01%	.00%

От пациентите на ИМТ 4 (36.36%) имаха данни за ЗД, а от лекуваните с други средства – 7 (63.64%). От лекуваните с комбинация от КС и ИМТ само 1, на топикални КС и ИМТ, имаше ЗД. От случаите на КС терапия 4 (36.36%) бяха диагностицирани със ЗД – 3 на топикални КС и 1 – с интравитреален [Таблица 44].

От болните със ЗД 1 (9.09%) имаше активен увеит, а 10 (90.91%) бяха с неактивен в края на периода на проследяване. Терапевтична ремисия постигнаха 2 (18.18%), а спонтанна – 1 пациент (9.09%). Седем болни (63.64%) бяха с медикаментозен контрол на увеита [Таблица 45].

Таблица 44. Захарен диабет и терапия

Терапия	Захарен диабет (n=11 пациенти)
ИМТ	4 (36.36%)
КС	4 (36.36%)
КС и ИМТ	1 (9.09%)
Друга/без терапия	2 (18.18%)

Таблица 45. Захарен диабет и активност

Активност на увеита	Захарен диабет (n=11 пациенти)
Активен увеит	1 (9.09%)
Медикаментозен контрол	7 (63.64%)
Терапевтична ремисия	2 (18.18%)
Спонтанна ремисия	1 (9.09%)

4.2.3 Хиперхолестеролемия

Хиперхолестеролемия (ХХ) се установи при 9 (6.77%) от 133 болни [Таблица 46].

Таблица 46. Хиперхолестеролемия

Хиперхолестеролемия	Честота	Процент
Без	124	93.23
Със	9	6.77

При изследване на връзката между ХХ и възрастовите групи се установява статистически значима зависимост ($p=0.019$). 20% от пациентите над 60 години имаха ХХ. Подобно на АХ и ЗД до 40 годишна възраст не се диагностицираха болни с ХХ [Таблица 47]. ХХ беше диагностицирана при 8 жени и 1 мъж [Таблица 48]. Всички пациенти с ХХ бяха от бяла-европеидна раса [Таблица 49].

Таблица 47. Хиперхолестеролемия – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Възрастови групи	Хиперхолестеролемия	
	Без	Със
≤20	21.00	.00
	100.00%	.00%
	16.94%	.00%
21-40	15.79%	.00%
	34.00	.00
	100.00%	.00%
41-60	27.42%	.00%
	25.56%	.00%
	53.00	5.00
	91.38%	8.62%
	42.74%	55.56%
	39.85%	3.76%

Възрастови групи	Хиперхолестеролемиа	
	Без	Със
≥61	16.00	4.00
	80.00%	20.00%
	12.90%	44.44%
	12.03%	3.01%

Таблица 48. Хиперхолестеролемиа – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Хиперхолестеролемиа	Пол	
	Жени	Мъже
Без	83.00	41.00
	66.94%	33.06%
	91.21%	97.62%
	62.41%	30.83%
Със	8.00	1.00
	88.89%	11.11%
	8.79%	2.38%
	6.02%	.75%

От пациентите на ИМТ 1 (11.11%) имаше ХХ, докато от лекуваните с комбинация от КС и ИМТ – 2 (22.22%) с топикални КС и ИМТ. При случаите на самостоятелна КС терапия 3 (33.33%) с интравитреални КС имаха ХХ [Таблица 50].

Таблица 49. Хиперхолестеролемиа – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Хиперхолестеролемиа	
	Без	Със
Бяла-европеидна	93.00	9.00
	91.18%	8.82%
	75.00%	100.00%
	69.92%	6.77%
Негроидна	16.00	.00
	100.00%	.00%
	12.90%	.00%
	12.03%	.00%

Раса	Хиперхолестеролемиа	
	Без	Със
Латиноамериканци	11.00	.00
	100.00%	.00%
	8.87%	.00%
Монголоидна	8.27%	.00%
	4.00	.00
	100.00%	.00%
	3.23%	.00%
	3.01%	.00%

Таблица 50. Хиперхолестеролемиа и терапия

Терапия	Хиперхолестеролемиа (n=9 пациенти)
ИМТ	1 (11.11%)
КС	3 (33.33%)
КС и ИМТ	2 (22.22%)
Друга/без терапия	3 (33.33%)

От пациентите с ХХ 1 (11.11%) имаше активен увеит, а 8 (88.89%) бяха с неактивен в края на периода на проследяване. Терапевтична ремисия постигнаха 0, а спонтанна – 1 пациент (11.11%). Пет пациенти (55.55%) бяха с медикаментозен контрол на увеита [Таблица 51].

4.2.4 Рискови фактори при пациенти с панувеит

Като рискови фактори за общото здравословно състояние на пациентите разкрихме тютюнопушене при 25 болни (18.80%) и прием на контрацептивни хормонални препарати при 7 (5.26%) [Таблицы 52 и 53].

Таблица 51. Хиперхолестеролемиа и активност

Активност на увеита	Хиперхолестеролемиа (n=9 пациенти)
Активен увеит	2 (22.22%)
Медикаментозен контрол	5 (55.55%)
Терапевтична ремисия	0
Спонтанна ремисия	2 (22.22%)

Таблица 52. Тютюнопушене

Тютюнопушене	Честота	Процент
Непушачи	108	81.20
Пушачи	25	18.80

Таблица 53. Контрацептивни средства

Контрацептиви	Честота	Процент
Без	126	94.74
Със	7	5.26

Тютюнопушенето беше по-често във възрастова група 41-60 години – 15 болни (60%). Седем пациенти (28%) бяха на възраст в границите на 21-40 години и 3 (12%) - над 60 години [Таблица 54].

Таблица 54. Тютюнопушене – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастови групи	Тютюнопушене	
	Да	Не
≤20	21.00	.00
	100.00%	.00%
	19.44%	.00%
21-40	15.79%	.00%
	27.00	7.00
	79.41%	20.59%
41-60	25.00%	28.00%
	20.30%	5.26%
	43.00	15.00
≥61	74.14%	25.86%
	39.81%	60.00%
	32.33%	11.28%
	17.00	3.00
	85.00%	15.00%
	15.74%	12.00%
	12.78%	2.26%

От 25 пушачи 20 бяха жени (80%) и 5 (20%) - мъже [Таблица 55].

Таблица 55. Тютюнопушене – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Тютюнопушене	Пол	
	Жени	Мъже
Непушачи	71.00	37.00
	65.74%	34.26%
	78.02%	88.10%
	53.38%	27.82%
Пушачи	20.00	5.00
	80.00%	20.00%
	21.98%	11.90%
	15.04%	3.76%

Преобладаваше при бялата раса – 21 пациенти (84.00%), следвана от латиноамериканците – 3 болни (12.00%) и негроидната раса – 1 пациент (4.00%) [Таблица 56].

Таблица 56. Тютюнопушене – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Раса	Тютюнопушене	
	Непушачи	Пушачи
Бяла-европеоидна	81.00	21.00
	79.41%	20.59%
	75.00%	84.00%
	60.90%	15.79%
Негроидна	15.00	1.00
	93.75%	6.25%
	13.89%	4.00%
	11.28%	.75%
Латиноамериканци	8.00	3.00
	72.73%	27.27%
	7.41%	12.00%
	6.02%	2.26%
Монголоидна	4.00	.00
	100.00%	.00%
	3.70%	.00%
	3.01%	.00%

Тютюнопушене се установи при 4 пациенти с активен увеит и 21 с неактивен [Таблица 57]. Освен това, 3 от пациентите с терапевтична ремисия и 2 със спонтанна бяха пушачи. От болните с медикаментозен контрол на възпалителния процес 16 имаха анамнестични данни за употреба на тютюн .

Таблица 57. Тютюнопушене и увеитна активност (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Тютюнопушене	Активен увеит		
	Със	Без	Едностранны активност
Без	18.00	89.00	1.00
	16.67%	82.41%	.93%
	81.82%	80.91%	100.00%
	13.53%	66.92%	.75%
Със	4.00	21.00	.00
	16.00%	84.00%	.00%
	18.18%	19.09%	.00%
	3.01%	15.79%	.00%

4.3 Субективни оплаквания

Най-честите субективни оплаквания се изразяваха в зрителни смущения (понижение на зрителната острота, замъгляване на зрението, плуващи мътнини) в 76 от случаите (57.14%). Следващи по-честота бяха комбинирани симптоми от зачервяване на очите, болка и зрителни промени – при 28 пациенти (21.05%). По-рядко, при 18 болни (13.53%), имаше съчетание от зрителни нарушения и болка, а при 10 (7.52%) - от субективни промени в зрението и зачервяване на очите. Само 1 пациент (0.75%) съобщи за изолирана очна болка, неасоциирана с други прояви.

Описаните симптоми се проявиха по-често при пациенти от женски пол, с изключение на случаите на болка и зрителни нарушения и зачервяване на очите. Бялата-европеидна раса преобладаваше.

Не се установиха статистически значими зависимости от системните и очни усложнения, но 56% от пациентите с изолирани промени в зрението имаха двустранна катаракта, 50% - макулен оток, и 18% - ретинален васкулит.

4.4 Очни структурни и функционални изменения

Очните структурни и функционални усложнения, които установихме в настоящата група пациенти включваха очна хипертензия, вторична глаукома, първична откритоъгълна глаукома, епиретинални мембрани, макулен оток, катаракти, отлепване на ретината,

склерит, васкулит, оптичен неврит и съдови оклузии [Таблица 58].

Таблица 58. Очни усложнения

Очни усложнения при пациенти с панувеит	
Вторична очна хипертензия Вторична глаукома Епиретинална мембрана Катаракта Макулен оток	Оптичен неврит Отлепване на ретината Първична откритоъгълна глаукома Ретинален васкулит Ретинални съдови оклузии Склерит

4.4.1 Двустранност на увеита

Установихме двустранно засягане от панувеит при 117 пациенти (87.97%) и едностранно – при 16 (12.03%) [Таблица 59].

Таблица 59. Двустранност на възпалителния процес

Панувеит	Честота	Процент
Двустранен	117	87.97
Едностранен	16	12.03

Двустранните и едностранните увеити бяха по-често представени във възрастова група 41-60 години – 51 болни (43.59%) с двустранен процес и 7 (43.75%) - с едностранен [Таблица 60].

Таблица 60. Двустранност – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастови групи	Панувеит	
	Двустранен	Едностранен
≤20	17.00	4.00
	80.95%	19.05%
	14.53%	25.00%
	12.78%	3.01%
21-40	31.00	3.00
	91.18%	8.82%
	26.50%	18.75%
	23.31%	2.26%
41-60	51.00	7.00
	87.93%	12.07%
	43.59%	43.75%

Възрастови групи	Панувеит	
	Двустраниен	Едностраниен
	38.35%	5.26%
≥61	18.00	2.00
	90.00%	10.00%
	15.38%	12.50%
	13.53%	1.50%

При пациентите от женски пол двустраниен процес се наблюдаваше в 84 случаи (92.31%), а едностраниен – в 7 (7.69%). Установи се статистическа значимост – $p=0.024$, между двустраниното засягане и женският пол. При мъжете имаше двустранино засягане при 33 болни (78.57%) и едностранино – при 9 (21.43%) [Таблица 61].

Таблица 61. Двустраниност – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Панувеит	
	Двустраниен	Едностраниен
Жени	84.00	7.00
	92.31%	7.69%
	71.79%	43.75%
	63.16%	5.26%
Мъже	33.00	9.00
	78.57%	21.43%
	28.21%	56.25%
	24.81%	6.77%

Двустраниният панувеит преобладаваше при болните от всички проучвани раси [Таблица 62].

Таблица 62. Двустраниност – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Панувеит	
	Двустраниен	Едностраниен
Бяла-европеидна	91.00	11.00
	89.22%	10.78%
	77.78%	68.75%
	68.42%	8.27%

Раса	Панувеит	
	Двустраниен	Едностраниен
Негроидна	14.00	2.00
	87.50%	12.50%
	11.97%	12.50%
	10.53%	1.50%
Латиноамериканци	9.00	2.00
	81.82%	18.18%
	7.69%	12.50%
	6.77%	1.50%
Монголоидна	3.00	1.00
	75.00%	25.00%
	2.56%	6.25%
	2.26%	.75%

В края на периода на проследяване при двустранините увеити се диагностицира активен процес при 19 (16.24%) и неактивен – при 97 (82.91%). Едностранина активност имаше при 1 болен. От едностранините увеити активни бяха 3 (18.75%) и неактивни – 13 (81.25%) [Таблица 63]. Терапевтична ремисия се наблюдаваше при 8 (6.84%) от двустранините и 2 (12.5%) от едностранините панувеити, а спонтанна – при 11 (9.4%) от двустранините и 1 (6.25%) от едностранините. Медикаментозен контрол имаше при 78 (66.67%) от пациентите с двустраниен процес и при 10 (62.5%) от тези с едностраниен.

Таблица 63. Двустраниност и активност (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Панувеит	Активен увеит		
	Със	Без	Едностранино
Двустраниен	19.00	97.00	1.00
	16.24%	82.91%	.85%
	86.36%	88.18%	100.00%
	14.29%	72.93%	.75%
Едностраниен	3.00	13.00	.00
	18.75%	81.25%	.00%
	13.64%	11.82%	.00%
	2.26%	9.77%	.00%

При едностранините увеити се установи статистически-значима тенденция за приложението на топикални КС ($p=0.005$), докато при двустранините – за лечение с ИМТ ($p=0.048$).

4.4.2 Очна хипертензия

Вторична очна хипертензия беше диагностицирана при 28 (21.06%) пациенти, като 6 (21.43%) от тях имаха данни за ОХ при представянето си в клиниката, а 22 (78.57%) – в хода на проследяването. При 8 (6.02%) се наблюдаваше едностранно засягане, а при 20 (15.04%) – двустранно [Таблица 64].

Таблица 64. Очна хипертензия

Очна хипертензия	Честота	Процент
Без	105	78.95
Едностранна	8	6.02
Двустранна	20	15.04

ОХ беше по-честа във възрастовите групи 41-60 години – 12 болни (42.86%) и 21-40 години – 7 пациенти (25%) [Таблица 65].

Таблица 65. Очна хипертензия – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастови групи	Очна хипертензия		
	Без	Едностранна	Двустранна
≤20	15.00	2.00	4.00
	71.43%	9.52%	19.05%
	14.29%	25.00%	20.00%
	11.28%	1.50%	3.01%
21-40	27.00	1.00	6.00
	79.41%	2.94%	17.65%
	25.71%	12.50%	30.00%
	20.30%	.75%	4.51%
41-60	46.00	4.00	8.00
	79.31%	6.90%	13.79%
	43.81%	50.00%	40.00%
	34.59%	3.01%	6.02%
≥61	17.00	1.00	2.00
	85.00%	5.00%	10.00%
	16.19%	12.50%	10.00%
	12.78%	.75%	1.50%

19 болни (67.86%) бяха от женски пол, а 9 (32.14%) – от мъжки [Таблица 66].

Таблица 66. Очна хипертензия – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Очна хипертензия		
	Без	Едностранны	Двустранна
Жени	72.00	6.00	13.00
	79.12%	6.59%	14.29%
	68.57%	75.00%	65.00%
	54.14%	4.51%	9.77%
Мъже	33.00	2.00	7.00
	78.57%	4.76%	16.67%
	31.43%	25.00%	35.00%
	24.81%	1.50%	5.26%

При европеидната раса очна хипертензия се установи при 23 от 105 пациенти (21.90%), при негроидната – при 2 (12.5%), при латиноамериканците – 2 (18.18%), и при монголоидната раса – 1 случай (25%) [Таблица 67].

Таблица 67. Очна хипертензия – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Очна хипертензия		
	Без	Едностранны	Двустранна
Бяла-европеидна	79.00	7.00	16.00
	77.45%	6.86%	15.69%
	75.24%	87.50%	80.00%
	59.40%	5.26%	12.03%
Негроидна	14.00	.00	2.00
	87.50%	.00%	12.50%
	13.33%	.00%	10.00%
	10.53%	.00%	1.50%
Латиноамериканци	9.00	1.00	1.00
	81.82%	9.09%	9.09%
	8.57%	12.50%	5.00%
	6.77%	.75%	.75%
Монголоидна	3.00	.00	1.00
	75.00%	.00%	25.00%
	2.86%	.00%	5.00%
	2.26%	.00%	.75%

От пациентите на ИМТ 16 (29.09%) имаха данни за очна хипертензия, докато от тези, лекувани с други средства -12 (15.38%). Установихме статистически значима връзка между приложението на ИМТ и двустранната ОХ – $p=0.013$ [Таблица 68].

Таблица 68. Очна хипертензия и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

ИМТ	Очна хипертензия		
	Без	Едностранны	Двустранна
Без	66.00	6.00	6.00
	84.62%	7.69%	7.69%
	62.86%	75.00%	30.00%
	49.62%	4.51%	4.51%
Със	39.00	2.00	14.00
	70.91%	3.64%	25.45%
	37.14%	25.00%	70.00%
	29.32%	1.50%	10.53%

От пациентите на КС терапия 7 (20.59%) имаха данни за очна хипертензия – 2 (13.34%) от лекуваните с топикални препарати и 5 (27.78%) от пациентите с интравитреален КС [Таблица 69].

Таблица 69. Очна хипертензия и кортикостероиди (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Кортикостероиди	Очна хипертензия		
	Без	Едностранны	Двустранна
Без	78.00	4.00	17.00
	78.79%	4.04%	17.17%
	74.29%	50.00%	85.00%
	58.65%	3.01%	12.78%
Топикални	13.00	1.00	1.00
	86.67%	6.67%	6.67%
	12.38%	12.50%	5.00%
	9.77%	.75%	.75%
Системни	1.00	.00	.00
	100.00%	.00%	.00%
	.95%	.00%	.00%
	.75%	.00%	.00%

	Очна хипертензия		
Кортикостероиди	Без	Едностранны	Двустранна
Интравитреални	13.00	3.00	2.00
	72.22%	16.67%	11.11%
	12.38%	37.50%	10.00%
	9.77%	2.26%	1.50%

От пациентите на КС/ИМТ терапевтична комбинация 4 (16.67%) имаха данни за очна хипертензия – 2 (28.58%) от лекуваните с интравитреални КС препарати и по 1 с приложение на топикални и системни КС и ИМТ [Таблица 70].

Таблица 70. Очна хипертензия и комбинирана терапия от КС и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

	Очна хипертензия		
КС/ИМТ	Без	Едностранны	Двустранна
Без	85.00	7.00	17.00
	77.98%	6.42%	15.60%
	80.95%	87.50%	85.00%
	63.91%	5.26%	12.78%
Топикални КС и ИМТ	8.00	.00	1.00
	88.89%	.00%	11.11%
	7.62%	.00%	5.00%
	6.02%	.00%	.75%
Системни КС и ИМТ	7.00	.00	1.00
	87.50%	.00%	12.50%
	6.67%	.00%	5.00%
	5.26%	.00%	.75%
Интравитреални КС и ИМТ	5.00	1.00	1.00
	71.43%	14.29%	14.29%
	4.76%	12.50%	5.00%
	3.76%	.75%	.75%

От болните с очна хипертензия 5 (17.86%) имаха данни за активен увеит, 1 (3.57%) – за спонтанна ремисия, и 22 (78.57%) – за медикаментозен контрол [Таблица 71].

Таблица 71. Очна хипертензия и активност на увеита

Активност на увеита	Очна хипертензия (n=28 пациенти)
Активен увеит	5 (17.86%)
Медикаментозен контрол	22 (78.57%)
Терапевтична ремисия	0
Спонтанна ремисия	1 (3.57%)

4.4.3 Глаукома

Увеитна глаукома беше диагностицирана при 35 (26.32%) пациенти. В 23 (65.71%) от случаите глаукома беше установена при първия преглед в клиниката, докато в 12 (34.29%) – в хода на периода на проследяване. От тях при 11 (8.27%) се наблюдаваше едностранно засягане, а при 24 (18.05%) – двустранно [Таблица 72].

Таблица 72. Увеитна глаукома

Вторична глаукома	Честота	Процент
Без вторична глаукома	98	73.68
Едностранна	11	8.27
Двустранна	24	18.05

Глаукомата също беше по-честа във възрастовата група 41-60 години – 21 болни [Таблица 73].

Таблица 73. Глаукома – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастови групи	Вторична глаукома		
	Без	Едностранна	Двустранна
≤20	18.00	2.00	1.00
	85.71%	9.52%	4.76%
	18.37%	18.18%	4.17%
	13.53%	1.50%	.75%
21-40	29.00	2.00	3.00
	85.29%	5.88%	8.82%
	29.59%	18.18%	12.50%
	21.80%	1.50%	2.26%

Възrastови групи	Вторична глаукома		
	Без	Еднострaнна	Двустрaнна
41-60	37.00	5.00	16.00
	63.79%	8.62%	27.59%
	37.76%	45.45%	66.67%
	27.82%	3.76%	12.03%
≥61	14.00	2.00	4.00
	70.00%	10.00%	20.00%
	14.29%	18.18%	16.67%
	10.53%	1.50%	3.01%

Двадесет и четири болни (68.54%) бяха от женски пол, а 11 (31.43%) – от мъжки [Таблица 74].

При европеоидната раса вторична глаукома се установи при 23 (22.6%) от 105 пациенти. Двустранно засягане имаше при 16 (70.83%), а едностранно – при 7 (29.17%). При негроидната раса глаукома имаше при 9 болни – при 8 двустранно и при 1 едностранно. При монголоидната раса и латиноамериканците имаше едностранно засягане, съответно при 1 и 2 пациенти [Таблица 75].

Таблица 74. Вторична глаукома – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Вторична глаукома		
	Без вторична глаукома	Еднострaнна	Двустрaнна
Жени	67.00	5.00	19.00
	73.63%	5.49%	20.88%
	68.37%	45.45%	79.17%
	50.38%	3.76%	14.29%
Мъже	31.00	6.00	5.00
	73.81%	14.29%	11.90%
	31.63%	54.55%	20.83%
	23.31%	4.51%	3.76%

При изследване на връзката между расовата принадлежност и развитието на глаукома се установи статистически значима зависимост ($p=0.009$) за пациентите от негроидна раса [Таблица 75].

Таблица 75. Вторична глаукома – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Вторична глаукома		
	Без вторична глаукома	Едностранны	Двустранна
Бяла-европеидна	79.00	7.00	16.00
	77.45%	6.86%	15.69%
	80.61%	63.64%	66.67%
	59.40%	5.26%	12.03%
Негроидна	7.00	1.00	8.00
	43.75%	6.25%	50.00%
	7.14%	9.09%	33.33%
	5.26%	.75%	6.02%
Латиноамериканци	9.00	2.00	.00
	81.82%	18.18%	.00%
	9.18%	18.18%	.00%
	6.77%	1.50%	.00%
Монголоидна	3.00	1.00	.00
	75.00%	25.00%	.00%
	3.06%	9.09%	.00%
	2.26%	.75%	.00%

Освен това 4 (3.80%) болни от европеидна раса имаха първична откритоъгълна глаукома, 3 от женски и 1 – от мъжки пол. Вторична откритоъгълна глаукома – пигментна, се диагностицира при бяла жена.

От пациентите на ИМТ 12 (21.81%) имаха данни за вторична увеитна глаукома, докато от тези, лекувани с други средства -23 (29.49%) [Таблица 76].

Таблица 76. Увеитна глаукома и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

ИМТ	Вторична глаукома		
	Без	Едностранны	Двустранна
Без	55.00	8.00	15.00
	70.51%	10.26%	19.23%
	56.12%	72.73%	62.50%
	41.35%	6.02%	11.28%
Със	43.00	3.00	9.00
	78.18%	5.45%	16.36%
	43.88%	27.27%	37.50%
	32.33%	2.26%	6.77%

От пациентите на КС терапия 12 (35.29%) имаха данни за глаукома – 3 (20%) от лекуваните с топикални препарати и 9 (50%) от пациентите с интравитреален КС [Таблица 77].

Таблица 77. Увеитна глаукома и кортикостероиди (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Кортикостероиди	Увеитна глаукома		
	Без	Едностранны	Двустранна
Без	76.00	8.00	15.00
	76.77%	8.08%	15.15%
	77.55%	72.73%	62.50%
	57.14%	6.02%	11.28%
Топикални	12.00	1.00	2.00
	80.00%	6.67%	13.33%
	12.24%	9.09%	8.33%
	9.02%	.75%	1.50%
Системни	1.00	.00	.00
	100.00%	.00%	.00%
	1.02%	.00%	.00%
	.75%	.00%	.00%
Интравитреални	9.00	2.00	7.00
	50.00%	11.11%	38.89%
	9.18%	18.18%	29.17%
	6.77%	1.50%	5.26%

От случаите на КС и ИМТ комбинирана терапия 5 (20.83%) имаха данни за глаукома – 3 (33.33%) от лекуваните с топикални препарати, 1 (12.50%) - от болните на системни КС и ИМТ и 1 (14.29%) от пациентите с интравитреален КС и ИМТ [Таблица 78].

Таблица 78. Увеитна глаукома и комбинация от КС и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

КС/ИМТ	Увеитна глаукома		
	Без	Едностранны	Двустранна
Без	79.00	9.00	21.00
	72.48%	8.26%	19.27%
	80.61%	81.82%	87.50%
	59.40%	6.77%	15.79%

КС/ИМТ	Увеитна глаукома		
	Без	Едностранны	Двустранна
Топикални КС и ИМТ	6.00	2.00	1.00
	66.67%	22.22%	11.11%
	6.12%	18.18%	4.17%
	4.51%	1.50%	.75%
Системни КС и ИМТ	7.00	.00	1.00
	87.50%	.00%	12.50%
	7.14%	.00%	4.17%
	5.26%	.00%	.75%
Интравитреални КС и ИМТ	6.00	.00	1.00
	85.71%	.00%	14.29%
	6.12%	.00%	4.17%
	4.51%	.00%	.75%

При изследване на връзката между катаракталната хирургия и развитието на глаукома установихме статистически значима зависимост – $p=0.001$. 100% от пациентите с преднокамерна леща имаха глаукома, както и 5 от 8 пациенти с афакия.

От пациентите с глаукома 6 (17.14%) имаха данни за активен увеит, 3 (8.57%) – за терапевтична ремисия, 4 (11.43%) – за спонтанна ремисия, и 22 (62.86%) – за медикаментозен контрол [Таблица 79].

Таблица 79. Глаукома и активност на увеита

Активност на увеита	Глаукома (n=35 пациенти)
Активен увеит	6 (17.14%)
Медикаментозен контрол	22 (62.86%)
Терапевтична ремисия	3 (8.57%)
Спонтанна ремисия	4 (11.43%)

4.4.4 Макулен оток

МО беше установен при 68 (51.13%) пациенти, като при 41 (60.29%) от тях беше наличен при представянето, а при 27 (39.71%) – в хода на проследяването. При 12 (9.02%) се наблюдаваше едностранно засягане, а при 56 (42.11%) – двустранно

[Таблица 80].

Таблица 80. Увеитен макулен оток

Макулен оток	Честота	Процент
Без	65	48.87
Едностраниен	12	9.02
Двустраниен	56	42.11

МО беше най-често диагностициран във възрастовата група 41-60 години – 29 болни (42.65%). Следващи по-честота бяха групите 21-40 години – 19 болни (27.94%), и над 60 години – 13 пациенти (19.12%) [Таблица 81].

Таблица 81. Макулен оток – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Възрастови групи	Макулен оток		
	Без	Едностраниен	Двустраниен
≤20	14.00	.00	7.00
	66.67%	.00%	33.33%
	21.54%	.00%	12.50%
	10.53%	.00%	5.26%
21-40	15.00	5.00	14.00
	44.12%	14.71%	41.18%
	23.08%	41.67%	25.00%
	11.28%	3.76%	10.53%
41-60	29.00	6.00	23.00
	50.00%	10.34%	39.66%
	44.62%	50.00%	41.07%
	21.80%	4.51%	17.29%
≥61	7.00	1.00	12.00
	35.00%	5.00%	60.00%
	10.77%	8.33%	21.43%
	5.26%	.75%	9.02%

Четиридесет и четири (66.67%) болни бяха от женски пол, а 24 (33.33%) – от мъжки [Таблица 82].

Таблица 82. Макулен оток – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Макулен оток		
	Без	Едностраниен	Двустраниен
Жени	47.00	8.00	36.00
	51.65%	8.79%	39.56%
	72.31%	66.67%	64.29%
	35.34%	6.02%	27.07%
Мъже	18.00	4.00	20.00
	42.86%	9.52%	47.62%
	27.69%	33.33%	35.71%
	13.53%	3.01%	15.04%

При европеоидната раса макулен оток се установи при 53 пациенти (51.96%), при негроидната – при 8 (50%), при латиноамериканците при 6 (54.54%) и при монголоидната раса – при 1 болен (25%) [Таблица 83].

Таблица 83. Макулен оток – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Макулен оток		
	Без	Едностраниен	Двустраниен
Бяла-европеидна	49.00	9.00	44.00
	48.04%	8.82%	43.14%
	75.38%	75.00%	78.57%
	36.84%	6.77%	33.08%
Негроидна	8.00	1.00	7.00
	50.00%	6.25%	43.75%
	12.31%	8.33%	12.50%
	6.02%	.75%	5.26%
Латиноамериканци	5.00	2.00	4.00
	45.45%	18.18%	36.36%
	7.69%	16.67%	7.14%
	3.76%	1.50%	3.01%
Монголоидна	3.00	.00	1.00
	75.00%	.00%	25.00%
	4.62%	.00%	1.79%
	2.26%	.00%	.75%

От пациентите на ИМТ 27 (49.09%) имаха данни за увеитен макулен оток, докато от тези, лекувани с други средства - 41 (52.57%) [Таблица 84].

Таблица 84. Увеитен макулен оток и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

ИМТ	Макулен оток		
	Без	Едностраниен	Двустраниен
Без	37.00	8.00	33.00
	47.44%	10.26%	42.31%
	56.92%	66.67%	58.93%
	27.82%	6.02%	24.81%
Със	28.00	4.00	23.00
	50.91%	7.27%	41.82%
	43.08%	33.33%	41.07%
	21.05%	3.01%	17.29%

От пациентите на КС 17 (50%) имаха данни за макулен оток – 9 (60%) от лекуваните с топикални препарати и 8 (44.45%) от пациентите с интравитреален КС [Таблица 85].

Таблица 85. Увеитен макулен оток и кортикостероидна терапия (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Кортикостероиди	Макулен оток		
	Без	Едностраниен	Двустраниен
Без	48.00	9.00	42.00
	48.48%	9.09%	42.42%
	73.85%	75.00%	75.00%
	36.09%	6.77%	31.58%
Топикални	6.00	2.00	7.00
	40.00%	13.33%	46.67%
	9.23%	16.67%	12.50%
	4.51%	1.50%	5.26%
Системни	1.00	.00	.00
	100.00%	.00%	.00%
	1.54%	.00%	.00%
	.75%	.00%	.00%

	Макулен оток		
Кортикостероиди	Без	Едностраниен	Двустраниен
Интравитреални	10.00	1.00	7.00
	55.56%	5.56%	38.89%
	15.38%	8.33%	12.50%
	7.52%	.75%	5.26%

От пациентите на КС и ИМТ комбинирана терапия 16 (66.67%) имаха данни за макулен оток – 5 (55.55%) от лекуваните с топикални КС и ИМТ, 6 (75%) - от болните на системни КС и ИМТ и 5 (71.43%) от пациентите с интравитреален КС и ИМТ [Таблица 86].

Таблица 86. Увеитен макулен оток и комбинация от КС и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

	Макулен оток		
КС/ИМТ	Без	Едностраниен	Двустраниен
Без	57.00	9.00	43.00
	52.29%	8.26%	39.45%
	87.69%	75.00%	76.79%
	42.86%	6.77%	32.33%
Топикални КС и ИМТ	4.00	1.00	4.00
	44.44%	11.11%	44.44%
	6.15%	8.33%	7.14%
	3.01%	.75%	3.01%
Системни КС и ИМТ	2.00	2.00	4.00
	25.00%	25.00%	50.00%
	3.08%	16.67%	7.14%
	1.50%	1.50%	3.01%
Интравитреални КС и ИМТ	2.00	.00	5.00
	28.57%	.00%	71.43%
	3.08%	.00%	8.93%
	1.50%	.00%	3.76%

От пациентите с макулен оток 17 (25%) имаха данни за активен увеит, 3 (4,41%) – за терапевтична ремисия, 4 (5.88%) – за спонтанна ремисия, и 44 (64.70%) – за медикаментозен контрол [Таблица 87].

Таблица 87. Макулен оток и активност на увеита

Активност на увеита	Макулен оток (n=68 пациенти)
Активен увеит	17 (25%)
Медикаментозен контрол	44 (64.70%)
Терапевтична ремисия	3 (4,41%)
Спонтанна ремисия	4 (5.88%)

4.4.5 Епиретинална мембрана

ЕРМ беше диагностицирана при 19 (14.29%) болни. При 11 (57.89%) от тях беше наблюдавана при първия преглед, а при 8 (42.10%) – в хода на проследяването. От тях при 4 (3.01%) се наблюдаваше едностранно засягане, а при 15 (11.28%) – двустранно [Таблица 88].

Таблица 88. Епиретинална мембрана

Епиретинална мембрана	Честота	Процент
Без	114	85.71
Едностранна	4	3.01
Двустранна	15	11.28
Общо	133	100.0

ЕРМ беше най-често наблюдавана във възрастовата група 41-60 години – 8 болни (42.10%). Следващи по-честота бяха групите 21-40 години – 5 болни (26.31%), и под 21 и над 60 години – по 3 пациента (15.79%) [Таблица 89].

Таблица 89. Епиретинална мембрана – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Възрастови групи	Епиретинална мембрана		
	Без	Едностранна	Двустранна
≤20	18.00	1.00	2.00
	85.71%	4.76%	9.52%
	15.79%	25.00%	13.33%
21-40	13.53%	.75%	1.50%
	29.00	1.00	4.00
	85.29%	2.94%	11.76%
	25.44%	25.00%	26.67%
	21.80%	.75%	3.01%

Възрастови групи	Епиретинална мембрана		
	Без	Едностранна	Двустранна
41-60	50.00	2.00	6.00
	86.21%	3.45%	10.34%
	43.86%	50.00%	40.00%
	37.59%	1.50%	4.51%
≥61	17.00	.00	3.00
	85.00%	.00%	15.00%
	14.91%	.00%	20.00%
	12.78%	.00%	2.26%

Дванадесет (63.16%) болни бяха от женски пол, а 7 (36.84%) – от мъжки [Таблица 90].

При европеоидната раса епиретинална мембрана се установи при 17 пациенти (16.67%), а при негроидната раса и при латиноамериканците – при 1 пациент (6.25 и 9.09%) [Таблица 91].

Таблица 90. Епиретинална мембрана – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Епиретинална мембрана		
	Няма	Едностранна	Двустранна
Жени	79.00	3.00	9.00
	86.81%	3.30%	9.89%
	69.30%	75.00%	60.00%
	59.40%	2.26%	6.77%
Мъже	35.00	1.00	6.00
	83.33%	2.38%	14.29%
	30.70%	25.00%	40.00%
	26.32%	.75%	4.51%

Таблица 91. Епиретинална мембрана – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Епиретинална мембрана		
	Няма	Едностранна	Двустранна
Бяла-европеоидна	85.00	3.00	14.00
	83.33%	2.94%	13.73%
	74.56%	75.00%	93.33%
	63.91%	2.26%	10.53%

Раса	Епиретинална мембрана		
	Няма	Едностранны	Двустранна
Негроидна	15.00	.00	1.00
	93.75%	.00%	6.25%
	13.16%	.00%	6.67%
	11.28%	.00%	.75%
Латиноамериканци	10.00	1.00	.00
	90.91%	9.09%	.00%
	8.77%	25.00%	.00%
	7.52%	.75%	.00%
Монголоидна	4.00	.00	.00
	100.00%	.00%	.00%
	3.51%	.00%	.00%
	3.01%	.00%	.00%

От 19 пациенти с ЕРМ при 12 (64.16%) се установи и МО (Таблица). От тях при 10 болни имаше двустранни ЕРМ и двустранен МО, при 1 – двустранна ЕРМ и еностранен МО и при 1 – двустранен МО и еностранна ЕРМ [Таблица 92].

Таблица 92. Епиретинална мембрана и макулен оток (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Макулен оток	Епиретинална мембрана		
	Без	Едностранны	Двустранна
Няма макулен оток	58.00	3.00	4.00
	89.23%	4.62%	6.15%
	50.88%	75.00%	26.67%
	43.61%	2.26%	3.01%
Еностранен	11.00	.00	1.00
	91.67%	.00%	8.33%
	9.65%	.00%	6.67%
	8.27%	.00%	.75%
Двустранен	45.00	1.00	10.00
	80.36%	1.79%	17.86%
	39.47%	25.00%	66.67%
	33.83%	.75%	7.52%

От пациентите на ИМТ 9 (16.37%) имаха данни за ЕРМ, докато от тези, лекувани с други средства - 10 (12.82%) [Таблица 93].

Таблица 93. ЕРМ и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

ИМТ	Епиретинална мембрана		
	Без	Едностранна	Двустранна
Без	68.00	3.00	7.00
	87.18%	3.85%	8.97%
	59.65%	75.00%	46.67%
	51.13%	2.26%	5.26%
Със	46.00	1.00	8.00
	83.64%	1.82%	14.55%
	40.35%	25.00%	53.33%
	34.59%	.75%	6.02%

От пациентите на КС терапия 6 (17.65%) имаха данни за ЕРМ – 3 (20%) от лекуваните с топикални препарати и 3 (16.67%) от пациентите с интравитреален КС [Таблица 94].

От пациентите на КС и ИМТ комбинирана терапия 3 (12.5%) имаха данни за ЕРМ – 1 (11.11%) от лекуваните с топикални КС и ИМТ и 2 (25%) - от болните на системни КС и ИМТ [Таблица 95].

Таблица 94. ЕРМ и кортикостероидна терапия (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Кортикостероиди	Епиретинална мембрана		
	Без	Едностранна	Двустранна
Без	86.00	2.00	11.00
	86.87%	2.02%	11.11%
	75.44%	50.00%	73.33%
	64.66%	1.50%	8.27%
Топикални	12.00	2.00	1.00
	80.00%	13.33%	6.67%
	10.53%	50.00%	6.67%
	9.02%	1.50%	.75%
Системни	1.00	.00	.00
	100.00%	.00%	.00%
	.88%	.00%	.00%
	.75%	.00%	.00%

	Епиретинална мембрана		
Кортикостероиди	Без	Едностранна	Двустранна
Интравитреални	15.00	.00	3.00
	83.33%	.00%	16.67%
	13.16%	.00%	20.00%
	11.28%	.00%	2.26%

Таблица 95. ЕРМ и комбинация от КС и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

	Епиретинална мембрана		
КС/ИМТ	Без	Едностранна	Двустранна
Без	93.00	4.00	12.00
	85.32%	3.67%	11.01%
	81.58%	100.00%	80.00%
	69.92%	3.01%	9.02%
Топикални КС и ИМТ	8.00	.00	1.00
	88.89%	.00%	11.11%
	7.02%	.00%	6.67%
	6.02%	.00%	.75%
Системни КС и ИМТ	6.00	.00	2.00
	75.00%	.00%	25.00%
	5.26%	.00%	13.33%
	4.51%	.00%	1.50%
Интравитреални КС и ИМТ	7.00	.00	.00
	100.00%	.00%	.00%
	6.14%	.00%	.00%
	5.26%	.00%	.00%

От пациентите с ЕРМ 5 (26.32%) имаха данни за активен увеит, 2 (10.53%) – за терапевтична ремисия, и 12 (63.16%) – за медикаментозен контрол [Таблица 96].

Таблица 96. ЕРМ и активност на увеита

Активност на увеита	ЕРМ (n=19 пациенти)
Активен увеит	5 (26.32%)
Медикаментозен контрол	12 (63.16%)
Терапевтична ремисия	2 (10.53%)
Спонтанна ремисия	0

4.4.6 Катаракта

Катаракта беше диагностицирана при 105 от 133 болни (78.94%). От тях при 34 (25.56%) се наблюдаваше едностранно засягане, а при 71 (53.38%) – двустранно [Таблица 97].

Таблица 97. Катаракта при пациенти с панувейт

Катаракта	Честота	Процент
Без	28	21.05
Едностранна	34	25.56
Двустранна	71	53.38

Катарактата беше най-често диагностицирана във възрастовата група 41-60 години – 50 болни (47.62%), като в тази група се разкри статистически-значима зависимост с двустранна катаракта – $p=0.009$. Следващи по-честота бяха групите 21-40 години – 25 болни (23.81%), над 60 години – 18 (17.14%), и под 21 – 12 пациенти (11.43%) [Таблица 98].

Таблица 98. Катаракта – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастови групи	Без	Едностранна	Двустранна
≤20	9.00	8.00	4.00
	42.86%	38.10%	19.05%
	32.14%	23.53%	5.63%
	6.77%	6.02%	3.01%
21-40	9.00	8.00	17.00
	26.47%	23.53%	50.00%
	32.14%	23.53%	23.94%
	6.77%	6.02%	12.78%
41-60	8.00	12.00	38.00
	13.79%	20.69%	65.52%
	28.57%	35.29%	53.52%
	6.02%	9.02%	28.57%
≥61	2.00	6.00	12.00
	10.00%	30.00%	60.00%
	7.14%	17.65%	16.90%
	1.50%	4.51%	9.02%

Седемдесет и четири болни бяха от женски пол, а 31 - от мъжки [Таблица 99].

Таблица 99. Катаракта – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Катаракта		
	Без	Едностранна	Двустранна
Жени	17.00	22.00	52.00
	18.68%	24.18%	57.14%
	60.71%	64.71%	73.24%
	12.78%	16.54%	39.10%
Мъже	11.00	12.00	19.00
	26.19%	28.57%	45.24%
	39.29%	35.29%	26.76%
	8.27%	9.02%	14.29%

При европеоидната раса катаракта се диагностицира при 82 пациенти (61.65%), при негроидната – при 14 болни (9.78%), при латиноамериканците – при 8 болни (6.02%), и при монголоидната раса – при 2 (1.50%) [Таблица 100].

Таблица 100. Катаракта – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Катаракта		
	Няма	Едностранна	Двустранна
Бяла-европеоидна	20.00	23.00	59.00
	19.61%	22.55%	57.84%
	71.43%	67.65%	83.10%
	15.04%	17.29%	44.36%
Негроидна	3.00	5.00	8.00
	18.75%	31.25%	50.00%
	10.71%	14.71%	11.27%
	2.26%	3.76%	6.02%
Латиноамериканци	3.00	4.00	4.00
	27.27%	36.36%	36.36%
	10.71%	11.76%	5.63%
	2.26%	3.01%	3.01%
Монголоидна	2.00	2.00	.00
	50.00%	50.00%	.00%
	7.14%	5.88%	.00%

От пациентите на ИМТ 42 (76.36%) имаха данни за катаракта, докато от тези, лекувани с други средства - 63 (80.77%) [Таблица 101].

Таблица 101. Катаракта и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

ИМТ	Катаракта		
	Без	Едностранны	Двустранна
Без	15.00	24.00	39.00
	19.23%	30.77%	50.00%
	53.57%	70.59%	54.93%
Със	11.28%	18.05%	29.32%
	13.00	10.00	32.00
	23.64%	18.18%	58.18%
	46.43%	29.41%	45.07%
	9.77%	7.52%	24.06%

От пациентите на КС терапия 27 (79.41%) имаха данни за катаракта – 10 (66.67%) от лекуваните с топикални препарати и 17 (94.44%) от пациентите с интравитреален КС. Имаше силна статистически-значима връзка между приложението на КС и развитието на катаракта – $p=0.001$ [Таблица 102].

Таблица 102. Катаракта и кортикостероидна терапия (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Кортикостероиди	Катаракта		
	Без	Едностранны	Двустранна
Без	21.00	21.00	57.00
	21.21%	21.21%	57.58%
	75.00%	61.76%	80.28%
	15.79%	15.79%	42.86%
Топикални	5.00	9.00	1.00
	33.33%	60.00%	6.67%
	17.86%	26.47%	1.41%
	3.76%	6.77%	.75%
Системни	1.00	.00	.00
	100.00%	.00%	.00%
	3.57%	.00%	.00%
	.75%	.00%	.00%

	Катаракта		
Кортикостероиди	Без	Едностранны	Двустранна
Интравитреални	1.00	4.00	13.00
	5.56%	22.22%	72.22%
	3.57%	11.76%	18.31%
	.75%	3.01%	9.77%

От пациентите на КС и ИМТ комбинирана терапия 19 (79.17%) имаха данни за катаракта – 7 (77.77%) от лекуваните с топикални КС и ИМТ, 6 (75%) - от болните на системни КС и ИМТ и 6 (85.71%) от пациентите с интравитреални КС и ИМТ [Таблица 103].

От пациентите с катаракта 19 (18.09%) имаха данни за активен увеит, 9 (8.57%) – за терапевтична ремисия, 10 (9.52%) – за спонтанна ремисия, и 67 (63.815) – за медикаментозен контрол [Таблица 104].

Таблица 103. Катаракта и комбинация от КС и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

	Катаракта		
КС/ИМТ	Без	Едностранны	Двустранна
Без	23.00	28.00	58.00
	21.10%	25.69%	53.21%
	82.14%	82.35%	81.69%
	17.29%	21.05%	43.61%
Топикални КС и ИМТ	2.00	3.00	4.00
	22.22%	33.33%	44.44%
	7.14%	8.82%	5.63%
	1.50%	2.26%	3.01%
Системни КС и ИМТ	2.00	1.00	5.00
	25.00%	12.50%	62.50%
	7.14%	2.94%	7.04%
	1.50%	.75%	3.76%
Интравитреални КС и ИМТ	1.00	2.00	4.00
	14.29%	28.57%	57.14%
	3.57%	5.88%	5.63%
	.75%	1.50%	3.01%

Таблица 104. Катаракта и активност на увеита

Активност на увеита	Катаракта (n=105 пациенти)
Активен увеит	19 (18.09%)
Медикаментозен контрол	67 (63.815)
Терапевтична ремисия	9 (8.57%)
Спонтанна ремисия	10 (9.52%)

4.4.7 Ретинален васкулит

Изразен ретинален васкулит беше наблюдаван при 31 (23.31%) от 133 пациенти. При представянето в клиниката беше установен при 21 болни (67.74%), а в 10 (32.26%) – в хода на периода на проследяване. От тях при 1 (0.75%) имаше едностранно засягане, а при 30 (22.56%) – двустранно [Таблица 105].

Таблица 105. Ретинален васкулит

Ретинален васкулит	Честота	Процент
Няма	102	76.69
Едностранен	1	.75
Двустранен	30	22.56

Ретиналният васкулит беше най-често диагностициран във възрастовата група 41-60 години – 12 болни (38.71%). Следващи по-честота бяха групите 21-40 години – 8 болни (25.81%), над 60 години – 6 (19.35%), и под 21 – 5 пациенти (16.13%) [Таблица 106].

Таблица 106. Ретинален васкулит – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастови групи	Васкулит		
	Без	Едностранен	Двустранен
≤20	16.00	.00	5.00
	76.19%	.00%	23.81%
	15.69%	.00%	16.67%
	12.03%	.00%	3.76%
21-40	26.00	.00	8.00
	76.47%	.00%	23.53%
	25.49%	.00%	26.67%
	19.55%	.00%	6.02%

Възрастови групи	Васкулит		
	Без	Едностраниен	Двустраниен
41-60	46.00	.00	12.00
	79.31%	.00%	20.69%
	45.10%	.00%	40.00%
	34.59%	.00%	9.02%
≥61	14.00	1.00	5.00
	70.00%	5.00%	25.00%
	13.73%	100.00%	16.67%
	10.53%	.75%	3.76%

Двадесет и три (17.29%) болни бяха от женски пол, а 8 (6.02%) – от мъжки [Таблица 107].

Таблица 107. Ретинален васкулит – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Ретинален васкулит		
	Няма	Едностраниен	Двустраниен
Жени	68.00	1.00	22.00
	74.73%	1.10%	24.18%
	66.67%	100.00%	73.33%
	51.13%	.75%	16.54%
Мъже	34.00	.00	8.00
	80.95%	.00%	19.05%
	33.33%	.00%	26.67%
	25.56%	.00%	6.02%
Общо	102.00	1.00	30.00
	76.69%	.75%	22.56%
	100.00%	100.00%	100.00%
	76.69%	.75%	22.56%

При европеоидната раса васкулит се диагностицира при 23 пациенти (17.29%) Двустранно засягане имаше при 22 болни, а едностранно – при 1. При негроидната раса и при латиноамериканците имаше по 4 болни (3.01%) с ретинален васкулит [Таблица 108].

Таблица 108. Ретинален васкулит – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Ретинален васкулит		
	Няма	Едностраниен	Двустраниен
Бяла-европеидна	79.00	1.00	22.00
	77.45%	.98%	21.57%
	77.45%	100.00%	73.33%
	59.40%	.75%	16.54%
Негроидна	12.00	.00	4.00
	75.00%	.00%	25.00%
	11.76%	.00%	13.33%
	9.02%	.00%	3.01%
Латиноамериканци	7.00	.00	4.00
	63.64%	.00%	36.36%
	6.86%	.00%	13.33%
	5.26%	.00%	3.01%
Монголоидна	4.00	.00	.00
	100.00%	.00%	.00%
	3.92%	.00%	.00%
	3.01%	.00%	.00%

От пациентите на ИМТ 16 (29.09%) имаха ретинален васкулит, докато от тези, лекувани с други средства – 15 [Таблица 109].

Таблица 109. Ретинален васкулит и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Васкулит	ИМТ	
	Без	Със
Без	63.00	39.00
	61.76%	38.24%
	80.77%	70.91%
	47.37%	29.32%
Едностраниен	1.00	.00
	100.00%	.00%
	1.28%	.00%
	.75%	.00%

Васкулит	ИМТ	
	Без	Със
Двустранен	14.00	16.00
	46.67%	53.33%
	17.95%	29.09%
	10.53%	12.03%

От пациентите на КС терапия 2 (5.88%) имаха ретинален васкулит – 2 от лекуваните с топикални препарати [Таблица 110].

Таблица 110. Васкулит и кортикостероидна терапия (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Васкулит	Кортикостероиди			
	Без	Топикални	Системни	Интравитреални
Без	75.00	13.00	1.00	13.00
	73.53%	12.75%	.98%	12.75%
	75.76%	86.67%	100.00%	72.22%
	56.39%	9.77%	.75%	9.77%
Едностраниен	.00	1.00	.00	.00
	.00%	100.00%	.00%	.00%
	.00%	6.67%	.00%	.00%
	.00%	.75%	.00%	.00%
Двустранен	24.00	1.00	.00	5.00
	80.00%	3.33%	.00%	16.67%
	24.24%	6.67%	.00%	27.78%
	18.05%	.75%	.00%	3.76%

От пациентите на КС и ИМТ 4 (16.67%) имаха данни за васкулит – 2 от лекуваните със системни КС и ИМТ, 1 - от болните на топикални КС и ИМТ и 1 от пациентите с интравитреални КС и ИМТ [Таблица 111].

Таблица 111. Васкулит и комбинация от КС и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Васкулит	КС и ИМТ			
	Без	Топикални КС и ИМТ	Системни КС и ИМТ	Интравитреални КС и ИМТ
Без	82.00	8.00	6.00	6.00
	80.39%	7.84%	5.88%	5.88%
	75.23%	88.89%	75.00%	85.71%
	61.65%	6.02%	4.51%	4.51%
Едностраниен	1.00	.00	.00	.00
	100.00%	.00%	.00%	.00%
	.92%	.00%	.00%	.00%
	.75%	.00%	.00%	.00%
Двустраниен	26.00	1.00	2.00	1.00
	86.67%	3.33%	6.67%	3.33%
	23.85%	11.11%	25.00%	14.29%
	19.55%	.75%	1.50%	.75%

От болните с ретинален васкулит 7 (22.58%) имаха данни за активен увеит, 3 (9.68%) – за терапевтична ремисия, 2 (6.45%) – за спонтанна ремисия, и 19 (61.29%) – за медикаментозен контрол [Таблица 112].

Таблица 112. Ретинален васкулит и активност на увеита

Активност на увеита	Ретинален васкулит (n=31 пациенти)
Активен увеит	7 (22.58%)
Медикаментозен контрол	19 (61.29%)
Терапевтична ремисия	3 (9.68%)
Спонтанна ремисия	2 (6.45%)

4.3.8 Отлепване на ретината

Отлепване на ретината (ОР) беше диагностицирано при 9 (6.77%) болни с панувеит [Таблица 113]. Едностранино засягане се наблюдаваше във всички описани случаи.

Таблица 113. Отлепване на ретината

Отлепване на ретината	Честота	Процент
Без	124	93.23
Със	9	6.77

Отлепването на ретината беше най-често във възрастовата група 41-60 години – 4 болни (44.44%). Следващи по-честота бяха групите 21-40 и под 21 години – по 2 болни (22.22%), и над 60 години – 1 пациент (11.11%) [Таблица 114].

Таблица 114. Отлепване на ретината – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Възрастови групи	Отлепване на ретината	
	Без	Със
≤20	19.00	2.00
	90.48%	9.52%
	15.32%	22.22%
	14.29%	1.50%
21-40	32.00	2.00
	94.12%	5.88%
	25.81%	22.22%
	24.06%	1.50%
41-60	54.00	4.00
	93.10%	6.90%
	43.55%	44.44%
	40.60%	3.01%
≥61	19.00	1.00
	95.00%	5.00%
	15.32%	11.11%
	14.29%	.75%

Седем (77.78%) болни бяха от женски пол, а 2 (22.22%) – от мъжки [Таблица 115].

Таблица 115. Отлепване на ретината – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Пол	Отлепване на ретината	
	Без	Със
Жени	84.00	7.00
	92.31%	7.69%
	67.74%	77.78%
	63.16%	5.26%

	Отлепване на ретината	
Пол	Без	Със
Мъже	40.00	2.00
	95.24%	4.76%
	32.26%	22.22%
	30.08%	1.50%

При европеоидната раса ОР се диагностицира при 7 пациенти (77.78%), а при негроидната и монголоидната – при 1 пациент (11.11%) [Таблица 116].

Таблица 116. Отлепване на ретината – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

	Отлепване на ретината	
Раса	Без	Със
Бяла-европеоидна	95.00	7.00
	93.14%	6.86%
	76.61%	77.78%
	71.43%	5.26%
Негроидна	15.00	1.00
	93.75%	6.25%
	12.10%	11.11%
	11.28%	.75%
Латиноамериканци	11.00	.00
	100.00%	.00%
	8.87%	.00%
	8.27%	.00%
Монголоидна	3.00	1.00
	75.00%	25.00%
	2.42%	11.11%
	2.26%	.75%

От пациентите на ИМТ 3 (5.45%) имаха отлепване на ретината [Таблица 117].

Таблица 117. Отлепване на ретината и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Отлепване на ретината	ИМТ	
	Без	Със
Без	72.00	52.00
	58.06%	41.94%
	92.31%	94.55%
	54.14%	39.10%
Със	6.00	3.00
	66.67%	33.33%
	7.69%	5.45%
	4.51%	2.26%

От пациентите на КС терапия 2 (5.88%) имаха отлепване на ретината – 1 от лекуваните с топикални препарати и 1 пациент - с интравитреален КС [Таблица 118].

Таблица 118. Отлепване на ретината и кортикостероидна терапия (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Отлепване на ретината	Кортикостероидна терапия			
	Без	Топикални	Системни	Интравитреални
Без	92.00	14.00	1.00	17.00
	74.19%	11.29%	.81%	13.71%
	92.93%	93.33%	100.00%	94.44%
	69.17%	10.53%	.75%	12.78%
Със	7.00	1.00	.00	1.00
	77.78%	11.11%	.00%	11.11%
	7.07%	6.67%	.00%	5.56%
	5.26%	.75%	.00%	.75%

От болните на КС и ИМТ комбинирана терапия 4 (16.67%) имаха данни за отлепване на ретината – всеки от тях с интравитреални КС и ИМТ. Връзката беше статистически значима – $p=0.001$ [Таблица 119].

Таблица 119. Отлепване на ретината и комбинация от КС и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Отлепване на ретината	КС и ИМТ			
	Без	Топикални	Системни	Интравитреални
Без	104.00	9.00	8.00	3.00
	83.87%	7.26%	6.45%	2.42%
	95.41%	100.00%	100.00%	42.86%
	78.20%	6.77%	6.02%	2.26%
Със	5.00	.00	.00	4.00
	55.56%	.00%	.00%	44.44%
	4.59%	.00%	.00%	57.14%
	3.76%	.00%	.00%	3.01%

От пациентите с отлепване на ретината 2 (22.22%) имаха данни за активен увеит, и 7 (77.78%) – за медикаментозен контрол [Таблица 120].

Таблица 120. Отлепване на ретината и активност на увеита

Активност на увеита	Отлепване на ретината (n=9 пациенти)
Активен увеит	2 (22.22%)
Медикаментозен контрол	7 (77.78%)
Терапевтична ремисия	0
Спонтанна ремисия	0

4.4.9 Други очни усложнения

При 3 пациенти (2.2%) от европеоидна раса описахме оптичен неврит – 1 жена и 2 мъже, като в един от случаите невритът беше двустранен. При 3 болни (2.2%) от бяла раса – две жени и мъж, наблюдавахме и бързопреходен преден склерит. Жена от европеоидна раса беше прекарала оклузия на v.centralis retinae едностранно.

4.5 Лечение на увеитите

4.5.1 Медикаментозно лечение на увеитите

4.5.1.1 Кортикостероиди

Кортикостероидни препарати (КС) се приложиха при всички пациенти в активен стадий или период на обостряне на увеита. В края на периода на проследяване с употреба на КС

(prednisolone acetate 1% или difluprednate 0.05% от 1 до 8 gtt. дневно) като монотерапия за минимум от 6 месеца бяха 34 болни (25.56%). Топикални КС използваха 15 пациенти (11.28%), системни – 1 (20 mg преднизолон per os) (0.75%), а интравитреална апликация на КС се проведе в 18 случаи (13.53%). В случаите на терапия с интравитреални КС се касаеше за флуоцинолон ацетонид имплант [Таблица 121].

Таблица 121. Лечение с кортикостероиди

Кортикостероиди	Честота	Процент
Без КС	99	74.44
Топикални	15	11.28
Системни	1	0.75
Интравитреални	18	13.53

4.5.1.2 Комбинирана терапия с кортикостероиди и некортикостероидни имуномодулатори

В края на периода на проследяване, за минимум 6 месеца, 24 болни (18.05%) бяха на комбинирана терапия с КС и ИМТ. От тях 9 (6.77%) бяха на топикални КС и ИМТ, 8 (6.02%) - на системни КС и ИМТ, и 7 (5.26%) имаха интравитреални КС и ИМТ. 109 пациенти (81.95%) използваха други терапевтични схеми [Таблица 121].

Таблица 121. Лечение с КС и ИМТ

КС и ИМТ	Честота	Процент
Без КС и ИМТ	109	81.95
Топикални КС и ИМТ	9	6.77
Системни КС и ИМТ	8	6.02
Интравитреални КС и ИМТ	7	5.26

Пациентите на топикални КС (преднизолон ацетат 1% или дифлупреднат 0.05% от 1 до 3 gtt. дневно) от разглежданата група използваха следните некортикостероидни имуномодулатори – метотрексат при 2 болни; микофенолат мофетил при 2; микофенолат мофетил/циклоспорин при 2; инфликсимаб при – 2, и IvIg в 1 случай. Болните на системни КС (от 1 до 20 mg. дневно) приемаха още – метотрексат при 3; метотрексат/азатиоприн – при 1, метотрексат – рапамицин - при 1, циклоспорин - в 1 случай, инфликсимаб – в 2. Интравитреалните КС се комбинираха с метотрексат при 2 пациенти, микофенолат мофетил – при 2, циклоспорин – при 1, адалимумаб – при 1 болен, и инфликсимаб – в 1 случай.

От всички пациенти 18 (75%) бяха с медикаментозен контрол на възпалителния процес, а 6 (25%) – с активен увеит. От пациентите на КС/ИМТ с активен процес 1 беше на терапия с топикален КС (преднизолон ацетат 3x1 капка дневно) и метотрексат 25 mg. per os еднократно седмично. Останалите 5 болни с активен процес имаха флуоцинолон

ацетонид вътреочен имплант и провеждаха системна терапия с адалимумаб (40 mg s.c. през една седмица) в 1 от случаите, микофенолат мофетил (1500 mg и 3000 mg дневно per os) – при 2 болни, циклоспорин (175 mg дневно) – при 1, метотрексат (15 mg per os еднократно седмично) – при 1.

4.5.1.3 Лечение с некортикостероидни имуномодулатори

Некортикостероидните имуномодулатори, които приложихме, включваха метотрексат, микофенолат мофетил, азатиоприн, циклоспорин, рапамицин, хлорамбуцил, циклофосфамид, адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб и интравенозен имуноглобулин, самостоятелно или в комбинация [Таблица 122].

Таблица 122. Некортикостероидни имуномодулатори

Некортикостероидни имуномодулатори	
Метотрексат Микофенолат мофетил Азатиоприн Циклоспорин Рапамицин	Хлорамбуцил Циклофосфамид Адалимумаб Инфликсимаб Ритуксимаб Интравенозен имуноглобулин

В края на периода на проследяване, за минимум 6 месеца, 55 (41.35%) от 133 пациенти бяха на ИМТ без КС. Седемдесет и осем болни (58.65%) имаха различни терапевтични схеми [Таблица 123].

Таблица 123. Лечение с некортикостероидни имуномодулатори

ИМТ	Честота	Процент
Без употреба на ИМТ	78	58.65
С употреба на ИМТ	55	41.35

4.5.1.3.1 Антиметаболити

4.5.1.3.1.1 Метотрексат

При 18 пациенти (13.53%) се проведе терапия с метотрексат за минимум 6 месеца, като в края на периода на проследяване активен увеит имаха 2 болни (11.11%), медикаментозен контрол – 14 (77.78%), а в ремисия бяха 2 (11.11%) [Таблица 124]. От изброените болни 5 (27.8%) използваха и КС.

Таблица 124. Терапия с метотрексат

Активност на увеита	Метотрексат (n=18 пациенти)
Активен увеит	2 (11.11%)
Медикаментозен контрол	14 (77.78%)
Терапевтична ремисия	2 (11.11%)

При болните на терапия с метотрексат се установиха следните съпътстващи очни усложнения [Таблица 125]:

Таблица 125. Терапия с метотрексат и очни усложнения

Очни усложнения	Метотрексат (n=18 пациенти)
Вторична глаукома	4 (22.22%)
Очна хипертензия	5 (27.78%)
Катаракта	12 (66.67%)
Макулен оток	11 (61.11%)
Епиретинална мембрана	4 (22.22%)
Ретинален васкулит	4 (22.22%)
Отлепване на ретината	2 (11.11%)

Честотата на системните заболявания при терапията с метотрексат беше ниска – само 1 пациент (5.55%) с хиперхолестеролемия [Таблица 126].

Таблица 126. Терапия с метотрексат и системни заболявания

Системни заболявания	Метотрексат (n=18 пациенти)
Артериална хипертония	0
Захарен диабет	0
Хиперхолестеролемия	1 (5.55%)

4.5.1.3.1.2 Микофенолат мофетил

При 11 пациенти (8.26%) се проведе терапия с микофенолат мофетил, като в края на периода на проследяване активен увеит имаха 2 болни (18.18%), медикаментозен контрол – 8 (72.73%), а в ремисия беше 1 (9.09%) [Таблица 127]. При 4 болни (36.4%) имаше едновременно приложение на КС.

Таблица 127. Терапия с микофенолат мофетил

Активност на увеита	Микофенолат мофетил (n=11 пациенти)
Активен увеит	2 (18.18%)
Медикаментозен контрол	8 (72.73%)
Терапевтична ремисия	1 (9.09%)

При пациентите на терапия с микофенолат се установиха следните придружаващи очни усложнения [Таблица 128]:

Таблица 128. Терапия с микофенолат мофетил и очни усложнения

Очни усложнения	Микофенолат мофетил (n=11 пациенти)
Вторична глаукома	3 (27.27%)
Очна хипертензия	2 (18.18%)
Катаракта	9 (81.82%)
Макулен оток	7 (63.64%)
Епиретинална мембрана	0
Ретинален васкулит	2 (18.18%)
Отлепване на ретината	1 (9.09%)

Честотата на системните заболявания при терапията с микофенолат мофетил беше относително ниска – по 2 пациенти (18.18%) със ЗД и АХ и 1 болен (9.09%) с ХХ [Таблица 129].

Таблица 129. Терапия с микофенолат мофетил и системни заболявания

Системни заболявания	Микофенолат мофетил (n=11 пациенти)
Артериална хипертония	2 (18.18%)
Захарен диабет	2 (18.18%)
Хиперхолестеролемия	1 (9.09%)

4.5.1.3.2 Т-клетъчни инхибитори

При 3 пациенти (2.25%) се осъществи терапия с циклоспорин, като в края на периода на проследяване имаше по 1 болен (33.33%) от всяка категория терапевтични резултати [Таблица 130]. Един пациент (33.33%) беше и на КС.

Таблица 130. Терапия с циклоспорин

Активност на увеита	Циклоспорин (n=3 пациенти)
Активен увеит	1 (33.33%)
Медикаментозен контрол	1 (33.33%)
Терапевтична ремисия	1 (33.33%)

Установиха се следните очни усложнения [Таблица 131]:

Таблица 131. Терапия с циклоспорин и очни усложнения

Очни усложнения	Циклоспорин (n=3 пациенти)
Вторична глаукома	0
Очна хипертензия	0
Катаракта	2 (66.67%)
Макулен оток	2 (66.67%)
Епиретинална мембрана	0
Ретинален васкулит	2 (66.67%)
Отлепване на ретината	0

При болните на терапия с циклоспорин не се установиха системни заболявания.

4.5.1.3.3 Цитостатици

На монотерапия с хлорамбуцил бяха 3 пациенти (2.25%), а с интравенозен циклофосфамид – при 1 [Таблица 132]. От болните на хлорамбуцил 1 (33.33%) постигна ремисия, а 2 (66.67%) – контрол над възпалителния процес. Единственият пациент на циклофосфамид беше с медикаментозно контролиран увеит.

Таблица 132. Терапия с хлорамбуцил

Активност на увеита	Хлорамбуцил (n=3 пациенти)
Активен увеит	0
Медикаментозен контрол	2 (66.67%)
Терапевтична ремисия	1 (33.33%)

Установиха се следните очни усложнения от терапията с хлорамбуцил [Таблица 133]:

Таблица 133. Терапия с циклоспорин и очни усложнения

Очни усложнения	Циклоспорин (n=3 пациенти)
Вторична глаукома	1 (33.33%)
Очна хипертензия	0
Катаракта	2 (66.67%)
Макулен оток	0
Епиретинална мембрана	1 (33.33%)
Ретинален васкулит	2 (66.67%)
Отлепване на ретината	0

Пациентът на циклофосфамид беше диагностициран единствено с катаракта. Не се наблюдаваха системни заболявания при лекуваните с хлорамбуцил, докато пациентът на циклофосфамид имаше артериална хипертония и захарен диабет.

4.5.1.3.4 Моноклонални антитела

21 пациенти (15.79%) бяха на лечение с инфликсимаб (при 3 с приложение с КС) и в края на периода на проследяване активен увеит имаха 3 болни (14.28%), медикаментозен контрол – 17 (80.95%), а в ремисия беше 1 (4.76%) (Таблица). При 3 болни (2.25%) се проведе лечение с адалимумаб (1 болен с КС), в резултат на което 1 болен (33.33%) беше с добър контрол на възпалителния процес, а 2 (66.67%) – с активен увеит [Таблица 134].

Таблица 134. Терапия с инфликсимаб

Активност на увеита	Инфликсимаб (n=21 пациенти)
Активен увеит	3 (14.28%)
Медикаментозен контрол	17 (80.95%)
Терапевтична ремисия	1 (4.76%)

При болните на терапия с инфликсимаб се установиха следните очни усложнения [Таблица 135]:

Таблица 135. Терапия с инфликсимаб и очни усложнения

Очни усложнения	Инфликсимаб (n=21 пациенти)
Вторична глаукома	7 (33.33%)
Очна хипертензия	6 (28.57%)
Катаракта	19 (90.48%)
Макулен оток	9 (42.86%)

Епиретинална мембрана	4 (19.05%)
Ретинален васкулит	7 (33.33%)
Отлепване на ретината	1 (4.76%)

Очните усложнения при терапията с адалимумаб са дадени в Таблица 136.

Честотата на системните заболявания при терапията с инфликсимаб беше сравнително ниска – по 1 пациент (4.76%) със захарен диабет и хиперхолестеролемия и 4 болни (19.05%) с артериална хипертония [Таблица 137].

Таблица 136. Терапия с адалимумаб и очни усложнения

Очни усложнения	Адалимумаб (n=3 пациенти)
Вторична глаукома	0
Очна хипертония	1 (33.33%)
Катаракта	2 (66.67%)
Макулен оток	3 (100%)
Епиретинална мембрана	0
Ретинален васкулит	1 (33.33%)
Отлепване на ретината	1 (33.33%)

Таблица 137. Терапия с инфликсимаб и системни заболявания

Системни заболявания	Инфликсимаб (n=21 пациенти)
Артериална хипертония	4 (19.05%)
Захарен диабет	1 (4.76%)
Хиперхолестеролемия	1 (4.76%)

Не се наблюдаваха системни заболявания при терапията с адалимумаб.

4.5.1.3.5 Комбинирана терапия с некортикостероидни имуномодулиращи медикаменти

4.5.1.3.5.1 Микофенолат мофетил и циклоспорин

Седем пациенти (5.26%) бяха на лечение с комбинирана терапия от микофенолат мофетил и циклоспорин (при 2 и с КС) и в края на периода на проследяване активен увеит имаха 3 болни (42.86%), медикаментозен контрол – 3 (42.86%), а в ремисия беше 1 (14.29%) [Таблица 138].

Таблица 138. Терапия с микофенолат мофетил и циклоспорин

Активност на увеита	Микофенолат/циклоспорин (n=7 пациенти)
Активен увеит	3 (42.86%)
Медикаментозен контрол	3 (42.86%)
Терапевтична ремисия	1 (14.29%)

При болните на комбинирана терапия с микофенолат мофетил и циклоспорин се установиха следните очни усложнения [Таблица 139]:

Таблица 139. Очни усложнения

Очни усложнения	Микофенолат/циклоспорин (n=7 пациенти)
Вторична глаукома	0
Очна хипертензия	3 (42.86%)
Катаракта	4 (57.14%)
Макулен оток	4 (57.14%)
Епиретинална мембрана	0
Ретинален васкулит	0
Отлепване на ретината	0

Честотата на системните заболявания при комбинираната терапия с микофенолат мофетил и циклоспорин беше ниска – само 1 болен (14.29%) със захарен диабет [Таблица 140].

Таблица 140. Системни заболявания

Системни заболявания	Микофенолат/циклоспорин (n=7 пациенти)
Артериална хипертония	0
Захарен диабет	1 (14.29%)
Хиперхолестеролемия	0

4.5.1.3.5.2 Метотрексат и циклоспорин

Трима пациенти бяха на лечение с комбинирана терапия от метотрексат и циклоспорин и в края на периода на проследяване неактивен увеит имаха 3 болни (100%) [Таблица 141].

Таблица 141. Терапия с метотрексат и циклоспорин

Активност на увеита	Метотрексат/циклоспорин (n=3 пациенти)
Активен увеит	0
Медикаментозен контрол	3 (100%)
Терапевтична ремисия	0

При болните на комбинирана терапия с метотрексат и циклоспорин се установиха следните очни усложнения [Таблица 142]:

Таблица 142. Очни усложнения

Очни усложнения	Метотрексат/циклоспорин (n=3 пациенти)
Вторична глаукома	0
Очна хипертензия	0
Катаракта	3 (100%)
Макулен оток	3 (100%)
Епиретинална мембрана	0
Ретинален васкулит	1 (33.33%)
Отлепване на ретината	1 (33.33%)

При болните на лечение с комбинирана терапия от метотрексат и циклоспорин не се диагностицираха системни заболявания.

4.5.1.3.5.3 Други комбинации

С други комбинации, включващи метотрексат и адалимумаб, метотрексат и ритуксимаб, метотрексат и азатиоприн и КС, метотрексат и рапамицин и КС бяха лекувани общо 4 болни [Таблица 143].

Таблица 143. Комбинирана терапия с имуномодулатори

Активност на увеита	Метотрексат/ адалимумаб	Метотрексат/ ритуксимаб	Метотрексат/ азатиоприн	Метотрексат/ рапамицин
Активен увеит	0	0	0	0
Медикаментозен Контрол	1	1	1	1
Ремисия	0	0	0	0

При болните на гореупоменатата комбинирана терапия се установиха следните очни усложнения [Таблица 144]:

Таблица 144. Очни усложнения и комбинирана терапия с имуномодулатори

Очни усложнения	Метотрексат/ адалимумаб	Метотрексат/ ритуксимаб	Метотрексат/ азатиоприн	Метотрексат/ рапамицин
Вторична глаукома	1	0	1	1
Очна хипертензия	0	1	0	0
Катаракта	1	0	1	1
Макулен оток	0	1	1	0
Епиретинална мембрана	1	0	0	0
Васкулит	0	0	0	0
Отлепване на ретината	0	0	0	0

При болните на горепосочената комбинирана терапия не се установиха системни заболявания.

4.5.2 Хирургично лечение на увеитите

Основните индикации за хирургично лечение при нашите пациенти бяха наличието на

катаракта, отлепване на ретината и имплантация на вътреочен кортикостероиден имплант (флуоцинолон ацетонид или дексаметазон).

4.5.2.1 Хирургично лечение на катаракта

Хирургично лечение на катаракта се проведе при 87 (65.41%) от 133 пациенти с идиопатичен панувеит или 82.86% от 105-те пациенти с катаракта (Таблица). Операцията беше едностранна при 30 (34.48%) пациенти и двустранна при 57 (65.52%). Вторична имплантация на изкуствена вътреочна леща се осъществи при 79 болни (90.80%), докато 8 (10.75%) останаха афакични (13 очи). При 26 болни се проведе едностранна имплантация на заднокамерна ИОЛ, а при 52 – двустранна. При 1 болен (1.15%) се имплантира преднокамерна леща [Таблица 145].

Таблица 145. Хирургично лечение на катаракта

Катарактална хирургия	Честота	Процент
Без КХ	46	34.59
Едностранно заднокамерна ИОЛ	26	19.55
Двустранно заднокамерна ИОЛ	52	39.10
Преднокамерна ИОЛ	1	.75
Афакия	8	6.02

Катаракталната хирургия беше най-честа във възрастовата група 41-60 години – 44 болни (50.57%). Следващи по-честота бяха групите 21-40 – 21 болни (24.14%), над 60 години – 17 (19.545), и под 21 години – 5 пациенти (5.75%) [Таблица 146].

Таблица 146. Катарактална хирургия – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастови групи	Катарактална хирургия				
	Без	Едностранна заднокамерна ИОЛ	Двустранна заднокамерна ИОЛ	Преднокамерна ИОЛ	Афакия
≤20	16.00	4.00	.00	.00	1.00
	76.19%	19.05%	.00%	.00%	4.76%
	34.78%	15.38%	.00%	.00%	12.50%
	12.03%	3.01%	.00%	.00%	.75%
21-40	13.00	5.00	14.00	.00	2.00
	38.24%	14.71%	41.18%	.00%	5.88%
	28.26%	19.23%	26.92%	.00%	25.00%
	9.77%	3.76%	10.53%	.00%	1.50%

Възrastови групи	Катарактална хирургия				
	Без	Еднострaнна заднокамерна ИОЛ	Двустрaнна заднокамерна ИОЛ	Преднокамерна ИОЛ	Афакия
41-60	14.00	11.00	28.00	1.00	4.00
	24.14%	18.97%	48.28%	1.72%	6.90%
	30.43%	42.31%	53.85%	100.00%	50.00%
	10.53%	8.27%	21.05%	.75%	3.01%
≥61	3.00	6.00	10.00	.00	1.00
	15.00%	30.00%	50.00%	.00%	5.00%
	6.52%	23.08%	19.23%	.00%	12.50%
	2.26%	4.51%	7.52%	.00%	.75%

Катарактална хирургия беше проведена при 67.03% от всички пациенти с панувеит от женски пол и при 61.9% от мъжете [Таблица 147].

При изследване на връзката между катаракталната хирургия и развитието на глаукома установихме статистически значима зависимост – $p=0.001$. 100% от пациентите с преднокамерна леща имаха глаукома, както и 5 (62.5%) от 8 пациенти с афакия.

Таблица 147. Катарактална хирургия – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Катарактална хирургия				
	Без	Еднострaнна заднокамерна ИОЛ	Двустрaнна заднокамерна ИОЛ	Преднокамерна ИОЛ	Афакия
Жени	30.00	17.00	38.00	1.00	5.00
	32.97%	18.68%	41.76%	1.10%	5.49%
	65.22%	65.38%	73.08%	100.00%	62.50%
	22.56%	12.78%	28.57%	.75%	3.76%
Мъже	16.00	9.00	14.00	.00	3.00
	38.10%	21.43%	33.33%	.00%	7.14%
	34.78%	34.62%	26.92%	.00%	37.50%
	12.03%	6.77%	10.53%	.00%	2.26%

4.5.2.2 Парс плана витректомия

Парс плана витректомия се проведе при 57 (42.86%) от 133 пациенти с идиопатичен панувеит [Таблица 148]. Операцията беше еднострaнна при 39 (68.42%) пациенти и двустрaнна – при 18 (31.58%). Индикациите включваха отлепване на ретината при 9 болни

(15.79%), където се използва и силиконова тампонада, имплантация на флуоцинолон ацетонид при 24 пациенти (42.10%) – 15 едностранно и 9 – двустранно, с диагностична цел при 21 болни (36.84%) – 14 едноочно и 7 – двуочно, и при 3 (5.26%) – като терапевтична хирургична процедура.

Таблица 148. Парс плана витректомия

ППВ	Честота	Процент
Без	78	58.65
Едностранна	39	27.82
Двустранна	18	13.53
Общо	133	100.0

4.5.2.3 Глаукомна хирургия

Глаукомна хирургия се извърши при 22 очи на 20 (14.70%) от 133 пациенти с идиопатичен панувеит (Таблица). При 6 болни (30%) се проведе едностранна трабекулектомия, а при 14 (70%) – поставяне на клапа на Ахмед – едностранно в 12 случаи и двустранно в 2 [Таблица 149].

4.5.3 Наблюдение без терапия

В края на периода на проследяване, за минимум 6 месеца, 17 болни (12.78%) не приемаха медикаментозна терапия за увеити, както и не се предприе хирургично лечение.

Таблица 149. Глаукомна хирургия

Оперирани пациенти (n=20, 22 очи)	Трабекулектомия (n=6, 6 очи)	Клапа на Ахмед (n=14, 16 очи)
Едностранно	6	12
Двустранно	0	2

4.6 Активност на увеитите и терапевтично повлияване

4.6.1 Активност на възпалителния процес

В края на периода на проследяване активен увеит имаха 23 болни (17.29%), докато неактивен – 110 (82.71%) [Таблица 150].

Таблица 150. Увеитна активност

Активност	Честота	Процент
Активен увеит	22	16.54
Неактивен увеит	110	82.71
Активност в едно око	1	.75
Общо	133	100.0

В края на периода на проследяване най-голяма честота на активен увеит имаше във възрастовата група 41-60 години – 9 болни (40.91%), следвана от 21-40 години – 7 пациенти (31.82%), ≥61 години – 5 болни (22.73%) и ≤20 – 1 пациент (4.55%) [Таблица 151].

Таблица 151. Увеитна активност – разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастови групи	Активност		
	Активен увеит	Неактивен увеит	Едностранна активност
≤20	1.00	19.00	1.00
	4.76%	90.48%	4.76%
	4.55%	17.27%	100.00%
	.75%	14.29%	.75%
21-40	7.00	27.00	.00
	20.59%	79.41%	.00%
	31.82%	24.55%	.00%
	5.26%	20.30%	.00%
41-60	9.00	49.00	.00
	15.52%	84.48%	.00%
	40.91%	44.55%	.00%
	6.77%	36.84%	.00%
≥61	5.00	15.00	.00
	25.00%	75.00%	.00%
	22.73%	13.64%	.00%
	3.76%	11.28%	.00%

От пациентите с активен увеит 18 (19.78%) бяха от женски пол, а 5 – от мъжки (22.73%) [Таблица 152].

Таблица 152. Увеитна активност – разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Активност		
	Активен увеит	Неактивен увеит	Активност в едно око
Жени	17.00	73.00	1.00
	18.68%	80.22%	1.10%
	77.27%	66.36%	100.00%
	12.78%	54.89%	.75%
Мъже	5.00	37.00	.00
	11.90%	88.10%	.00%
	22.73%	33.64%	.00%
	3.76%	27.82%	.00%

От болните с активен увеит 16 (15.69%) бяха от бяла европеидна раса, 5 – от негроидна (22.73%), и 2 – латиноамериканци (9.09%). [Таблица 153].

От болните, лекувани продължително с кортикостероиди активен увеит имаха 8 болни (23.53%), 5 от които бяха на терапия с топикални кортикостероиди и 3 – с интравитреални [Таблица 154].

Таблица 153. Увеитна активност – разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Активност		
	Активен увеит	Неактивен увеит	Активност в едно око
Бяла-европеидна	15.00	86.00	1.00
	14.71%	84.31%	.98%
	68.18%	78.18%	100.00%
	11.28%	64.66%	.75%
Негроидна	5.00	11.00	.00
	31.25%	68.75%	.00%
	22.73%	10.00%	.00%
	3.76%	8.27%	.00%
Латиноамериканци	2.00	9.00	.00
	18.18%	81.82%	.00%
	9.09%	8.18%	.00%
	1.50%	6.77%	.00%
Монголоидна	.00	4.00	.00

Раса	Активност		
	Активен увеит	Неактивен увеит	Активност в едно око
	.00%	100.00%	.00%
	.00%	3.64%	.00%
	.00%	3.01%	.00%

Таблица 154. Увеитна активност и кортикостероиди (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Кортикостероиди	Активност		
	Активен увеит	Неактивен увеит	Едностранна активност
Без КС	14.00	84.00	1.00
	14.14%	84.85%	1.01%
	63.64%	76.36%	100.00%
	10.53%	63.16%	.75%
Топикални	5.00	10.00	.00
	33.33%	66.67%	.00%
	22.73%	9.09%	.00%
	3.76%	7.52%	.00%
Системни	.00	1.00	.00
	.00%	100.00%	.00%
	.00%	.91%	.00%
	.00%	.75%	.00%
Интравитреални	3.00	15.00	.00
	16.67%	83.33%	.00%
	13.64%	13.64%	.00%
	2.26%	11.28%	.00%

От болните на ИМТ активен увеит имаха 5 (9.09%) от общо 55 [Таблица 155].

Таблица 155. Увеитна активност и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

ИМТ	Активност		
	Активен увеит	Неактивен увеит	Едностранны активност
Без ИМТ	17.00	60.00	1.00
	21.79%	76.92%	1.28%
	77.27%	54.55%	100.00%
	12.78%	45.11%	.75%
Със ИМТ	5.00	50.00	.00
	9.09%	90.91%	.00%
	22.73%	45.45%	.00%
	3.76%	37.59%	.00%

От болните, лекувани с комбинирана терапия от КС и ИМТ активен увеит имаха 5 (20.83%) от общо 24 болни [Таблица 156].

Таблица 156. Увеитна активност и терапия с ИМТ/КС (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

КС/ИМТ	Активност		
	Активен увеит	Неактивен увеит	Едностранны активност
Без КС/ИМТ	17.00	92.00	.00
	15.60%	84.40%	.00%
	77.27%	83.64%	.00%
	12.78%	69.17%	.00%
Топикални КС и ИМТ	1.00	8.00	.00
	11.11%	88.89%	.00%
	4.55%	7.27%	.00%
	.75%	6.02%	.00%
Системни КС и ИМТ	.00	8.00	.00
	.00%	100.00%	.00%
	.00%	7.27%	.00%
	.00%	6.02%	.00%
Интравитреални КС и ИМТ	4.00	2.00	1.00
	57.14%	28.57%	14.29%
	18.18%	1.82%	100.00%
	3.01%	1.50%	.75%

От пациентите без съпътстваща терапия активен процес имаше в 4 (23.53%) от 17 случаи [Таблица 157].

Таблица 157. Увеитна активност без терапия (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

	Активност		
	Активен процес	Неактивен увеит	Едностранны активност
Без терапия	4.00	13.00	.00
	23.53%	76.47%	.00%
	18.18%	11.82%	.00%
	3.01%	9.77%	.00%

В обобщение активен увеит имаха 26.09% от болните на терапия с топикални КС, 28.00% от лекуваните с интравитреални КС, 23.53% от пациентите без терапия, 20.83% от тези на комбинация от КС и ИМТ и 9.26% от болните на ИМТ.

4.6.2 Спонтанна ремисия

От 133 пациенти с панувеит при 12 (9.02%) се установи спонтанна ремисия или затихване на възпалителния процес към края на периода на проследяване на проучването, за повече от 6 месеца [Таблица 158].

Таблица 158. Спонтанна ремисия

Спонтанна ремисия	Честота	Процент
Със	12	9.02
Без	121	90.98

В края на периода на проследяване най-голяма честота на спонтанна ремисия имаше във възрастовата група 41-60 години – 5 болни (41.67%), следвана от ≥61 години – 4 (33.33%), ≤20 – 2 (16.67%), и 21-40 години – 1 пациент (0.75%) [Таблица 159].

Таблица 159. Спонтанна ремисия и разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастова група	Спонтанна ремисия	
	Да	Не
≤20	2.00	19.00
	9.52%	90.48%
	16.67%	15.70%
	1.50%	14.29%

Възрастова група	Спонтанна ремисия	
	Да	Не
21-40	1.00	33.00
	2.94%	97.06%
	8.33%	27.27%
	.75%	24.81%
41-60	5.00	53.00
	8.62%	91.38%
	41.67%	43.80%
	3.76%	39.85%
≥61	4.00	16.00
	20.00%	80.00%
	33.33%	13.22%
	3.01%	12.03%

От общо 12 пациенти със спонтанна ремисия 7 бяха жени (58.33%) и 5 – мъже (41.67%) [Таблица 160].

Таблица 160. Спонтанна ремисия и разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Спонтанна ремисия	
	Да	Не
Жени	7.00	84.00
	7.69%	92.31%
	58.33%	69.42%
	5.26%	63.16%
Мъже	5.00	37.00
	11.90%	88.10%
	41.67%	30.58%
	3.76%	27.82%

От 12 пациенти със спонтанна ремисия 8 бяха от бяла-европеидна раса (66.67%), 2 (16.67%) - от негроидна, 1 (11.11%) - от монголоидна раса и 1 (11.11%) - латиноамериканец [Таблица 161].

Таблица 161. Спонтанна ремисия и разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Спонтанна ремисия	
	Да	Не
Бяла-европеоидна	8.00	94.00
	7.84%	92.16%
	66.67%	77.69%
	6.02%	70.68%
Негроидна	2.00	14.00
	12.50%	87.50%
	16.67%	11.57%
	1.50%	10.53%
Латиноамериканци	1.00	10.00
	9.09%	90.91%
	8.33%	8.26%
	.75%	7.52%
Монголоидна	1.00	3.00
	25.00%	75.00%
	8.33%	2.48%
	.75%	2.26%

4.6.3 Терапевтична ремисия

От 133 пациенти с панувеит при 10 (7.52%) се наблюдаваше терапевтична ремисия – при 7 (70%) след лечение с некортикостероидни имуномодулатори (Таблица) и при 3 (30%) - след проведена ППВ(Таблица). Не установихме ремисия след продължителна терапия с кортикостероиди, самостоятелно или в комбинация с ИМТ [Таблицы 162,163,164,165].

Таблица 162. Терапевтична ремисия

Терапевтична ремисия	Честота	Процент
Да	10	7.52
Не	123	92.48

Таблица 163. Медикаментозна ремисия и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

ИМТ	Терапевтична ремисия	
	Да	Не
Без ИМТ	3.00 (ППВ)	76.00
	3.80%	96.20%
	30.00%	61.79%
	2.26%	57.14%
С ИМТ	7.00	47.00
	12.96%	87.04%
	70.00%	38.21%
	5.26%	35.34%

Таблица 164. Медикаментозна ремисия и кортикостероиди (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Кортикостероиди	Медикаментозна ремисия	
	Да	Не
Без КС	10.00	89.00
	10.10%	89.90%
	100.00%	72.36%
	7.52%	66.92%
Топикални	.00	15.00
	.00%	100.00%
	.00%	12.20%
	.00%	11.28%
Системни	.00	1.00
	.00%	100.00%
	.00%	.81%
	.00%	.75%
Интравитреални	.00	18.00
	.00%	100.00%
	.00%	14.63%
	.00%	13.53%

Таблица 165. Медикаментозна ремисия и КС/ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

КС/ИМТ	Медикаментозна ремисия	
	Да	Не
Без КС/ИМТ	10.00	99.00
	9.17%	90.83%
	100.00%	80.49%
	7.52%	74.44%
Топикални КС и ИМТ	.00	9.00
	.00%	100.00%
	.00%	7.32%
	.00%	6.77%
Системни КС и ИМТ	.00	8.00
	.00%	100.00%
	.00%	6.50%
	.00%	6.02%
Интравитреални КС и ИМТ	.00	7.00
	.00%	100.00%
	.00%	5.69%
	.00%	5.26%

В края на периода на проследяване най-голяма честота на спонтанна ремисия имаше във възрастовата група 41-60 години – 6 болни (60%), следвана от 21-40 – 3 (30%), и ≤20 – 1 пациент (10%) [Таблица 166].

Таблица 166. Медикаментозна ремисия и разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Възрастова група	Терапевтична ремисия	
	Да	Не
≤20	1.00	20.00
	4.76%	95.24%
	10.00%	16.26%
	.75%	15.04%

Възрастова група	Терапевтична ремисия	
	Да	Не
21-40	3.00	31.00
	8.82%	91.18%
	30.00%	25.20%
	2.26%	23.31%
41-60	6.00	52.00
	10.34%	89.66%
	60.00%	42.28%
	4.51%	39.10%
≥61	.00	20.00
	.00%	100.00%
	.00%	16.26%
	.00%	15.04%

От общо 10 пациенти в ремисия 9 бяха жени (90%) и 1 – мъж (10%) [Таблица 167].

Таблица 167. Медикаментозна ремисия и разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Пол	Медикаментозна ремисия	
	Да	Не
Жени	9.00	82.00
	9.89%	90.11%
	90.00%	66.67%
	6.77%	61.65%
Мъже	1.00	41.00
	2.38%	97.62%
	10.00%	33.33%
	.75%	30.83%

От 10 пациенти с медикаментозна ремисия 8 бяха от бяла-европеидна раса (80%), 1 (10%) - от негроидна и 1 (10%) - от монголоидна [Таблица 168].

Таблица 168. Медикаментозна ремисия и разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

Раса	Медикаментозна ремисия	
	Да	Не
Бяла-европеидна	8.00	94.00
	7.84%	92.16%
	80.00%	76.42%
	6.02%	70.68%
Негроидна	1.00	15.00
	6.25%	93.75%
	10.00%	12.20%
	.75%	11.28%
Латиноамериканци	.00	11.00
	.00%	100.00%
	.00%	8.94%
	.00%	8.27%
Монголоидна	1.00	3.00
	25.00%	75.00%
	10.00%	2.44%
	.75%	2.26%

При изследване на връзката между постигането на терапевтична ремисия и ППВ се установи силна зависимост – $p < 0.001$. 100% от пациентите с ППВ, извършена по терапевтични показания бяха в ремисия.

4.6.4 Медикаментозен контрол на възпалителния процес

В края на периода на проследяване от 133 пациенти при 88 (66.17%) се наблюдаваше неактивен увеит с помощта на непрекъснато приложение на медикаменти, за повече от 6 месеца [Таблица 169].

Таблица 169. Медикаментозен контрол

Медикаментозен контрол	Честота	Процент
Да	88	66.17
Не	45	33.83

В края на периода на проследяване най-голяма честота на медикаментозен контрол имаше във възрастовата група 41-60 години – 38 болни (43.18%), следвана от 21-40 – 23

(26.14%), ≤20 – 16 (18.18%), и ≥61 – 11 болни (12.50%) [Таблица 170].

От 88 пациенти с медикаментозен контрол 57 (64.77%) бяха от женски пол и 31 (35.23%) - от мъжки [Таблица 171].

Таблица 170. Медикаментозен контрол и разпределение по възрастови групи (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Възрастова група	Медикаментозен контрол	
	Да	Не
≤20	16.00	5.00
	76.19%	23.81%
	18.18%	11.11%
21-40	12.03%	3.76%
	23.00	11.00
	67.65%	32.35%
41-60	26.14%	24.44%
	17.29%	8.27%
	38.00	20.00
≥61	65.52%	34.48%
	43.18%	44.44%
	28.57%	15.04%
	11.00	9.00
	55.00%	45.00%
	12.50%	20.00%
	8.27%	6.77%

Таблица 171. Медикаментозен контрол и разпределение по пол (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Пол	Медикаментозен контрол	
	Да	Не
Жени	57.00	34.00
	62.64%	37.36%
	64.77%	75.56%
Мъже	42.86%	25.56%
	31.00	11.00
	73.81%	26.19%
	35.23%	24.44%
	23.31%	8.27%

От 88 пациенти с медикаментозен контрол 70 (79.55%) бяха от бяла-европеидна раса, 8 (9.09%) от негроидна, 8 (9.09%) - латиноамериканци, и 2 (2.27%) - от монголоидна раса [Таблица 172].

От всички болни с медикаментозен контрол на панувеита 27 (30.69%) бяха на терапия с КС – 11 (12.50%) с топикални, 1 (1.14%) със системни и 15 (17.05%) с интравитреални КС [Таблица 173].

Таблица 172. Медикаментозен контрол и разпределение по раса (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Раса	Медикаментозен контрол	
	Да	Не
Бяла-европеоидна	70.00	32.00
	68.63%	31.37%
	79.55%	71.11%
	52.63%	24.06%
Негроидна	8.00	8.00
	50.00%	50.00%
	9.09%	17.78%
	6.02%	6.02%
Латиноамериканци	8.00	3.00
	72.73%	27.27%
	9.09%	6.67%
	6.02%	2.26%
Монголоидна	2.00	2.00
	50.00%	50.00%
	2.27%	4.44%
	1.50%	1.50%
	66.17%	33.83%

Таблица 173. Медикаментозен контрол и терапия с кортикостероиди (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

Кортикостероиди	Медикаментозен контрол	
	Да	Не
Без КС	61.00	38.00
	61.62%	38.38%
	69.32%	84.44%
	45.86%	28.57%
Топикални	11.00	4.00
	73.33%	26.67%
	12.50%	8.89%
	8.27%	3.01%

	Медикаментозен контрол	
	Да	Не
Кортикостероиди		
Системни	1.00	.00
	100.00%	.00%
	1.14%	.00%
	.75%	.00%
Интравитреални	15.00	3.00
	83.33%	16.67%
	17.05%	6.67%
	11.28%	2.26%

От болните с медикаментозен контрол 43 (48.86%) бяха на терапия с некортикостероидни имуномодулиращи медикаменти (Таблица). Имаше силна статистическа зависимост между приложението на ИМТ и медикаментозния контрол – $p=0.009$ [Таблица 174].

Таблица 174. Медикаментозен контрол и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, общ процент)

	Медикаментозен контрол	
	Да	Не
ИМТ		
Без ИМТ	45.00	33.00
	57.69%	42.31%
	51.14%	73.33%
	33.83%	24.81%
Със ИМТ	43.00	12.00
	78.18%	21.82%
	48.86%	26.67%
	32.33%	9.02%

От пациентите с неактивен увеит с терапия 18 (20.45%) бяха на комбинирана терапия с КС и ИМТ – 8 (9.09%) пациенти с топикални КС и ИМТ, 8 (9.09%) - със системни КС и ИМТ, 2 (2.27%) - с интравитреални КС и ИМТ [Таблица 175]. Установи се силна статистическа зависимост между приложението на комбинация от КС и ИМТ и медикаментозния контрол – $p=0.009$. Освен това имаше зависимост – $p=0.003$, и между липсата на активност на възпалителния процес и комбинация от системни и топикални КС и ИМТ [Таблица 175].

Таблица 175. Медикаментозен контрол и КС и ИМТ (от горе надолу - брой, процент от реда, процент от колоната, обш процент)

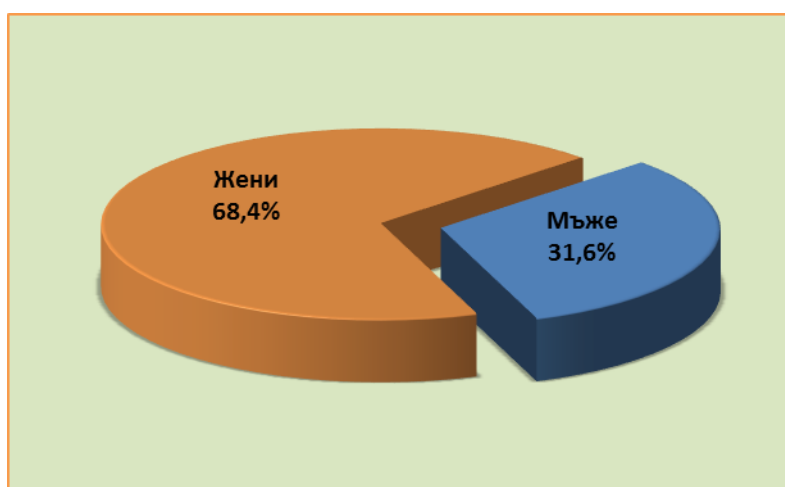
КС/ИМТ	Медикаментозен контрол	
	Да	Не
Без КС/ИМТ	70.00	39.00
	64.22%	35.78%
	79.55%	86.67%
	52.63%	29.32%
Топикални КС и ИМТ	8.00	1.00
	88.89%	11.11%
	9.09%	2.22%
	6.02%	.75%
Системни КС и ИМТ	8.00	.00
	100.00%	.00%
	9.09%	.00%
	6.02%	.00%
Интравитреални КС и ИМТ	2.00	5.00
	28.57%	71.43%
	2.27%	11.11%

Пета глава. Дискусия

5.1 Демографски характеристики

В настоящото проучване отбелязахме преобладаване на женския пол. От 133 пациенти с панувеит 91 (68.42%) бяха от женски пол, а 42 (31.58%) - от мъжки [Фигура 1]. Съотношението жени:мъже при идиопатичен панувеит беше приблизително 2:1. Изведените данни съответстват на публикуваните за половото разпределение при различни видове увеит от развитите страни, който е предимно неинфекциозен или автоимунен [14,92,104,172].

Фигура 1. Разпределение по пол.

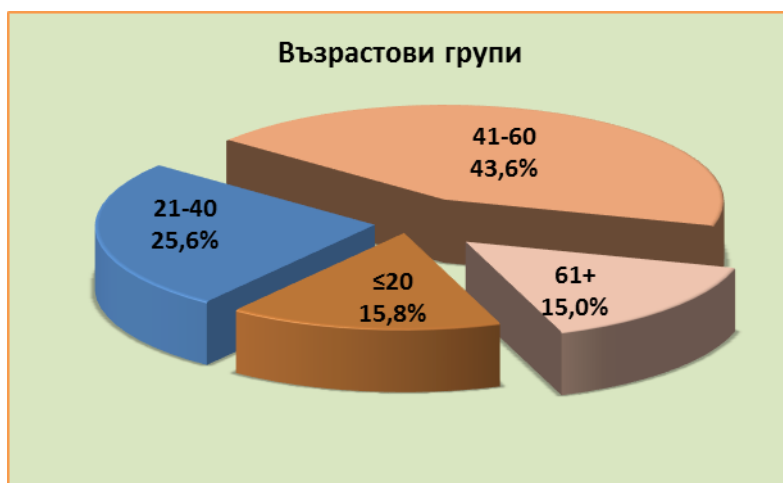


Възрастта в нашата група пациенти варираше от 5 до 87 години. Очевидно, подобно на други подгрупи увеит, идиопатичният панувеит засяга хора от всички възрастови групи [61]. Средната възраст на пациентите с идиопатичен панувеит при жените беше 45.4 +/- 15.3 години, а при мъжете – 36.9 +/- 21.0 години. Нашите резултати са съпоставими с представената средна възраст от 40 години за проява на увеит от множество проучвания от различни географски области [6,41,121,146,160,170,172,174,210,242].

Мнозинството изследвани пациенти бяха във възрастовата група от 41-60 години – 58 (43.61%). Втора по-честота беше групата от 21-40 години – 34 болни (25.56%), следвана от пациентите под 21 години – 21 (15.79%), и над 60 години – 20 (15.04%) [Фигура 2]. Представените проценти на засягане съответстват на наблюдаваните общи тенденции за увеитите. При болните от женски пол заболяемостта беше най-голяма във възрастовата група от 21-60 години, докато при мъжете – в групите под 20 и от 41-60 години. Групата болни под 21 години, обхващаща и случаите на детски увеит, съставляваше 15.79%. Тези данни са малко по-високи от представените за общото съотношение на педиатричните увеити (2.2-13.8%) и панувеитът във възрастта от 0-18 години (12.9%) [14,61,123,210]. Идиопатичният панувеит е относително чест във възрастта над 60 години – 13.2-16.7% по

литературни данни, което се подкрепя и от нашите резултати - 15.04% [31,134].

Фигура 2. Разпределение на пациентите по възрастови групи



По отношение на расовото разпределение 102 (76.69%) болни бяха от бяла-европеидна раса, 16 (12.03%) - от негроидна, 11 (8.27%) – латиноамериканци и 4 (3.01%) – от монголоидна раса [Фигура 3]. Във всички случаи, с изключение на монголоидната раса, преобладаваха пациентите от женски пол. Поради неравномерният брой пациенти в групите не бихме могли да направим заключение по отношение на преобладаването на конкретна расова група. По отношение на субективната симптоматика, обаче, не установихме расови различия, като при всички преобладаваха промени в зрението.

Фигура 3. Разпределение по раса

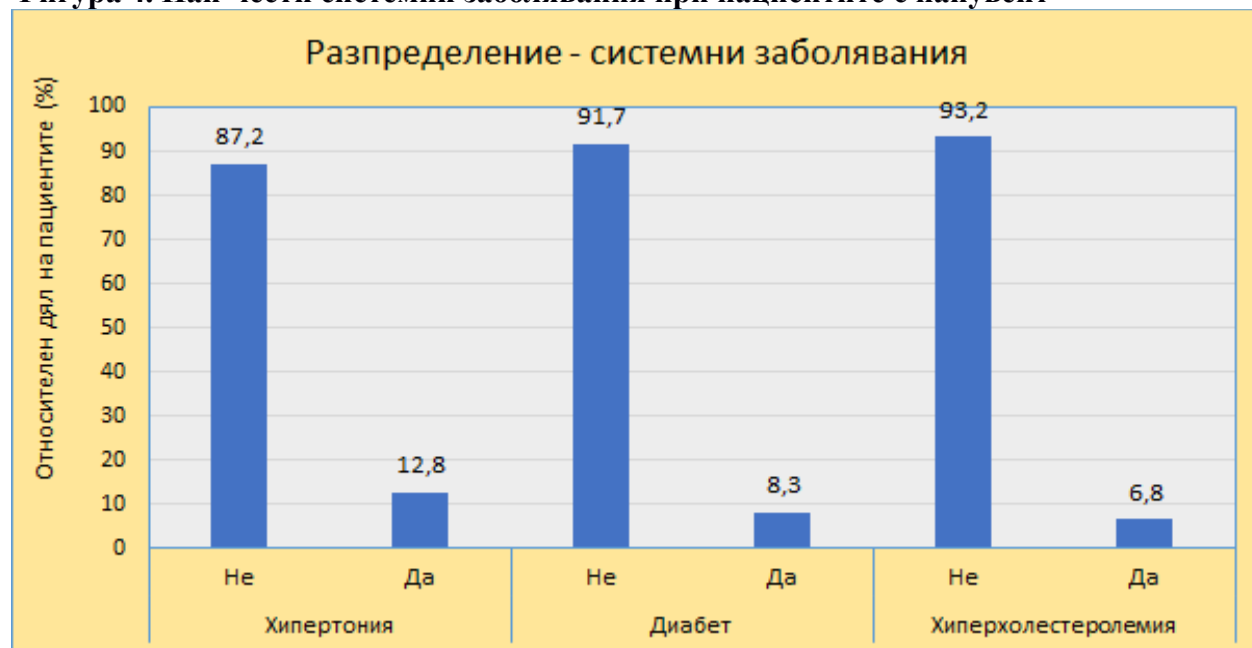


5.2 Системни заболявания

В нашата група пациенти най-честите системни заболявания бяха артериалната

хипертония, дислипидемията и захарният диабет тип – 2 [Фигура 4]. При двама болни наблюдавахме депресивни разстройства, епилепсия и хипотиреоидизъм, а астма, хепатит С, рак на гърдата и рак на простата – по 1 пациент от дадените заболявания.

Фигура 4. Най-чести системни заболявания при пациентите с пануеит



5.2.1 Артериална хипертония

Артериална хипертония имаха 17 от общо 133 болни (12.78%), като при изследване на връзката между АХ и възрастовите групи се откри статистически значима зависимост за групата над 60 години. До 40 години практически нямаше болни. Освен това наблюдавахме зависимост и от пола, като АХ беше най-честа при жените – 16 (17.58%) от 91 жени или 94.12% от всички пациенти с АХ. Само при един мъж от 42 се диагностицира АХ. Тези данни по-скоро съответстват на развитието на АХ в общата популация пациенти над 60 години отколкото на асоциация с увеит или приложената терапия [155]. При пациенти с анкилозиращ спондилит, напротив, Берг и колектив откриват статистически значима зависимост между анамнезата за наличие на увеит и АХ и атеросклероза (159 болни, средна възраст 50.9 години) [10].

От пациентите на ИМТ 6 (35.29%) имаха данни за АХ – 2 на терапия с микофенолат монотерапия и 4 – с интравенозен инфликсимаб. При лечение с класически асоциираният с развитие на АХ циклоспорин подобно усложнение или съпътстващо състояние не се наблюдаваше както при самостоятелна, така и при комбинирана с микофенолат и метотрексат терапия [48].

5.2.2 Захарен диабет

Захарен диабет имаха 11 (8.27%) от 133 болни. При всички болни беше от тип 2. Честотата на ЗД беше най-голяма при пациентите във възрастта от 41-60 години – 9 болни (15.5%), като връзката беше статистически значима. Двама пациенти (10%) бяха над 60 години. До 40 годишна възраст нямаше наблюдаваха болни. ЗД беше по-чест при пациентите от женски пол – 10 (90.91%) жени спрямо 1 (9.09%) мъж, което е в съответствие с ролята на женския пол като рисков фактор за ЗД тип 2 [241]. Посочените данни съвпадат с процента на ЗД тип 2 в общата популация, със или без наличието на увеит [241].

От болните на ИМТ 4 (36.36%) имаха ЗД, докато от тези, лекувани с други средства – 7 (63.64%). ИМТ препаратите включваха монотерапия с микофенолат мофетил при 2 болни, 1 болен на комбинация микофенолат и циклоспорин, и 1 на инфликсимаб. По принцип, КС препаратите могат да бъдат асоциирани с развитие на вторичен захарен диабет. От лекуваните с комбинация от КС и ИМТ само 1 болен, лекуван с топикални КС и ИМТ, имаше ЗД. От случаите на продължителна КС терапия 4 (36.36%) бяха диагностицирани със ЗД – 3 на топикални КС и 1 – с интравитреален. В нашата група пациенти, както се вижда, трудно би могло да се обсъжда потенциална асоциация.

Както е известно, промените при ЗД са свързани и с нарушения на кръвно-ретиналната бариера. Въпреки това не установихме зависимост между ЗД и наличието на ретинален васкулит, други очни усложнения, активността и изхода на увеита.

5.2.3 Хиперхолестеролемия

Наред с други отклонения, придобитите нарушения на липидната обмяна са описвани сравнително често при продължителна терапия с КС и/или различни видове ИМТ [61,157]. В разглежданата група болни хиперхолестеролемия (ХХ) се наблюдаваше при 9 (6.77%). При изследване на връзката между ХХ и възрастовите групи се установява статистически значима зависимост за възрастта над 60 години и наличието на ХХ. Както при АХ и ЗД, до 40 годишна възраст не се диагностицираха болни. ХХ се установи при 8 жени и 1 мъж, като всички пациенти бяха от бяла-европеоидна раса.

Някои некортикостероидни имуносупресори като метотрексат и циклоспорин са асоциирани с развитието на вторична ХХ [61]. Ние не установихме статистическа зависимост при $p=0.05$ между ХХ и терапията (ИМТ, КС, КС/ИМТ), очните усложнения, активността и изхода на увеита.

5.2.4 Рискови фактори при пациенти с панувейт

Анамнеза за тютюнопушене имаха 25 болни (18.80%), а прием на контрацептивни хормонални препарати при 7 (5.26%) жени. Тютюнопушенето беше най-често във възрастовата група 41-60 години – 15 болни (60%). От 25 пушачи 20 бяха жени (80%) и 5

(20%) - мъже. Тютюнопушене се установи при 4 пациенти с активен увеит и 21 с неактивен.

За разлика от МО, асоцииран с интермедиерен увеит и МО в хода на панувеит, описан от други автори, където тютюнопушенето е свързано с четирикратно повишен риск за МО, в настоящата група пациенти нямаше статистическа значимост между тютюнопушенето и наличието на МО [110,221].

Не се демонстрира статистическа значимост при $p=0.05$ между тютюнопушенето и приема на хормонални контрацептиви като рискови фактори и очните усложнения, активността и изхода на идиопатичният увеит.

5.3 Очни структурни и функционални изменения

Очните структурни и функционални усложнения, които установихме при нашите пациенти бяха изключително разнообразни - вторична очна хипертензия, вторична глаукома, първична откритоъгълна глаукома, епиретинални мембрани, макулен оток, катаракти, отлепване на ретината, склерит, васкулит, оптичен неврит, съдови оклузии [Фигура 5].

5.3.1 Двустранност на увеита

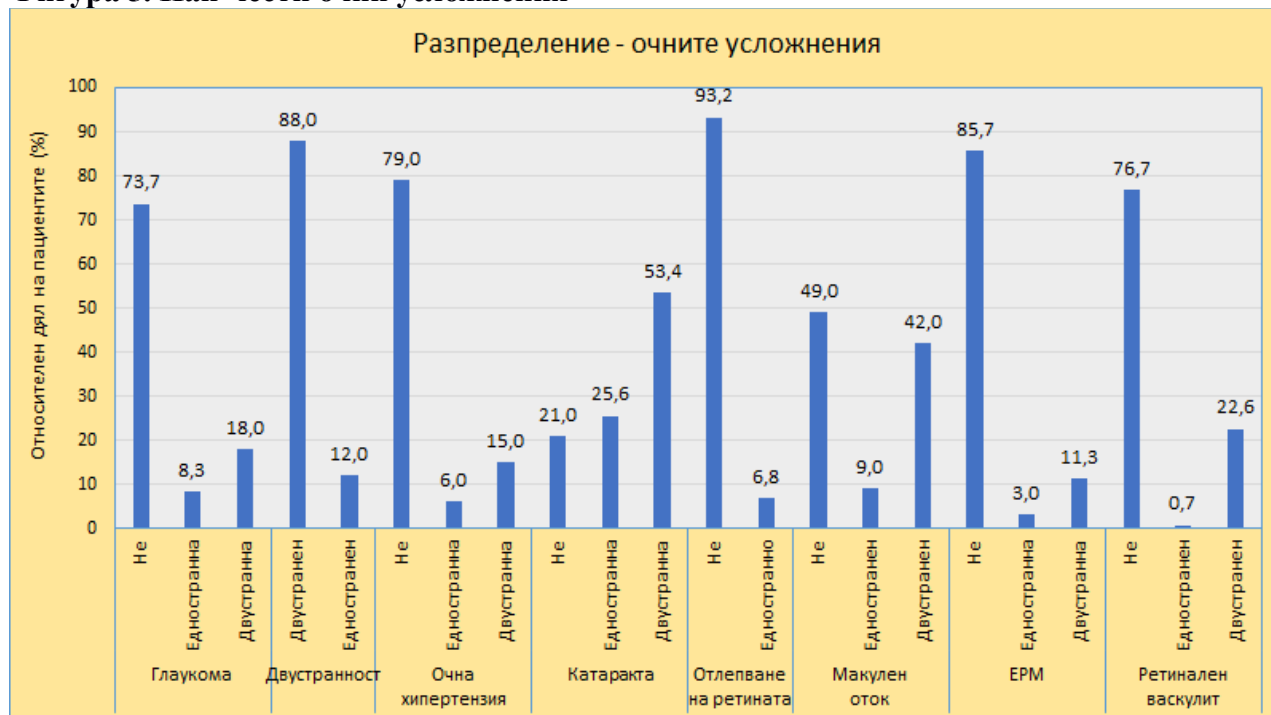
Двустранността в засягането по начало е по-типична за възпалителните процеси с автоимунна етиология [61]. В изследваната група установихме двустранно засягане при 117 пациенти (87.97%), а едностранно – при 16 (12.03%). Двустранните и едностранните увеити бяха най-чести във възрастовата група 41-60 години – 51 болни (43.59%) с двустранен процес и 7 (43.75%) - с едностранен. При пациентите от женски пол двустранен процес се наблюдаваше в 84 случаи (92.31%), а едностранен – в 7 (7.69%). Имаше статистическа значимост – $p=0.024$, между двустранното засягане и женският пол. При мъжете имаше двустранно засягане при 33 болни (78.57%) и едностранно – при 9 (21.43%). Тези данни като цяло подкрепят предположението за неинфекциозния характер на панувеитите в изследваната група пациенти.

Не се доказва и статистическа значимост при $p=0.05$ между латералитета на увеита и очните усложнения, активността и изхода.

5.3.1 Очна хипертензия

Очната хипертензия е състояние на временно или трайно повишаване на ВОН, което в условията на вътреочно възпаление може да се дължи на фактори, свързани с увеита и/или приложеното лечение, типично асоциирана с КС [65,136,200]. Като цяло вторичната очна хипертензия, неасоциирана с КС е по-честа при инфекциозни, особено вирусни (херпетични), увеити [136,200].

Фигура 5. Най-чести очни усложнения



В изследваната популация болни, ОХ беше установена при сравнително неголям процент болни - 28 (21.06%). При 8 (6.02%) имаше едностранно засягане, а при 20 (15.04%) – двустранно. Очната хипертензия беше по-честа във възрастовите групи 41-60 години – 12 болни и 21-40 години – 7 пациенти. Деветнадесет болни бяха от женски пол, а 9 – от мъжки. При европеидната раса очна хипертензия се установи при 23 от 105 пациенти (21.90%), при негроидната и при латиноамериканците – 2 болни, и при монголоидната раса – 1 случай. Не доказахме зависимост между ОХ и останалите очните усложнения, активността и изхода на идиопатичният панувеит. Посочените данни индиректно подкрепят предположението за неинфекциозния характер на увеита на проследяваната популация пациенти.

От пациентите на ИМТ 16 (29.09%) имаха данни за очна хипертензия, докато от тези, лекувани с други средства -12 (15.38%). От пациентите на КС 7 (%) имаха данни за очна хипертензия – 2 (13.34%) от лекуваните с топикални препарати и 5 (27.78%) от пациентите с интравитреален КС, като нямаше статистически значима зависимост между ОХ и лечението с КС и КС/ИМТ. От пациентите на КС/ИМТ 4 имаха очна хипертензия – 2 (28.58%) от лекуваните с интравитреални КС препарати и по 1 с приложение на топикални и системни КС и ИМТ. КС препаратите в нашето проучване като цяло не бяха асоциирани с ОХ, противно на очакванията с оглед до момента публикуваните резултати [65,136,200].

5.3.3 Глаукома

Вторичната глаукома е усложнение, което потенциално може да възникне по

разнообразни механизми при пациентите с увеит [65,136,200]. Най-често асоциираните рискови фактори според литературните данни са продължителната употреба на КС, както и промени в условията на възпалителна активност, като в двата случая основен момент е продължителната очна хипертензия [65,136,200].

Глаукома беше диагностицирана при 35 (26.32%) пациенти. От тях при 11 (8.27%) имаше едностранно засягане, а при 24 (18.05%) – двустранно. Глаукомата също беше почеста във възрастовата група 41-60 години – 21 болни. Двадесет и четири болни бяха от женски пол, а 11 – от мъжки. Метааналитично, при изследване наличието на връзка между развитието на глаукома и идиопатичния панувеит и предимно преден идиопатичен увеит [160] се разкрива статистически значима асоциация в полза на развитието на глаукома при идиопатичен панувеит.

При европеоидната раса вторична увеитна глаукома се установи при 23 (22.6%) от 105 пациенти. При негроидната раса глаукома имаше при 9 болни, а при монголоидната раса и латиноамериканците имаше едностранно засягане, съответно при 1 и 2 пациенти. При изследване на връзката между расата и развитието на глаукома се установи статистически значима зависимост при пациентите от негроидна раса. Подобна тенденция се наблюдава и по отношение развитието на първична откритоъгълна глаукома при пациенти от посочената расова група [88].

От пациентите на ИМТ 12 (21.81%) имаха данни за глаукома, а от пациентите на КС 12 – 3 (20%) от лекуваните с топикални препарати и 9 (50%) от пациентите с интравитреален КС. При пациентите на КС/ИМТ 5 имаха глаукома – 3 (33.33%) от лекуваните с топикални препарати, 1 (12.50%) - от болните на системни КС и ИМТ и 1 (14.29%) от пациентите с интравитреален КС и ИМТ. В противовес на литературните данни не установихме асоциация между приложението на КС и развитието на глаукома [65,136,200]. Освен това, нямаше връзка и с увеитната активност.

При изследване на връзката между катаракталната хирургия и развитието на глаукома установихме статистически значима зависимост. 100% от пациентите с преднокамерна леща имаха глаукома, както и 5 от 8 пациенти с афакия. Причината вероятно е в посложнен морфологичен статус на разглежданите очи с последващи функционални промени, ангажиращи и трабекуларния апарат.

5.3.4 Макулен оток

Макулният оток е едно от най-сериозните и застрашаващи зрението усложнения на увеитите [47], което се подкрепя и от нашите данни – 50 % от пациентите с изолирани субективни промени в зрението имаха МО. Заболеваемостта от МО при пациенти с увеит варира от 8.6 до 30% според различни изследвания [160,177]. В настоящото проучване макулен оток беше диагностициран при 51.13% от пациентите, което надвишава обобщените 35% за различни етиологични групи панувеит [126]. Наблюдаваната разлика между дадените стойности е статистически значима в полза на наличието на макулен оток

при идиопатичен панувеит. Освен това при изследване чрез метаанализ за наличието на връзка между МО и идиопатичния панувеит и преден увеит [160] се установява също статистическа значимост за развитието на МО при панувеит. При 12 (9.02%) от болните се наблюдаваше едностранно засягане, а при 56 (42.11%) – двустранно, поради преобладаване на двустранните увеити.

В нашето проучване наличието на АХ, ЗД, ХХ и тютюнопушене не беше асоциирано с повишен риск за МО, за разлика от резултатите на други автори [110,221,230]. Освен това нямаше и асоциации между активността на увеита и терапията, като в трите терапевтични групи около 50% от пациентите имаха данни за МО.

5.3.5 Епиретинална мембрана

Епиретиналната мембрана се причинява от клетъчна пролиферация (глиални клетки, РПЕ) и последващата контракция върху МЛИ. В условията на увеит в мембраната се откриват възпалителни клетки имунохистохимично, за разлика от РПЕ в други случаи [90,192].

ЕРМ беше диагностицирана при 19 (14.29%) от 133 болни в настоящото проучване. Тази стойност е по-малка от обичайно докладваните за различни групи панувеит. Nicholson et al. откриват ЕРМ при 43.4% от изследваните пациенти със заден и панувеит, като дефинират мъжкият пол и катаракталната хирургия като рискови фактори [138]. В нашето проучване не се наблюдаваше подобна зависимост с пола и хирургията. От 19 пациенти с ЕРМ при 12 се установи и МО. Не показахме статистическа значимост при $p=0.05$ между ЕРМ и терапията, активността и изхода на увеита.

5.3.6 Катаракта

Катаракта беше диагностицирана при по-голямата част от болните в настоящото проучване - 105 (78.94%), с преобладаващо двустранно засягане. Тя беше и водещата причина за зрителни смущения – при 56% от болните. Катарактата беше най-често диагностицирана във възрастовата група 41-60 години – 50 болни, като в тази група се разкри статистически-значима зависимост с двустранна катаракта. Тези данни показват по-ранно начало на увеитната катаракта в сравнение с възрастово обусловената. Следващи по-честота бяха групите 21-40 години – 25 болни, над 60 години – по 18, и под 21 – 12 пациенти. Седемдесет и четири болни бяха от женски пол, а 31 - от мъжки. При европеидната раса катаракта се диагностицира при 82 пациенти (61.65%), при негроидната – при 14 болни (9.78%), при латиноамериканците – при 8 болни (6.02%), и при монголоидната раса – при 2 (1.50%).

При съпоставяне на нашите данни за развитие на катаракта с тези при голяма група пациенти - 104, с предимно идиопатичен преден увеит [160], получихме статистически значима зависимост на развитието на катаракта при идиопатичния панувеит.

От пациентите на ИМТ 42 (76.36%) имаха данни за катаракта. От пациентите на КС терапия 27 имаха данни за катаракта – 10 (66.67%) от лекуваните с топикални препарати и 17 (94.44%) от пациентите с интравитреален КС. Имаше статистически-значима силна зависимост между приложението на интравитреални КС и развитието на катаракта – $p=0.001$, което е в пълно съответствие с литературните данни [61,228]. От пациентите на КС и ИМТ комбинирана терапия 19 (%) имаха данни за катаракта – 7 (77.77%) от лекуваните с топикални КС и ИМТ, 6 (75%) - от болните на системни КС и ИМТ и 6 (85.71%) от пациентите с интравитреални КС и ИМТ.

Не разкрихме статистическа значимост при $p=0.05$ между наличието на катаракта и активността и изхода на увеита.

5.3.7 Ретинален васкулит

Първичният ретинален васкулит е рядко заболяване [54,71,77]. По-често се наблюдава в условията на системно инфекциозно заболяване като ТБ или болест на Бехчет [13,125,146,153]. Описва се и при МС [61,179]. В нашата група болни изразен ретинален васкулит с преобладаващо смесен характер (артериоли/венули) беше наблюдаван при 31 (23.31%) от 133 пациенти. От тях при 1 (0.75%) имаше едностранно засягане, а при 30 (22.56%) – двустранно. Ретиналният васкулит беше най-често диагностициран във възрастовата група 41-60 години – 12 болни, което е показателно за една по-напреднала възраст в сравнение с досегашните проучвания [125]. Следващи по-честота бяха групите 21-40 години – 8 болни, над 60 години – 6, и под 21 – 5 пациенти. Двадесет и три (17.29%) болни бяха от женски пол, а 8 (6.02%) – от мъжки, като процентът на засягане на женският пол е по-висок от описваният до момента [125].

При европеоидната раса васкулит се диагностицира при 23 пациенти (17.29%). Двустранно засягане имаше при 22 болни, а едностранно – при 1. При негроидната раса и при латиноамериканците имаше по 4 болни (3.01%) с ретинален васкулит.

Честотата на ретиналният васкулит беше значително по-ниска в групите, лекувани с КС и комбинация от КС/ИМТ, съответно 2 и 4%, в сравнение с 29% в групата на ИМТ. Въпреки това, нямаше статистическа значимост при $p=0.05$ между наличието на ретинален васкулит и терапията, особено с некортикостероидни имunosупресори, активността и изхода на увеита.

5.3.8 Отлепване на ретината

В условията на увеит отлепване на ретината (ОР) се установява по-често в ексудативна форма или регматогенно след прекарана ретинална некроза [61]. В изследваната група пациенти ОР беше диагностицирано при 9 (6.77%). Едностранно засягане се наблюдаваше във всички описани случаи. В 8 от случаите беше регматогенно, а в 1 – ексудативно. ОР беше най-често във възрастовата група 41-60 години – 4 болни. Следващи по-честота бяха групите 21-40 и под 21 години – по 2 болни, и над 60 години – 1 пациент. Седем (77.78%)

болни бяха от женски пол, а 2 (22.22%) – от мъжки. При европеоидната раса ОР се диагностицира при 7 пациенти (77.78%), а при негроидната и монголоидната – при 1 пациент (11.11%).

От пациентите на ИМТ 3 (5.45%) имаха отлепване на ретината. От пациентите на КС терапия 2 имаха отлепване на ретината – 1 от лекуваните с топикални препарати и 1 пациент - с интравитреален КС. От пациентите на КС и ИМТ комбинирана терапия 4 имаха данни за отлепване на ретината – всеки от тях с интравитреални КС и ИМТ. Връзката беше статистически значима. Наблюдавахме зависимост между приложението на флуоцинолон ацетонид вътреочен имплант и ИМТ и отлепването на ретината. Наблюдаваните данни вероятно са свързани с хирургичната техника и опит и/или активност на увеита в задния очен сегмент през оперативния период.

Статистическа значимост при $p=0.05$ между наличието на отлепване на ретината и активността и изхода на увеита не се установи.

5.4 Лечение на увеитите

5.4.1 Медикаментозно лечение на увеитите

5.4.1.1 Кортикостероиди

Кортикостероидните препарати са доказано ефективни и заемат основно място за лечение в активния стадий при всеки увеит [3,38,67,61,175]. В настоящото проучване не направихме изключение от общите насоки и правила и КС се приложиха при всички пациенти в даден момент от периода на проследяване. Като системни препарати използвахме преднизолон, като парабулбарни – триамцинолон ацетонид, а като топикални – преднизолон ацетат 1% и дифлупреднат 0.05% в разнообразна индивидуална дозировка. В дългосрочен план с употреба на КС като монотерапия за минимум от 6 месеца бяха 34 болни (25.56%). Топикални КС използваха 15 пациенти (44.12%), системни – 1 (2.94%), а интравитреална апликация се проведе в 18 случаи (52.94%). В случаите на терапия с интравитреални КС се касаеше за имплант с флуоцинолон ацетонид. От пациентите на КС терапия 27 имаха данни за катаракта – 10 (66.67%) от лекуваните с топикални препарати и 17 (94.44%) от пациентите с интравитреален КС. Имаше статистически-значима връзка между приложението на КС и развитието на катаракта – $p=0.001$, което е в пълно съответствие с публикуваните до сега общи данни за развитие на катаракта при пациенти на КС [228]. Освен това имаше статистически-значима зависимост между приложението на флуоцинолон ацетонид вътреочен имплант и ИМТ и отлепването на ретината, което би могло да има отношение както към хирургичната техника, така и към потенциално повишена склонност на ретината в условията на вътреочно възпаление към разкъсване и развитие на аблация.

Нямаше статистически значима зависимост при $p=0.05$ между приложението на КС и развитието на АХ, ХХ или ЗД. Трябва да се отчете и обстоятелството, че мнозинството от

изследваните пациенти бяха на топикални и интраокуларни стероиди, които имат минимално системно действие.

5.4.1.2 Комбинирана терапия с кортикостероиди и некортикостероидни имуномодулатори

Пациенти с изразен и трудно повлияващ се терапевтично възпалителен процес бяха лекувани с комбинирана терапия от КС и ИМТ- общо 24 болни (18.05%). По литературни данни комбинациите от КС и ИМТ са относително чести, без това да е свързано със значително по-добър контрол над възпалителния процес в сравнение с монотерапевтичните схеми [40,61,70,98,160]. От нашите пациенти 9 (37.5%) бяха на топикални КС и ИМТ, 8 (33.33%) - на системни КС и ИМТ, и 7 (29.17%) имаха интравитреални КС и ИМТ. Некортикостероидните имуномодулатори бяха метотрексат при 5 болни, микофенолат мофетил - при 4, циклоспорин – при 1, адалимумаб – при 1, инфликсимаб – в 3 случая, микофенолат мофетил/циклоспорин - в 2, метотрексат/азатиоприн – при 1, метотрексат – рапамицин - при 1, и IVIg в 1 случай.

Не установихме настъпване на ремисия без медикаменти в тази група пациенти. Наблюдаваше се обаче добър медикаментозен контрол над възпалителния процес в 75% от пациентите на комбинирана терапия в нашата група. В проучвания на други автори 56% от изследвана група от 12 пациенти с хроничен увеит с витреит и ретинален васкулит са се повлияли благоприятно от орален метотрексат в ниски дози в комбинация с кортикостероиди [191]. Nussenblatt et al. установяват 35% ефективност на комбинирана терапия от циклоспорин и КС при 56 пациенти с увеит, резистентен на монотерапия с КС [145]. Както се спомена по-горе целта на комбинираната терапия е изобщо постигане на контрол, а посочените данни са показателни, че резултатите с нея не са по-добри в сравнение с монотерапията.

От пациентите на КС и ИМТ комбинирана терапия 4 имаха данни за отлепване на ретината – всеки от тях с интравитреални КС и ИМТ. Връзката беше статистически значима. Както се спомена по-горе, наблюдаваната зависимост би могла да е обусловена от хирургична грешка, активно възпаление или комбинация от тези фактори.

Не установихме статистически значима зависимост при $p=0.05$ между комбинираното приложение на КС и ИМТ и развитието на системни странични ефекти, както би се очаквало. Както се вижда по-горе, групите с топикални, системни и интравитреални КС имат близки по брой пациенти.

5.4.1.3 Лечение с некортикостероидни имуномодулатори

С оглед на асоциираните с продължителната КС терапия очни и системни странични ефекти, при повечето пациенти се опита въвеждането в лечебния алгоритъм на некортикостероидни имуномодулатори [61]. Некортикостероидните имуномодулатори, които приложихме включваха метотрексат, микофенолат мофетил, азатиоприн,

циклоспорин, рапамицин, хлорамбуцил, циклофосфамид, адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб и интравенозен имуноглобулин, самостоятелно или в комбинация. От всички пациенти 55 (41.35%) бяха на ИМТ.

5.4.1.3.1 Антиметаболити

5.4.1.3.1.1 Метотрексат

При 18 пациенти (13.53%) се проведе терапия с метотрексат. По-голямата част от нашите пациенти на метотрексат бяха с неактивен увеит при продължителен прием на медикамента - активен увеит имаха само 2 болни (11.11%), медикаментозен контрол на увеита – 14 (77.78%), а в ремисия бяха 2 (11.11%). Не установихме статистически значима зависимост при $p=0.05$ между терапията с метотрексат и развитието на необратими системни заболявания.

В проучване на Gangaputra и колектив върху 384 пациенти с неинфекциозни очни възпалителни процеси, като различни форми на увеит и очен цикатрицизиращ пемфигOID, метотрексатът е показал умерена ефективност [70]. На 12 месец се установил контрол на възпалителната активност при 66% от пациентите. Общо 43 пациенти са постигнали ремисия [244]. По отношение на медикаментозния контрол нашите данни са по-добри, но не без значение вероятно е и по-малкия брой изследвани пациенти. В друго проучване, на Dev et al [50]. Метотрексатът е бил ефективен за постигане на възпалителен контрол при 20 очи на 11 болни със саркоидоза-асоцииран панувеит [50].

5.4.1.3.1.2 Микофенолат мофетил

При 11 пациенти (8.27%) се проведе терапия с микофенолат мофетил. В преобладаващият брой от случаите наблюдавахме добре контролиран възпалителен процес без рецидиви - с активен увеит бяха 2 пациенти (18.18%), с медикаментозен контрол – 8 (72.73%), а в ремисия – 1 (9.09%). По сходен начин, E.Daniel и колеги констатират изключителна ефективност на монотерапията с микофенолат мофетил върху 236 пациенти с очни възпалителни заболявания с пълен контрол на възпалителния процес при 73% от пациенти на 12 месец от периода на проследяване [40]. Siermann et al. установяват чрез ретроспективен анализ на 106 болни, че микофенолат мофетил е ефективен имуномодулятор, неасоцииран със сериозни странични явления [61]

Подобно на наблюденията на гореупоменатите автори, въпреки потенциално сериозните странични ефекти на медикамента, не установихме статистическа зависимост при $p=0.05$ между терапията с дадения медикамент и развитието на очни и системни усложнения [61,62]. Честотата на системните заболявания при терапията с микофенолат мофетил беше относително ниска – по 2 пациенти със ЗД и АХ и 1 болен с ХХ.

5.4.1.3.2 Т-клетъчни инхибитори

При 3 пациенти (2.25%) се проведе терапия с циклоспорин, като в края на периода на проследяване имаше по 1 (33.33%) болен с активен увеит, медикаментозен контрол и ремисия. Нямаше статистическа зависимост при $p=0.05$ между терапията с циклоспорин и развитието на очни и системни усложнения. В проучване на Kasmaz et al. върху 373 пациенти с неинфекциозен увеит (681 очи) на монотерапия с циклоспорин при 33.4% от тях е постигнат пълен контрол над възпалителния процес за 6 месеца, а на 12-тия месец - при 51.9% (98). В посочените случаи приемът на циклоспорин е продължил. Nussenblatt показва ефективност на циклоспорин от 46% при 56 пациенти с увеит, резистентен на КС [145]. В настоящото проучване не може да изведем приблизителни данни за ефективност на медикамента поради малкия брой лекувани пациенти.

5.4.1.3.3 Цитостатици

Монотерапия с хлорамбуцил се проведе при 3 пациенти (2.25%), а с интравенозен циклофосфамид – при 1 (0.75%). От болните на хлорамбуцил 1 (33.33%) постигна ремисия, а 2 (66.67%) – контрол над възпалителния процес. По отношение на приложението на хлорамбуцил в разнообразни проучвания върху пациенти с неинфекциозен увеит е докладвана ефективност от 60 до 80% [61].

Единственият пациент на циклофосфамид беше с медикаментозно контролиран увеит. И в тези случаи нямаше статистически значима зависимост при $p=0.05$ между приложението на хлорамбуцил и циклофосфамид, но най-вероятно от значение е ниският брой пациенти. Пациентът на циклофосфамид имаше АХ и ЗД. В друго проучване Rujari et al. изследват 215 пациенти (381 очи), лекувани с циклофосфамид, сред които 20.4% с увеит, 22.3% - склерит, 45.6% очен цикатризиращ пемфигоид и други форми на възпаление при 11.6%, и установяват, че при 49.2% възпалителната активност е под контрол в рамките на 6 месеца и при 76% за 12 месеца [163]. Поради възникването на странични ефекти, 33.5% от пациентите преустановяват терапията с медикамента [163,203]. Фостър демонстрира отлична ефективност на пулсова интравенозна терапия с циклофосфамид (протокол на Фостър – приложение всеки две седмици на доза, индивидуално модифицирана от ревматологичната 15-20 mg/kg според ПКК и общото състояние) при 110 очи на 65 пациенти с разнообразни форми на неинфекциозен очен възпалителен процес [203]. Трайна ремисия е наблюдавана при 70% от пациентите за 3 месеца терапия, при 86.6% пациенти за 6 месеца и при 91.7% - за 9 месеца, а средния интервал от време до постигане на възпалителен контрол е бил 3.5 месеца.

5.4.1.3.4 Биологични средства - моноклонални антитела

От 133 изследвани пациенти 21 (15.79%) бяха на лечение с инфликсимаб. Честотата на болните в ремисия отново не беше висока, но тези без активен процес при постоянна апликация на медикамента преобладаваха - активен увеит имаха 3 болни (14.28%), медикаментозен контрол – 17 (80.95%), а в ремисия беше 1 (4.76%). Сходни с

представените резултати са данните на Sfikakis et al., които в проспективно проучване върху 25 пациенти с болест на Бехчет и увеит съобщават за ефективност при над 90% от пациентите по отношение на витреита, МО, ретинита и ретиналния васкулит, наблюдавани при конкретното заболяване, с начало на подобрението в рамките на 4 седмици от първата инфузия на инфликсимаб [190]. В друго проучване върху 22 пациенти с увеит инфликсимабът е намалил честотата на рецидивите и нуждата от топикални КС след 12 месечна терапия [69]. При деца с увеит (n=11) инфликсимаб е показал по-добра ефективност в сравнение с конвенционални имуномодулатори и етанерсепт [183].

Другият анти-TNF препарат, който приложихме, показва по-лоши резултати - от 3 болни (2.25%) на лечение с адалимумаб 1 болен (33.33%) беше с добър контрол на възпалителния процес, а 2 (66.67%) – с активен увеит. Естествено, с оглед на недостатъчния брой проследявани медикаменти, не бихме могли да направим генерално заключение, че адалимумаб е неефективен при идиопатичен панувеит. Литературните данни са показателни за добро повлияване при неинфекциозен увеит. В проспективно проучване върху 14 деца с неповлияващ се от конвенционални средства увеит (9 с ЮИА и 5 с идиопатичен увеит) е описано намаляване на възпалителната реакция в ПК при 81% от засегнатите очи [233]. В подобно ретроспективно проучване е показана ефективност при повече от 80% от случаите по отношение на увеита и артритата [8]. Simonini et al. Констатира, че адалимумаб е по-ефективен ако е първото приложено биологично средство при деца с ЮИА [194]. Освен това, Tynjala et al. установяват, че адалимумаб може да осигури контрол над възпалителния процес при 35% от техните изследвания пациенти след неуспешна терапия с инфликсимаб или етанерсепт [226].

Честотата на системните заболявания при терапията с инфликсимаб беше сравнително ниска – по 1 пациент със захарен диабет и хиперхолестеролемия и 4 болни с артериална хипертония. Не се наблюдаваха системни заболявания при терапията с адалимумаб. И в двата случая нямаше статистически значима зависимост между терапията с инфликсимаб и адалимумаб и развитието на системни странични ефекти при ниво на значимост 0.05, независимо от множеството публикации за потенциални нежелани реакции.

5.4.1.3.5 Комбинирана терапия с некортикостероидни имуномодулиращи медикаменти

5.4.1.3.5.1 Микофенолат мофетил и циклоспорин

Наблюдавахме изключително добър контрол над възпалителния процес при всички 7 пациенти (5.26%) с комбинирана терапия от микофенолат мофетил и циклоспорин. Посочената комбинация е доказала своята ефективност в терапевтичната схема при Birdshot ретинохориоидопатията [61,81]. Въпреки потенциално повишения риск от възникването на системни странични ефекти, поради комбинацията от два различни имуномодулатора, нямаше статистически значими такива при $p=0.05$, което се потвърждава и от проучванията на други автори с по-големи групи пациенти [81].

5.4.1.3.5.2 Метотрексат и циклоспорин

Установихме добър медикаментозен контрол при 3 пациенти (2.25%) с комбинирана терапия от метотрексат и циклоспорин. Освен адитивен ефект върху функцията и комуникацията между имунните клетки (основен ефект върху Т-лимфоцитите), циклоспоринът от комбинацията удължава продължителността на действие на метотрексата на субклетъчно ниво в проучвания при тумори. Въпреки потенциално повишения риск от развитието на системни странични ефекти, поради комбинацията от два имуномодулатора, нямаше статистически значими нежелани реакции при $p=0.05$. Разбира се, малкият брой пациенти не позволява генерално обобщение за групата от идиопатичен панувеит.

5.4.1.3.5.3 Други терапевтични комбинации

Нашите данни са показателни за добър контрол над възпалителния процес (пълна липса на признация на възпаление) при идиопатичен панувеит и с множество други терапевтични комбинации, включващи метотрексат и адалиумаб, метотрексат и ритуксимаб, метотрексат и азатиоприн, метотрексат и рапамицин и КС. С всяка от тях бяха лекувани по 1 от общо 4 болни. Не наблюдавахме развитие на статистически значими очни и системни странични ефекти. Необходими са допълнителни проучвания за ефективността и рисковете на тези форми на комбинирана терапия.

5.4.2 Хирургично лечение на увеитите

Основните индикации за хирургично лечение при нашите пациенти бяха наличието на катаракта, отлепване на ретината и имплантация на вътреочен кортикостероиден имплант (флуоцинолон ацетонид).

5.4.2.1 Хирургично лечение на катаракта

Хирургично лечение на катаракта се проведе при 87 (65.41%) от 133 пациенти с идиопатичен панувеит или 82.86% от 105-те пациенти с катаракта. Операцията беше едностранна при 30 (34.48%) пациенти и двустранна при 57 (57.47%). Вторична имплантация на изкуствена вътреочна леща се осъществи при 79 болни (90.80%), докато 8 (10.75%) останаха афакични (13 очи). При 26 болни се проведе едностранна имплантация на заднокамерна ИОЛ, а при 52 – двустранна. При 1 болен се имплантира преднокамерна леща. Катаракталната хирургия беше най-честа във възрастовата група 41-60 години – 44 болни, за разлика от общата популация пациенти без увеит, където хирургията се провежда във възрастта след 60 години.

Катаракталната хирургия с преднокамерна, заднокамерна или без вторична имплантация на ИОЛ не беше асоциирана статистически с активността на увеита. Резултатите ни подкрепят напълно наличните литературни данни за добрата успеваемост на катаракталната хирургия при пациенти с увеит [61].

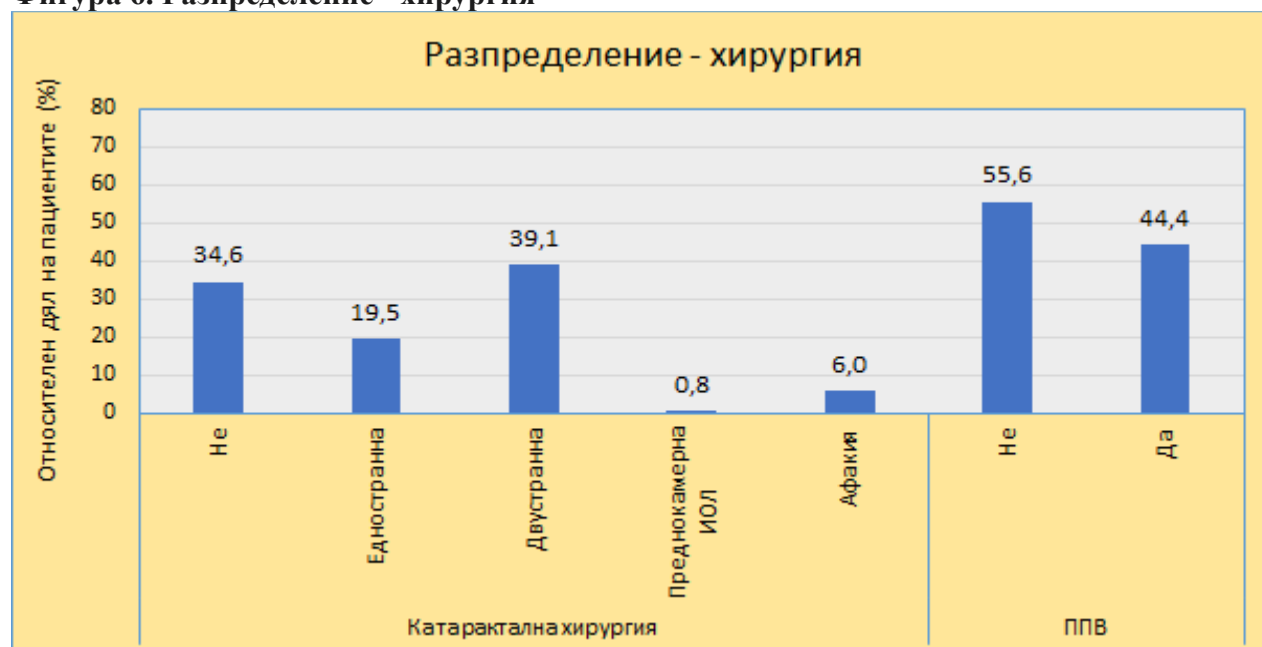
При изследване на връзката между катаракталната хирургия и развитието на глаукома обаче, установихме статистически значима зависимост – $p=0.001$ - 100% от пациентите с преднокамерна леща имаха вторична глаукома, както и 5 (62.5%) от 8 пациенти с афакия, което не би могло да се асоциира само с наличието на анамнеза за вътречен възпалителен процес.

5.4.2.2 Парс плана витректомия

Парс плана витректомията (20-25G) е хирургичен метод, намиращ диагностично и терапевтично приложение в случаите на интермедиерен, заден и панувеит със съпътстващ витреит, витреални фиброзни повлекла, епиретинални мембрани със или без МО, отлепване на ретината, хипотония и за имплантация на медикаменти [61,154,211,225].

ППВ се проведе при 57 (44.4%) от 133 пациенти с идиопатичен панувеит. Индикациите включваха отлепване на ретината при 9 болни, където се използва и силиконова тампонада, имплантация на флуоцинолон ацетонид при 24 пациенти – 15 едностранно и 9 – двустранно, операция с диагностична цел при 18 болни – 11 едноочно и 7 – двучно, и терапевтична ППВ при 3 болни. При изследване на връзката между постигането на ремисия на панувеита и ППВ се установи силна зависимост – $p<0.001$. 100% от пациентите с ППВ, извършена по терапевтични показания бяха в ремисия. Резултатите ни се подкрепят от данните на Quinones, Foster et al., които установяват дългосрочна ремисия (5.93 години) в 82% от пациентите, подложени на ППВ с терапевтична цел, срещу 43% от тези, лекувани само с ИМТ за същия период [164]. В допълнение Giuliani et al. демонстрират 96% успеваемост на ППВ при деца с парс планит, панувеит и ЮИА-асоцииран иридоциклит, в активен стадий предоперативно [74].

Фигура 6. Разпределение - хирургия



5.4.2.3 Глаукомна хирургия

Глаукомна хирургия се извърши при 22 очи на 20 (14.70%) от 133 пациенти с идиопатичен панувеит. При 6 болни (30%) се проведе едностранна трабекулектомия, а при 14 (70%) – поставяне на клапа на Ахмед – едностранно в 12 случаи и двустранно в 2. Всички процедури преминаха без усложнения в условията на добре контролиран възпалителен процес, което подкрепя успешните резултати и на други автори [150,201,223].

5.5 Активност на увеитите и терапевтично повлияване

5.5.1 Активност

Белези на активно вътреочно възпаление в края на периода на проследяване след минимум 6 месеца терапия имаха 23 болни (17.29%), докато неактивен увеит имаха 110 (82.71%).

От болните, лекувани продължително с КС активен увеит имаха 8 болни, 5 (62.5%) от които бяха на терапия с топикални кортикостероиди и 3 (37.5%) – с интравитреални. От пациентите на ИМТ активен увеит имаха 5 болни (9.09%) от общо 55. От случаите с комбинирана терапия от КС и ИМТ активен увеит имаха 5 (20.83%) от общо 24 болни. От изследваните без съпътстваща терапия активен процес имаше в 4 (23.53%) от 17 случаи.

5.5.2 Терапевтична ремисия

Ремисията е състояние, при което не се наблюдават признаци на активен увеит за минимален период от 3 месеца след преустановяване на медикаментозното лечение. Тя е крайната и идеална цел в хода на лечението на всеки пациент с увеит. На практика обаче, пълна ремисия със спиране на всички медикаментозни средства се наблюдава не особено често в практиката, а при някои обособени състояния, като грануломатоза с полиангиит или болест на Бехчет, практически не настъпва.

В настоящото проучване от 133 пациенти с идиопатичен панувеит едва при 10 (7.52%) се наблюдаваше терапевтична ремисия – при 7 (70%) след лечение с некортикостероидни имуномодулатори и при 3 (30%) - след проведена ППВ. Не установихме ремисия след продължителна терапия с кортикостероиди, самостоятелно или в комбинация с ИМТ.

В края на периода на проследяване най-голяма честота на спонтанна ремисия имаше във възрастовата група 41-60 години – 6 болни (60%), следвана от 21-40 – 3 (30%), за разлика от групата със спонтанна ремисия, където втора по-честота беше възрастта над 60 години.

При изследване на връзката между постигането на терапевтична ремисия и ППВ се установи силна зависимост. 100% от пациентите с ППВ, извършена по терапевтични

показания бяха в ремисия, като тези резултати съответстват на представените по-горе данни на други автори за възможността за контрол на възпалителния процес и ППВ при разнообразни форми на увеит [74,164].

5.5.3 Спонтанна ремисия

Спонтанно и независимо от терапия затихване на възпалителен процес би могло да се дължи на пълно разрушаване на инициращите процеса антигенни структури или изчерпване на конкретно сенсibiliзираните имунни клетки по неизвестни до момента механизми. Този процес, който условно дефинираме като спонтанна ремисия, не е непременно свързан с по-нататъшна загуба на зрение или на самото око.

В нашето проучване при 12 пациенти (9.02%) се установи спонтанна ремисия или затихване на възпалителния процес към края на периода на проследяване на проучването, за повече от 6 месеца. Честотата на спонтанна ремисия беше най-висока във възрастовата група 41-60 години – 5 болни (41.67%), следвана от ≥ 61 години – 4 (33.33%), ≤ 20 – 2 (16.67%), и 21-40 години – 1 пациент (0.75%). Наблюдаваната тенденция хипотетично може да се асоциира и с намаляване интензивността на имунните отговори при възрастни пациенти.

5.5.4 Медикаментозен контрол на възпалителния процес

Ремисията на възпалителния процес, без паралелно приложение на медикаменти, е идеалната крайна цел в терапевтичния план при всеки отделен пациент с увеит, но не винаги е постижима. Медикаментозният контрол на възпалението с недопускане появата на белези на активност на увеита, както и избягване на предизвикването на други очни или системни странични ефекти, също може да се смята за успех, гарантиращ запазване на зрителните функции в условията на прогностично несигурния идиопатичен панувеит. По отношение на дълготрайният медикаментозен контрол при автоимунни заболявания Nash et al. демонстрират изчерпване на CD4+ Т-лимфоцитите с предимно "memory" функция и резултантна имунна "пренастройка" при пациенти с множествена склероза под въздействие на продължителна медикаментозна имуносупресия (36 месеца) [135]. Въпреки тези резултати, след преустановяване на терапията авторите отбелязват нови рецидиви. Постигането на ремисия и преустановяване на медикаментозната терапия все още представляват сериозно и непреодолимо предизвикателство.

В нашето проучване, в края на периода на проследяване, при 88 (66.17%) болни се наблюдаваше неактивен увеит с помощта на непрекъснато приложение на медикаменти, за повече от 6 месеца. От всички пациенти с медикаментозен контрол 27 (30.69%) бяха на терапия с КС – 11 (12.50%) с топикални, 1 (1.14%) със системни и 15 (17.05%) с интравитреални КС. На ИМТ бяха 43 (48.86%), а на комбинирана терапия – 18 (20.45%). Имаше силна статистическа зависимост между приложението на ИМТ и на комбинация от ИМТ/КС и медикаментозния контрол. Нашите резултати за идиопатичен панувеит превъзхождат тези на Prete et al. за други форми на идиопатичен увеит (предимно преден и

интермедиерен), където неактивен възпалителен процес с медикаменти се наблюдава при 43.3% от случаите, като терапията е включвала предимно КС и ИМТ комбинации [160]. При изследване на връзката между постигането на медикаментозен контрол на възпалителния процес в две големи групи идиопатичен увеит – нашата и тази на Prete et al., се установява статистически значима зависимост в полза на идиопатичния панувеит. Като цяло, посоченият процент на контролирани пациенти в настоящото проучване не е по-нисък от този, докладван за разнообразни "не-идиопатични форми" на очно възпаление с различни имуномодулатори [61].

Шеста глава. Изводи.

1. Идиопатичните панувеити се наблюдават по-често при пациенти от женски пол, преобладава двустранното засягане, не се наблюдава зависимост от възраст и раса.
2. Съществува статистически значима зависимост между наличието на артериална хипертония, захарен диабет и хиперхолестеролемия при пациенти с идиопатичен панувеит на възраст над 60 години.
3. Статистически значими усложнения при идиопатичните панувеити са вторична глаукома, макулен оток и катаракта.
4. Катарактата е най-честата индикация за оперативно лечение при болни с идиопатичен панувеит, като има статистически значима връзка между развитието на катаракта и приложението на интравитреални КС.
5. Медикаментозна ремисия се постига по-често при приложението на имуномодулатори и комбинация от кортикостероиди и имуномодулатори в сравнение с приложението само на кортикостероидни медикаменти.
6. При пациенти, лекувани с кортикостероидна моно- или комбинирана терапия, не се наблюдава настъпване на ремисия.
7. Установи се ремисия при идиопатичните панувеити след парс плана витректомия и приложение на некортикостероидни имуномодулатори.

Седма глава. Приноси.

I. Приноси с познавателен характер

1. Направен е задълбочен и аналитичен литературен обзор на голям брой източници върху етиологията, епидемиологията, патогенезата, диагностиката и лечението на увеитите като цяло.
2. Извършен е подробен разбор на методите за диагностика, лечение и проследяване на болните с предполагаемо аутоимунен увеит.

II. Приноси с научно-приложен характер

1. За първи път е извършен анализ на голяма група пациенти с идиопатичен панувеит.
2. Установени са епидемиологични данни по отношение на възраст, раса и пол при пациенти с идиопатичен панувеит.
3. Анализирани се очните и системни усложнения при идиопатичен панувеит, както и връзката им с демографските характеристики, активността, терапията и изхода от заболяването.
4. Извършени са оценка и сравнение на разнообразни терапевтични възможности - медикаментозни и хирургични - за лечение на увеита и асоциираните очни усложнения.
5. Извършен е анализ на изхода на заболяването - активност, ремисия, медикаментозен контрол при пациенти с идиопатичен панувеит.

III. Приноси с потвърдителен характер

1. Доказано е, че при пациенти с идиопатичен увеит разпределението по пол и възраст съответства на това при други очни и системни аутоимунни заболявания.
2. Потвърдено е, че терапията с кортикостероидни препарати, особено интравитреални, показва силна асоциация с развитието на катаракта.
3. Доказано е, че кортикостероидните препарати не водят до излекуване на увеита.
4. Установено е, че приложението на некортикостероидни имуномодулатори е свързано с дълготраен медикаментозен контрол на увеита.

Списък на публикациите и участията в научни форуми във връзка с дисертационния труд

Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд:

- 1. Марков Г, Василева П. Очни прояви при неходжкинов лимфом. Тумори на окото и очните придатъци 2010; 63-70.**
- 2. Марков Г, Фостър. С. Идиопатичен увеит - характеристики и терапевтични възможности при идиопатичен заден увеит, панувеит и ретинен васкулит. Български офталмологичен преглед 2014, бр. 3 (11-24)**
- 3. Марков Г, Фостър. С. Глаукома и очна хипертензия при хроничен идиопатичен увеит. Български форум глаукома 2013, том 3,бр. 6; 288-291.**
- 4. Rasheed R, Markov G, Foster CS. Combination chemotherapy with Mycophenolate mofetil and Cyclosporin in recalcitrant uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54: E-Abstract 5198.**
- 5. Markov G, Vassileva P. Etiology Of Uveitis In A Tertiary Referral Centre In Bulgaria. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53: E-Abstract 2791.**
- 6. Vassileva P, Markov G. Hypertensive Herpetic Uveitis - Diagnostic And Therapeutic Approach: A Case Series. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53: E-Abstract 2790.**
- 7. Markov G, Vongpaisarnsin K, Foster CS. Immunomodulatory therapy and multiple sclerosis-associated uveitis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54: E-Abstract 2047.**
- 8. Sharma P, Markov G, Foster CS. Response of uveitis-related retinal vasculitis to therapy with systemic infliximab. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54: E-Abstract 2052.**

Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд в България:

- 1.Марков Г, Хергелджиева-Филева Т, Сурчев Н, Василева П: "Диагностика и класификация на увеитите", XIII-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Пловдив 2010.**
- 2.Марков Г, Хергелджиева-Филева Т, Кирилова Й, Василева П: "Херпетичен кератит и кератоувеит", XIII-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Пловдив 2010.**
- 3.Марков Г, Василева П: "Кортикостероиди и увеити", XIV-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Боровец 2011.**
- 4.Марков Г, Кирилова Й, Василева П: Клинични случаи на Леберова хередитарна оптична невропатия, XV-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Пловдив 2012.**

- 5.Аджиевска Е, Налджијева К, Василева П, Марков Г: Очни усложнения на захарният диабет: нашият подход в диагностиката и терапията, XV-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Пловдив 2012.
- 6.Марков Г, Кирилова Й, Хергелджијева-Филева Т, Шандурков И, Василева П: "Идентификация на етиологичните фактори при пациентите с увеит на СОБАЛ "акад. Пашев"", XV-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Пловдив 2012
- 7.Налджијева К, Аджиевска Е, Фикейна Н, Марков Г, Шандурков И, Василева П: Morbus Coats: клинични случаи, XV-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Пловдив 2012.
- 8.Марков Г, Фостър С: HLA характеристика при пациенти с идиопатичен увеит. XVII Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Пловдив 2014

Участия в международни научни форуми, свързани с дисертационния труд:

- 1.Markov G, Hergeldhzieva-Fileva T, Kirilova Y, Vassileva P: ‘Hypertensive herpetic uveitis’, VIII th Congress of The South-East European Ophthalmological Society, Istanbul 2011.
- 2.Markov G, Vassileva P: ‘Ocular tuberculosis: our diagnostic approach’, VIII th Congress of The South-East European Ophthalmological Society, Istanbul 2011.
- 3.Markov G, Hergeldhzieva-Fileva T, Kirilova Y, Vassileva P: ‘Is there an epidemy of herpes zoster?’, The Joint Congress of SOE/AAO, Geneva 2011.
- 4.Vassileva P, Markov G: ‘Hypertensive herpetic uveitis: our diagnostic and therapeutic approach – a case series. Poster presentation, ARVO 2012.
- 5.Markov G, Vassileva P: "Etiology of uveitis in a tertiary referral centre in Bulgaria. Poster presentation, ARVO 2012.
- 6.Markov G, Vongpaisarnsin K, Foster CS: Immunomodulatory therapy and Multiple sclerosis-associated uveitis. Poster Presentation, ARVO 2013.
- 7.Rasheed R, Markov G, Foster CS: Combination chemotherapy with Mycophenolate mofetil and Cyclosporin in recalcitrant uveitis. Poster Presentation, ARVO 2013.
- 8.Sharma P, G.Markov, Foster CS: Response of uveitis-related retinal vasculitis to therapy with systemic infliximab. Poster Presentation, ARVO 2013.
- 9.Vongpaisarnsin K, Markov G, Foster CS. Outcomes of Boston keratoprosthesis type 1 in uveitis and advanced ocular surface disease. AAO 2013 Annual meeting. **Best poster award.**

Приложение 1.

Въпросник за увеити, модифициран от OIUF:

Име: _____

Дата на раждане: _____ **Причина за прегледа:**

Фамилна анамнеза: Въпроси, отнасящи се за родителите и роднините.

Тумори	ДА	НЕ
Диабет	ДА	НЕ
Алергии	ДА	НЕ
Артрит	ДА	НЕ
Сифилис	ДА	НЕ
Туберкулоза	ДА	НЕ
Сърповидноклетъчна анемия	ДА	НЕ
Лаймска болест	ДА	НЕ
Подагра	ДА	НЕ

Фамилни заболявания, асоциирани с:

Очи	ДА	НЕ
Кожа	ДА	НЕ
Бъбреци	ДА	НЕ
Бели дробове	ДА	НЕ
Стомах/черва	ДА	НЕ
Нервна система/мозък	ДА	НЕ

двете)

Използвани други (системни) медикаменти в момента:

Наименование	Доза	Честота на приложение
--------------	------	-----------------------

Минали очни заболявания и операции:

Очно заболяване или операция	Дата
------------------------------	------

Минали системни/извъночни заболявания:

Заболяване	Дата
------------	------

Минали системни/извъночни хирургични интервенции:

Операция	Дата
----------	------

Някога споменавало ли се е, че имате?

Анемия	ДА	НЕ
Рак	ДА	НЕ
Диабет	ДА	НЕ
Хепатит	ДА	НЕ
Високо кръвно налягане	ДА	НЕ
Плеврит	ДА	НЕ
Пневмония	ДА	НЕ
Язви	ДА	НЕ
Херпес	ДА	НЕ

Варицела	ДА	НЕ
Херпес Зостер	ДА	НЕ
Рубела	ДА	НЕ
Рубеола	ДА	НЕ
Заушка	ДА	НЕ
Хламидия или трахома	ДА	НЕ
Сифилис	ДА	НЕ
Гонорея	ДА	НЕ
Сексуално-преносими заболявания	ДА	НЕ
Туберкулоза	ДА	НЕ
Проказа	ДА	НЕ
Лептоспироза	ДА	НЕ
Лаймска болест	ДА	НЕ
Хистоплазмоза	ДА	НЕ
Кандида	ДА	НЕ
Кокцидиоидомикоза	ДА	НЕ
Споротрихоза	ДА	НЕ
Токсоплазмоза	ДА	НЕ
Токсокароза	ДА	НЕ
Цистицеркоза	ДА	НЕ
Трихиноза	ДА	НЕ
Болест на Уипъл	ДА	НЕ

Множествена склероза	ДА	НЕ
Серпигиозна хориоидопатия	ДА	НЕ
Хетерохромен иридоциклит на Фукс	ДА	НЕ
Вогт-Коянаги-Харада синдром	ДА	НЕ

Имали ли сте някои от следните оплаквания през последната година?

Общи симптоми:

Студени тръпки	ДА	НЕ
Висока температура (постоянна или рецидивираща)	ДА	НЕ
Нощни изпотявания	ДА	НЕ
Лесна уморяемост	ДА	НЕ
Безапетитие	ДА	НЕ
Необяснима загуба на тегло	ДА	НЕ
Общо неразположение	ДА	НЕ

Имали ли сте някои от следните оплаквания през последната година?

Глава:

Често или тежко главоболие	ДА	НЕ
Припадъци	ДА	НЕ
Изтръпване на част от тялото	ДА	НЕ
Парализа на част от тялото	ДА	НЕ
Конвулсии	ДА	НЕ

Слухов апарат:

Понижен слух	ДА	НЕ
Шум в ушите	ДА	НЕ
Ушни инфекции	ДА	НЕ
Болка или подуване на ушните висулки	ДА	НЕ

Нос и гърло:

Афти в носа или устата	ДА	НЕ
Кръвоизливи от носа	ДА	НЕ
Често кихане	ДА	НЕ
Проблеми със синусите	ДА	НЕ
Персистираща дрезгавина на гласа	ДА	НЕ
Инфекции на зъбите или венците	ДА	НЕ

Кожа:

Обриви	ДА	НЕ
Кожни язви	ДА	НЕ
Лесно изгаряне (фоточувствителност)	ДА	НЕ
Бели участъци на кожата или побеляване на косата	ДА	НЕ
Косопад	ДА	НЕ

Ухапвания от кърлежи или насекоми	ДА	НЕ
-----------------------------------	----	----

Болезнено студени пръсти	ДА	НЕ
--------------------------	----	----

Тежък сърбеж	ДА	НЕ
--------------	----	----

Дихателна система:

Тежки или чести настинки	ДА	НЕ
--------------------------	----	----

Постоянна кашлица	ДА	НЕ
-------------------	----	----

Кръвохрак	ДА	НЕ
-----------	----	----

Скорошен грип или вирусна инфекция	ДА	НЕ
------------------------------------	----	----

Астма	ДА	НЕ
-------	----	----

Затруднено дишане	ДА	НЕ
-------------------	----	----

Съречно-съдова система:

Гръдна болка	ДА	НЕ
--------------	----	----

Задух	ДА	НЕ
-------	----	----

Подуване на краката	ДА	НЕ
---------------------	----	----

Кръвоносна система:

Чести или лесни наранявания	ДА	НЕ
-----------------------------	----	----

Често или лесно кървене	ДА	НЕ
-------------------------	----	----

Кръвопреливания	ДА	НЕ
-----------------	----	----

Гастро-интестинална система:

Трудно преглъщане	ДА	НЕ
-------------------	----	----

Диария	ДА	НЕ
Кървави изпражнения	ДА	НЕ
Стомашни язви	ДА	НЕ
Жълтеница	ДА	НЕ

Опорно-двигателен апарат:

Ставна скованост	ДА	НЕ
Болестни или оточни стави	ДА	НЕ
Скованост в долната трета на гърба	ДА	НЕ
Болка в гърба при спане или събуждане	ДА	НЕ
Мускулни болки	ДА	НЕ

Пикочо-полова система:

Проблеми с бъбреците	ДА	НЕ
Проблеми с пикочния мехур	ДА	НЕ
Кръв или ексудат в урината	ДА	НЕ
Простатит	ДА	НЕ
Генитални язви	ДА	НЕ
Тестикуларна болка	ДА	НЕ

Други:

Бременна ли сте?	ДА	НЕ
Планирате ли бременност в бъдеще?	ДА	НЕ

Библиография

1. Abbas A., Lichtman A.: Cellular and molecular immunology. 5th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2005.
2. Abdalla MI, Bahgat N. Long-lasting remission of Behcet's disease after chlorambucil therapy. *Br J Ophthalmol.* 1993;57:706-10.
3. Abelson MB, Butrus S. Corticosteroids in ophthalmic practice. In: Albert DM, Jakobiec FA, (Eds). Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences. Philadelphia: WB Saunders; 1994. pp. 1013-22.
4. Apte RS, Sinha D, Mayhew E, Wistow GJ, Niederkorn JY. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege. *J Immunol.* 1998;160:5693–5696.
5. Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A, Siddique SS, Foster CS. Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology* . 2013;120(3):588–592
6. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* . 2005;43(1):7–11
7. Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1965;4:198-205.
8. Becker M, Davis J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2005 Dec;140(6):1096-105.
9. Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E, et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye (Lond).* 2005;19(8):841–845.
10. Berg IJ, Semb AG, van der Heijde D et al. Uveitis is associated with hypertension and atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 May 20. pii: S0049-0172(14)00111-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.017.
11. Berkson BM, Come LG, Shapiro I. Severe cystitis induced by cyclophosphamide. Role of surgical management. *JAMA.* 1973; 225:605-6.
12. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(3):319–324
13. Biswas J, Sharma T, Gopal L, et al. Eales disease—an update. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:197-214.

14. Biswas J, Narain S, Das D, Ganesh SK. Pattern of uveitis in referral uveitis clinic in India. *Int Ophthalmol* 1996;20:223-8.
15. Bodaghi B, Bui Quoc E, Wechsler B, et al. Therapeutic use of infliximab in sight threatening uveitis: retrospective analysis of efficacy, safety, and limiting factors. *Ann Rheum Dis* . 2005;64(6):962-964
16. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a Single center. *Medicine (Baltimore)*. 200 1;80(4):263-270.
17. Breasted J. *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago, University of Chicago Press, 1930.
18. Brewerton DA, Webley M, Ward AM. Acute anterior uveitis and the HLA-B27. *Lancet*. 1973;2:994.
19. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. The choroid and uveal vessels. In: Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ (Eds). *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit*, 8th edition. London: Chapman & Hall Medical; 1997. pp. 371-410.
20. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. The iris. In: Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ (Eds). *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit*, 8th edition. London: Chapman & Hall Medical; 1997. pp. 308-34.
21. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. The posterior chamber and the ciliary body. In: Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ (Eds). *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit*, 8th edition. London: Chapman & Hall Medical; 1997. pp. 335-70.
22. Buckley CE, Durham NC, Gills JP. Cyclophosphamide therapy of peripheral uveitis. *Arch Intern Med*. 1969;124:29-35.
23. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, et al. Treatment of posterior uveitis with fluocinolone acetonide implant: three year clinical trial results. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(9):1191-201.
24. Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest* 120(9):3073-3083, 2010.
25. Caspi RR. Animal models of autoimmune and immune-mediated uveitis. *Drug Discov Today Dis Mod* 3:3-10, 2006a
26. Caspi RR. Ocular autoimmunity: the price of privilege? *Immunol Rev* 213:23-35, 2006b.
27. Caspi R. Understanding autoimmunity in the eye: from animal models to novel therapies. *Discov Med*. 2014 Mar;17(93):155-62.

28. Catania A, Rajora N, Capsoni F, Minonzio F, Star RA, Lipton JM. The neuropeptide alpha-MSH has specific receptors on neutrophils and reduces chemotaxis in vitro. *Peptides*. 1996;17:675–679.
29. Chan C.C., Li Q.: Immunopathology of uveitis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:91-96.
30. Chan C.C., Detrick B., Nussenblatt R.B., et al: HLA-DR antigens on retinal pigment epithelial cells from patients with uveitis. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:725-729.
31. Chatzistefanou K, Markomichelakis NN, Foster CS. Characteristics of uveitis presenting for the first time in the elderly. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):347-52.
32. Chavis PS, Antonios SR, Tabbara KF. Cyclosporine effects on optic nerve and retinal vasculitis in Behcet's disease. *Doc Ophthalmol*. 1992;80:133-42.
33. Chen J, Qian H, Horai R, Chan CC, Falick Y, Caspi RR. Comparative analysis of induced vs. spontaneous models of autoimmune uveitis targeting the interphotoreceptor retinoid binding protein. *PLoS One* 8(8):e72161, 2013
34. Ciulia TA, Walker JD, Fong DS, et al. Corticosteroids in posterior segment disease: an update on new delivery systems and new indications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:211-20.
35. Colvin M, Chabner BA. Alkylating agents. In: Chabner BA, Collins JM (Eds). *Cancer Chemotherapy: Principles and Practice*. Philadelphia: JB Lippincott; 1990. pp. 276-313.
36. Cordero-Coma M, Salom D, Diaz-Llopis M, Lopez-Prats MJ, Calleja S. Golimumab for uveitis. *Ophthalmology* . 2011;118(9):1892. e3–e4.
37. Couch SM, Bakri SJ. Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:41-7.
38. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335(1):2-13.
39. Dana MR, Merayo-Llodes J, Schaumberg DA, et al. Visual outcomes prognosticators in juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Ophthalmology*. 1997;104:236-44.
40. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:423-432.
41. Darrell RW, Wagener HP, Kurland LT. Epidemiology of uveitis. *Arch Ophthalmol*. 1962;68:502-15.

42. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis*. 2010;13(3):246–252
43. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol*. 2005 Nov;140(5):822-829.
44. Dayani PN, Chow J, Stinnett SS, Jaffe GJ. Pars plana vitrectomy, fluocinolone acetonide implantation, and silicone oil infusion for the treatment of chronic, refractory uveitic hypotony. *Am J Ophthalmol*. 2011 Nov;152(5):849-56.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.04.035. Epub 2011 Jul 26.
45. De Smet MD, Dayan M, Nussenblatt RB. A novel method for the determination of T-cell proliferative responses in patients with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 6(3):173-178, 1998.
46. De Smet MD, Nussenblatt RB. Clinical use of cyclosporine in ocular disease. *Int Ophthalmol Clin*. 1993;33:31-45.
47. De Smet M., Okada A. Cystoid macular edema in uveitis. *Dev. Ophthalmol*. Basel, Karger, 2010, vol. 47, pp-136-147.
48. Deray G, Benhmida M, Le Hoang P et al. Renal function and blood pressure in patients receiving long-term, low-dose cyclosporine therapy for idiopathic autoimmune uveitis. *Ann Intern Med*. 1992 Oct 1;117(7):578-83.
49. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16:1-2.
50. Dev S, McCallum RM, Jaffee GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology*. 1999;106:11.
51. Doro D, Manfre A, Deligianni V, et al. Combined 50 and 20-MHz frequency ultrasound imaging in intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:953-5.
52. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005;127(3):1064–1071
53. Durrani K, Zakka FR, Ahmed M, et al. Systemic therapy with conventional and novel immunomodulatory agents for ocular inflammatory disease. *Surv Ophthalmol*. 2011;56:474-510.
54. Eales H. Primary retinal hemorrhage in young men. *Ophthalmol Rev*. 1882;11:41-6.
55. Ebbell B. Die alt-ägyptische Chirurgie. Die chirurgischen Abschnitte

- 56.El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2002;109(12):2342–2346.
- 57.Faez S, Lobo AM, Sobrin L, Papaliadis GN. Treatment of seronegative spondyloarthritis-associated uveitis with golimumab: retrospective case series. *Clin Experiment Ophthalmol*. Epub September 11, 2013
- 58.Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephrotoxicity in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med*. 1992;326:1654-60.
- 59.Finamor LP, Muccioli C, Belfort R. Imaging techniques in the diagnosis and management of uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2005;45:31-40.
- 60.Finckh A, Aronson MD. Cardiovascular risk of cyclooxygenase inhibitors: where we stand now. *Ann Intern Med*. 2005;142(3):212-214.
- 61.Foster CS, Vitale A. 2012. *Diagnosis and Treatment of Uveitis Second Edition*. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India.
- 62.Foster CS. Immunosuppressive therapy for external ocular inflammatory disease. *Ophthalmology*. 1980;87:140-50.
- 63.Foster CS. Nonsteroidal anti-inflammatory and immunosuppressive agents. In: Lamberts DW, Potter DE (Eds). *Clinical Ophthalmic Pharmacology*. Boston: Little Brown; 1987. pp. 181-92.
- 64.Foxman E.F., Zhang M., Hurst S.D., et al: Inflammatory mediators in uveitis: differential induction of cytokines and chemokines in Th1- versus Th2-mediated ocular inflammation. *J Immunol* 2002; 168:2483-2492.
- 65.Francoise J, author. Corticosteroid glaucoma. *Ophthalmologica*. 1984;188:76
- 66.Fraunfelder FT, Meyer SM. Ocular toxicity from antineoplastic agents. *Ophthalmology*. 1983;90:1-3
- 67.Friedlander MH. Corticosteroid therapy of ocular inflammation. *Int Ophthalmol Clin*. 1983;23:175-82.
- 68.Gallant C, Kenny P. Oral glucocorticoids and their complications. A review. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14:161-77.
- 69.Galor A, Perez VL, Hammel JP, et al. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmol*. 2006;113:2317-23
- 70.Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory

diseases. *Ophthalmology*. 2009;116:2188-2198.e1.

71. George RK, Walton RC, Whitcup SM, et al. Primary retinal vasculitis. Systemic associations and diagnostic evaluation. *Ophthalmology*. 1996;103:384-9.

72. Gery I, Mochizuki M, Nussenblatt RB. Retinal specific antigens and immunopathogenic processes they provoke. *Prog Retinal Res* 5:75-109, 1986.

73. Gery I, Streilein JW. Autoimmunity in the eye and its regulation. *Curr Opin Immunol* 6(6):938-945, 1994.

74. Giuliari GP, Chang PY, Thakuria P, Hinkle DM, Foster CS. Pars plana vitrectomy in the management of paediatric uveitis: the Massachusetts eye research and surgery Institution experience. *Eye* (2010) 24, 7–13

75. Godfrey WA, Epstein WV, O'Connor GR, et al. The use of chlorambucil in intractable idiopathic uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1974;78:415-28.

76. Goto H. Mochizuki M. Yamaki K. Kotake S. Usui M. Ohno S. Epidemiological survey of intra ocular inflammation in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51 (1):41-44.

77. Graham EM, Stanford MR, Sanders MD, et al. A point prevalence study of 150 patients with idiopathic retinal vasculitis: diagnostic value of ophthalmological features. *Br J Ophthalmol*. 1989;73: 714-21.

78. Gritz DC, Wong IG. The incidence and prevalence of uveitis in Northern California. The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. 2004; 111 (3):49 1-500.

79. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science*. 1995;270:1189–1192.

80. Griffiths G. The cell biology of CTL killing. *Curr Opin Immunol*. 1995;7:343-8.

81. Gonzalez LA, et al. Efficacy of combined cyclosporine A and mycophenolate mofetil in the treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy: A 12-month follow-up. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(6):4263.

82. Haring G, Nölle B, Wiechens B. Ultrasound biomicroscopic imaging in intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:625-9.

83. Hayden BC, Kelley L, Singh AD. Ophthalmic ultrasonography: theoretic and practical considerations. *Ultrasound Clin*. 2008;3: 179-83.

84. Herborn CP. Fluorescein and indocyanine green angiography for uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009;16:168-87.
85. Hersh EM, Carbone PP, Wong VG, et al. Inhibition of primary immune response in man by antimetabolites. *Cancer Res.* 1965;25:1997-2001.
86. Hirschberg J. *The History of Ophthalmology. Antiquity.* Bonn, Wayenborgh Verlag, 1982.
87. Horie S, Sugita S, Futagami Y, et al. Human iris pigment epithelium suppresses activation of bystander T cells via TGFbeta-TGFbeta receptor interaction. *Exp Eye Res.* 2009;88:1033–1042.
88. Hoskins HD, Kass M. *Becker-Schaffe's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas.* St. Louis: CV Mosby; 1989. pp. 115-6.
89. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, et al. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(3):223–225
90. Iannetti L, Tortorella P, D'Ambrosio E et al. Epiretinal Membranes in Patients with Uveitis: Morphological and Functional Analysis with Spectral Domain Optical Coherence Tomography. Hindawi Publishing Corporation, BioMed Research International, Volume 2013, Article ID 284821
91. Intraocular Inflammation and Uveitis. 2013-2014 Basic and Clinical Science Course. AAO
92. Islam SM, Tabbara KF. Causes of uveitis at The Eye Center in Saudi Arabia: A retrospective review. *Ophthal Epidemiol* 2002;9:239-49.
93. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:492-513.
94. James DG, Friedmann AI, Graham E. Uveitis; A series of 368 patients. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1976;6:108-12.
95. Janeway Jr C.A., Travers P., Walport M., Schlomcdhik M.J.: *Immunobiology.* 6th ed. New York, Garland Science Publishing, 2005.
96. Jennings T, Rusin MM, Tessier HH, et al. Posterior sub-Tenon's injections of corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema. *Jpn J Ophthalmol.* 1988;32:385-91.
97. Jha P., Sohn J.H., Xu Q., et al: The complement system plays a critical role in the development of experimental autoimmune anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47:1030-1038.

98. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Foster CS. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010 Mar;117(3):576-84
99. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med*. 1989;321:1725-38.
100. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006;113(5):860–864. e2.
101. Kamei RR, Arantes TE, Garcia CR, Muccioli C. Twenty-five gauge vitrectomy in uveitis. *Arq Bras Oftalmol*. 2012 Mar-Apr;75(2):107-10.
102. Kapur R, Birnbaum AD, Goldstein DA, Tessler HH, Shapiro MJ, Ulanski LJ, Blair MP. Treating uveitis-associated hypotony with pars plana vitrectomy and silicone oil injection. *Retina*. 2010 Jan;30(1):140-5.
103. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:108-33.
104. Kotake S, Furudate N, Sasamoto Y, Yoshikawa K, Goda C, Matsuda H. Characteristics of endogenous uveitis in Hokkaido, Japan. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:599-603.
105. Kronenberg M.: Toward an understanding of NKT cell biology: progress and paradoxes. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:877-900.
106. Kurz PA, Suhler EB, Choi D, Rosenbaum JT. Rituximab for treatment of ocular inflammatory disease: a series of four cases. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(4):546–548.
107. Lafranco Dafflon M, Tran VT, Guex-Crosier Y, et al. Posterior sub-Tenon's steroid injections for the treatment of posterior ocular inflammation: indications, efficacy and side effects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237(4):289-95.
108. Leibowitz HM, Kupferman A. Periocular injection of corticosteroids. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:311-4.
109. Lightman S, Taylor S. When to Use Periocular and Intraocular Corticosteroid Injections in Uveitis.
110. Lin P, Loh A, Margolis T et al. Cigarette Smoking as a Risk Factor for Uveitis. *Ophthalmology* 2010;117:585–590.
111. Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(5):533–536.

- 112.Li Z., Lim W.K., Mahesh S.P., Liu B., Nussenblatt R.B.: Cutting edge: in vivo blockade of human IL-2 receptor induces expansion of CD56(bright) regulatory NK cells in patients with active uveitis. *J Immunol* 2005; 174:5187-5191.
- 113.Llorenç V, Keller J, Pelegrín L, Adán A. Pars plana vitrectomy for vitreo-retinal complications of birdshot chorioretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Oct;19(5):346-52. doi: 10.3109/09273948.2011.590265. Epub 2011 Aug 8.
- 114.MacKenzie W. A Practical Treatise on the Diseases of the Eye. London: Longman
- 115.Martenet AC. Immunosuppressive therapy of uveitis: mid and long-term follow up after classical cytostatic treatment. In: Usui M, Ohno S, Aoki K (Eds). *Ocular Immunology Today*. New York: Excerpta Medica; 1990. pp. 443-6.
- 116.McKenzie B.S., Kastelein R.A., Cua D.J.: Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; 27:17-23.
- 117.Magone M.T., Chan C.C., Rizzo L.V., et al: A novel murine model of allergic conjunctivitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 87:75-84.
- 118.Margolis R, Brasil OF, Lowder CY, Singh RP, Kaiser PK, Smith SD, Perez VL, Sonnie C, Sears JE. Vitrectomy for the diagnosis and management of uveitis of unknown cause. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1893-7. Epub 2007 May 23.
- 119.Masli S, Turpie B, Hecker KH, Streilein JW. Expression of thrombospondin in TGFbeta-treated APCs and its relevance to their immune deviation-promoting properties. *J Immunol*. 2002;168:2264–2273.
- 120.Masli S, Vega JL. Ocular immune privilege sites. *Methods Mol Biol*. 2011;677:449-58
- 121.McCannel CA, Holland GN, Helm CJ, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:35-46.
- 122.Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 29(1):58-69, 1948.
- 123.Merrill PT, Kim J, Cox TA, et al. Uveitis in the southeastern United States. *Curr Eye Res*. 1997;9:865-74.
- 124.Mesquida M, Victoria Hernandez M, Llorenç V, et al. Behcet disease- associated uveitis successfully treated with golimumab. *Ocul Immunol Inflamm* . 2013;21(2):160–162.
- 125.Mili-Boussen I, Letaief I, Zbiba W, et al. Retinal vasculitis. Epidemiological, clinical and

etiological features. *J Fr Ophtalmol*. 2010;33:529-37.

126.Mitkova-Hristova Vt, Konareva-Kostianeva MI. Macular edema in uveitis. *Folia Med*, 2012 Jul-Sep, 54, pp-14-21.

127.Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Golimumab treatment for complicated uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):320–321.

128.Mo JS, Streilein JW. Immune privilege persists in eyes with extreme inflammation induced by intravitreal LPS. *Eur J Immunol* 31(12):3806-3815, 2001.

129.Mochizuki M., Kuwabara T., Chan C.C., et al: An association between susceptibility to experimental autoimmune uveitis and choroidal mast cell numbers. *J Immunol* 1984; 133:1699-1701.

130.Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Mar;33:10-27

131.Molina-Prat N, Adán AM, Mesquida M, Pelegrini L, Rey A, Alvarez G. Vitrectomy surgery for the treatment of the vitreo-retinal complications of the pars planitis. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010 Oct;85(10):333-6.

132.Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behcet's disease. *Eye (Lond)* . 2007;21(6): 824–825

133.Nagpal A, Leigh JF, Acharya NR. Epidemiology of uveitis in children. *Int Ophthalmol Clin*. 2008;48(3): 1- 7.

134.Nalcacioglu-Yuksekkaya P, Ozdal PC, Yazici A. Clinical and Demographic Characteristics of Patients with Uveitis Starting Later in Life. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014 Aug 1:1-7.

135. Nash RA, Hutton GJ, Racke MK et al.Treatment of severe relapsin-remitting multiple sclerosis with high-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation: 2-year follow-up results of the HALT MS Clinical Trial. American Society of Hematology Annual Meeting, Atlanta, GA, December 8-11,2012.

136.Netland PA, Denton NC, authors. Uveitic glaucoma. *Contemp Ophthalmol*. 2006;5:1–6

137.Newell FW, Krill AE. Treatment of uveitis with azathioprine (Imuran). *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1967;87:499-511.

138.Nicholson BP, Zhou M, Rostamizadeh M, Mehta P, Agrón E, Wong W, Wiley H, Nussenblatt R, Sen HN. Epidemiology of Epiretinal Membrane in a Large Cohort of Patients with Uveitis. *Ophthalmology*. 2014 Jul 23. pii: S0161-6420(14)00528-4. doi: 10.1016/j.opthta.2014.06.015.

139. Niederhorn JY. See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege. *Nat Immunol* 7(4):354-359, 2006.
140. Nussenblatt RB. The expanding use of immunosuppression in the treatment of noninfectious ocular disease. *J Autoimmun.* 1992;5:247-57.
141. Nussenblatt R.B.: The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 1990; 14:303-308.
142. Nussenblatt RB, Mittal KK, Ryan S, et al. Birdshot retinochoroidopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:147.
143. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol.* 1986;31:159-69.
144. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Effectiveness of cyclosporine therapy for Behcet's disease. *Arthritis Rheum.* 1985;28:671-9.
145. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:38-146
146. Nussenblatt RB, Whitcup SC. Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice. Philadelphia: Elsevier; 2010.
147. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol.* 2004;31(7):1362-1368.
148. Olsen EA. The pharmacology of methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:306-17.
149. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Yavuz S. Rituximab for remission induction in a patient with relapsing necrotizing scleritis associated with limited Wegener's granulomatosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008;16(5):230-232.
150. Ozdal PC, Vianna RN, Deschênes J. Ahmed valve implantation in glaucoma secondary to chronic uveitis. *Eye (Lond).* 2006 Feb;20(2):178-83.
151. Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC. Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med.* 1984;77:652-6.
152. Pålsson S, Nyström A, Sjödell L, Jakobsson G, Byhr E, Andersson Grönlund M, Zetterberg M. Combined Phacoemulsification, Primary Intraocular Lens Implantation, and Pars Plana

Vitreotomy in Children with Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014 Feb 24.

153.Paovic J, Paovic P, Vukosavljevic M. Clinical and immunological features of retinal vasculitis in systemic diseases. *Vojnosanit Pregl*. 2009;66:961-5.

154.Papadopoulou DN, Petropoulos IK, Mangioris G, Pharmakakis NM, Pournaras CJ. Pars plana vitrectomy in the treatment of severe complicated toxoplasmic retinochoroiditis. *Eur J Ophthalmol*. 2011 Jan-Feb;21(1):83-8.

155.Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang T, Pujari S, JAMES T. Rosenbaum J, Thorne JE, Foster CS, Jabs D, Levy-Clarke G, Nussenblatt R, Suhler E. Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol* 2009;148:500 –509.

156.Pasadhika, Rosenbaum. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis *Biologics: Targets and Therapy* 2014;8 67–81

157.Pavan-Langston D, Dunkel EC. *Handbook of Ocular Drug Therapy and Ocular Side Effects of Systemic Drugs*. Boston: Little Brown; 1991. pp. 203-13.

158.Pavesio C, Zierhut M, Bairi K, et al. Fluocinolone Acetonide Study Group. Evaluation of an intravitreal fluocinolone acetonide implant versus standard systemic therapy in noninfectious posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2010;117(3):567-75.

159.Pion B, Valyi ZS, Janssens X, Koch P, Libert J, Caspers L, Willermann F. Vitrectomy in uveitis patients. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2013;(322):55-61.

160.Prete M, Guerriero S, Dammacco R. Autoimmune uveitis: a retrospective analysis of 104 patients from a tertiary reference center. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014 Jul 24;4:17.

161.Priem HA, De Rouck A, De Laey JJ, et al. Electrophysiologic studies in birdshot chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:430-6.

162.Pritchard C, Nadarajah K. Tumour necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(3):318–320.

163.Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, Gangaputra S, Daniel E, Suhler EB, Thorne JE, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Foster CS. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):356-65.

164.Quinones K, Choi J, Yilmaz T, Kafkala Chr, Letko E, Foster CS. Pars Plana Vitrectomy versus Immunomodulatory Therapy for Intermediate Uveitis: A Prospective, Randomized Pilot Study. *Ocular Immunology & Inflammation*, 18(5), 411–417, 2010

- 165.Rajaraman RT, Kimura Y, Li S, Haines K, Chu DS. Retrospective case review of pediatric patients with uveitis treated with infliximab. *Ophthalmology*. 2006;113(2):308–314
- 166.Rao NA, Forster DJ. Basic principles. In: Podos SM, Yanoff M (Eds). *The Uvea, Uveitis and Intraocular Neoplasms*, volume 2. New York: Gower Medical Publications; 1992. pp. 1-17.
- 167.Rapini RP, Jordan RE, Wolverson SE. Cytotoxic agents. In: Wolverson SE, Wilkins JK (Eds). *Systemic Drugs for Skin Diseases*. Philadelphia: WB Saunders; 1991. pp. 125-51.
- 168.Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55(3): 173- 183.
- 169.Raviola G. The structural basis of the blood ocular barriers. *Exp Eye Res Suppl*. 1977;27:27-63.
- 170.Reeves SW, Sloan FA, Lee PP, et al. Uveitis in the elderly. *Ophthalmology*. 2006;113:302-7. Reinherz EL, Schlossman SF. The differentiation and function of human T lymphocytes. *Cell*. 1980;19:821-7.
- 171.Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat. Immunol*. 2010;11:785-97.
- 172.Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D’Amico DJ, *et al*. Referral pattern of uveitis in tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996;114:593-9.
- 173.Ronday M. Uveitis in Africa, with Emphasis on Toxoplasmosis. Amsterdam: Netherlands Ophthalmic Research Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Dept. of Ophthalmology; 1996.
- 174.Ronday MJH, Stilma JS, Rothova A. Blindness from uveitis in a hospital population in Sierra Leone. *Br J Ophthalmol*. 1994;9:690-3.
- 175.Rothova A, author. Corticosteroids in uveitis. *Ophthalmol Clin North Am*. 2002;15:389–94.
- 176.Rothova A. Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*, 2007, vol.18, pp-487-492.
- 177.Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al. Uveitis and systemic diseases. *Br J Ophthalmol*. 1992;70:137-41.
- 178.Rubin B, Palestine AG. Complications of corticosteroids and immunosuppressive drugs. *Int Ophthalmol Clin*. 1989;29:159-71.
- 179.Rucker C. Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1944;19:176-8.

- 180.Ryu YH, Kim JC. Expression of indoleamine 2,3- dioxygenase in human corneal cells as a local immunosuppressive factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4148–4152.
- 181.Sadreddini S, Noshad H, Molaefard M, Noshad R. Treatment of retinal vasculitis in Behcet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol*. 2008;18(3):306–308
- 182.Sallam A, Sheth HG, Habet-Wilner Z, et al. Outcome of raised intraocular pressure in uveitic eyes with and without a corticosteroid-induced hypertensive response. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(2):207-13.
- 183.Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:982-9.
- 184.Scarpa A. *Practical Observations on the Principal Diseases of the Eyes*. London: Strand; 1806. pp. 292-321.
- 185.Sengun A, Karadag R, Karakurt A, Saricaoglu MS, Abdik O, Hasiripi H. Causes of uveitis in arefe rral hospital in Ankara, Turkey. *OculImmunInflamm*. 2005;13(1):45- 50.
- 186.Schopf L., Luccioli S., Bundoc V., et al: Differential modulation of allergic eye disease by chronic and acute ascaris infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:2772-2780
- 187.Scholl HP, Zrenner E. Electrophysiology in the investigation of acquired retinal disorders. *Surv Ophthalmol*. 2000;45:29-47.
- 188.Schuetz E., Thanos S.: Microglia-targeted pharmacotherapy in retinal neurodegenerative diseases. *Curr Drug Targets* 2004; 5:619-627.
- 189.Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* . 2001;358(9278):295–296.
- 190.Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* . 2004;140(5):404–406
- 191.Shah SS, Lowder CY, Schmidt MA, et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology*. 1992;99:1419-23.
- 192.Sheybani A., Harocopos GJ, Rao PK, “Immunohistochemical study of epiretinal membranes in patients with uveitis,” *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, vol. 2, pp. 243–248, 2012.
- 193.Silverstein A. Changing trends in the etiological diagnosis of uveitis. *Documenta*

Ophthalmologic. 1997;94:25-37.

194.Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-alpha therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11(1):16

195.Singh R, Gupta V, Gupta A. Patterns of uveitis in a referral eye clinic in north India. *Indian I Ophthalmol*. 2004;52(2), 121- 125.

196.Smit RLMJ, Baarsman GS, DeVries J. Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital. *Int Ophthalmol*. 1993;17:71-5.

197.Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2009;1 16(8),1544- 155 1.

198.Snell R. *Clinical Anatomy*. Lippincott Williams and Wilkins; 7th Revised edition edition.

199.Sobrin L, Kump LI, Foster CS. Intravitreal clindamycin for toxoplasmic retinochoroiditis. *Retina*. 2007 Sep;27(7):952-7.

200.Sonam A.B, Kumar V, Raina U, Ghosh B et al. Inflammatory glaucoma. *Oman J Ophthalmol*. 4(1): 3-9.2011

201.Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3)509- 516.

201.Stavrou P, Murray PI. Long-term follow-up of trabeculectomy without antimetabolites in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1999 Oct;128(4):434-9.

202.Streilein JW. Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2003;74:179–185.

203.Suelves A., Arcinue C, González-Martín J. et al. Analysis of a Novel Protocol of Pulsed Intravenous Cyclophosphamide for Recalcitrant or Severe Ocular Inflammatory Disease. *Ophthalmology* 2013;120:1201-1209

204.Sugita S, Horie S, Nakamura O, et al. Acquisition of T regulatory function in cathepsin L-inhibited T cells by eye-derived CTLA-2alpha during inflammatory conditions. *J Immunol*. 2009;183:5013–5022.

205.Sugita S, Horie S, Nakamura O, et al. Retinal pigment epithelium-derived CTLA-2alpha

- induces TGFbeta-producing T regulatory cells. *J Immunol.* 2008;181:7525–7536.
- 206.Sugita S, Usui Y, Horie S, et al. T-cell suppression by programmed cell death ligand 1 on retinal pigment epithelium during inflammatory conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:2862–2870.
- 207.Suhler EB, Lloyd MJ, Choi D, et al. Incidence and prevalence of uveitis in Veterans Affairs Medical Centers of the Pacific Northwest. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(6):890-6.e8.
- 208.Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):903–912.
- 209.Sun B., Sun S.H., Chan C.C., et al: Autoimmunity to a pathogenic retinal antigen begins as a balanced cytokine response that polarizes towards type 1 in a disease-susceptible and towards type 2 in a disease-resistant genotype. *Int Immunol* 1999; 11:1307-1312.
- 210.Suttorp MSA, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:844-8.
- 211.Svozilkova P, Heissigerova J, Brichova M, Kalvodova B, Dvorak J, Rihova E. The role of pars plana vitrectomy in the diagnosis and treatment of uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2011 Jan-Feb;21(1):89-97.
- 212.Tan EM. Autoantibodies in pathology and cell biology. *Cell.* 1991;67:841-2.
- 213.Tao Y, Jonas JB. Intravitreal triamcinolone. *Ophthalmologica.* 2011;225:1-20.
- 214.Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW. Identification of alpha-melanocyte stimulating hormone as a potential immunosuppressive factor in aqueous humor. *Curr Eye Res.* 1992;11:1199–1206.
- 215.Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW. Immunoreactive vasoactive intestinal peptide contributes to the immunosuppressive activity of normal aqueous humor. *J Immunol.* 1994;153:1080–1086.
- 216.Taylor AW, Kaplan HJ. Ocular immune privilege in the year 2010: ocular immune privilege and uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18:488–492.
- 217.Taylor AW, Yee DG. Somatostatin is an immunosuppressive factor in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2644–2649.
- 218.Taylor AW, Yee DG, Streilein JW. Suppression of nitric oxide generated by inflammatory macrophages by calcitonin gene-related peptide in aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*

1998;39:1372–1378.

219. Tessler HH. Classification and symptoms and signs of uveitis. In: Duane TD, Jeager EA (Eds). *Clinical Ophthalmology*, Revised edition, Volume 4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998. pp. 1-9.
220. Thean LH, Thompson J, Rosenthal AR. A uveitis register at the Leicester Royal Infirmary. *Ophthalmic Epidemiology*. 1996;3(3): 151-8.
221. Thorne J, Ebenezer D, Jabs D et al. Smoking as a risk factor for cystoid macular edema complicating intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2008 May ; 145(5): 841–846. doi:10.1016/j.ajo.2007.12.032.
222. Topol EJ. Arthritis medicines and cardiovascular events- "house of coxibs." *JAMA*. 2005;293: 366- 368.
223. Towler HM, McCluskey P, Shaer B, Lightman S. Long-term follow-up of trabeculectomy with intraoperative 5-fluorouracil for uveitis-related glaucoma. *Ophthalmology*. 2000 Oct;107(10):1822-8.
224. Tranos P, Scott R, Zambarakji H, Ayliffe W, Pavesio C, Charteris DG. The effect of pars plana vitrectomy on cystoid macular oedema associated with chronic uveitis: a randomised, controlled pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2006 Sep;90(9):1107-10.
225. Turno-Krecicka A, Misiuk-Hojlo M, Grzybowski A, Oficjalska-Mhynczak J, Jakubowska-Kopacz M, Jurowska-Liput J. Early vitrectomy and diagnostic testing in severe infectious posterior uveitis and endophthalmitis. *Med Sci Monit*. 2010 Jun;16(6):CR296-300.
226. Tynjala P, Kotaniemi K, Lindahl P, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)* . 2008;47(3):339–344.
227. Tynjala P, Lindahl P, Honkanen V, Lahdenne P, Kotaniemi K. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* . 2007;66(4): 548–550
228. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol*. 1986;31:102-10.
229. Usui Y, Okunuki Y, Hattori T, et al. Functional expression of B7H1 on retinal pigment epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2008;86:52–59.
230. van Kooij B, Fijnheer R, Roest M, Rothova A. Trace microalbuminuria in inflammatory cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):1010-5.
231. Vasan, RS; Beiser, A; Seshadri, S; Larson, MG; Kannel, WB; D'Agostino, RB; Levy, D (2002-02-27). "Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and

- men: The Framingham Heart Study". *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 287 (8): 1003–10. doi:10.1001/jama.287.8.1003
232. Vassileva P, Dimova PL, Parvova T, et al. Prevalence of uveitis in the Sofia district. Proceedings of the Third International Symposium on Uveitis, Brussels, Belgium, May 24-27, 1992
233. Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr*. 2006;149(4):572–575
234. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology*. 1994;101:782-831.
235. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol C/in*. 2005;45(2), 1- 13.
236. Wakefield D, McCluskey P. Cyclosporine: a therapy in inflammatory eye disease. *J Ocul Pharmacol*. 1991;7:221-6.
237. Weiner A, BenEzra D. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:151-8.
238. Wilbanks GA, Streilein JW. Distinctive humoral immune responses following anterior chamber and intravenous administration of soluble antigen: evidence for active suppression of IgG2-secreting B lymphocytes. *Immunology*. 1990;71:566–572.
239. Wildner G, Diedrichs-Mohring M. Autoimmune uveitis and antigenic mimicry of environmental antigens. *Autoimmun Rev* 3(5):383-387, 2004.
240. William M, Faez S, Papaliadis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* . 2012;2(4):231–233.
241. Williams textbook of endocrinology. (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. pp. 1371–1435.
242. Weiner A, BenEzra D. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:151-8.
243. Whitcup S.M., Chan C.C., Li Q., Nussenblatt R.B.: Expression of cell adhesion molecules in posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:662-666.
244. Wong VG. Methotrexate treatment of uveal disease. *Am J Med Sci*. 1966;251:239-41.
245. Yang P, Zhang Z, Zhou H, et al. Clinical patterns and characteristics of uveitis in a tertiary

center for uveitis in China. *Curr Eye Res.* 2005;30(II):943 – 948.

246. Yanoff M, Duker J. *Ophthalmology*, Third Edition: Expert Consult: Online and Print. Year: 2008.

247. Zamiri P, Masli S, Kitaichi N, Taylor AW, Streilein JW. Thrombospondin plays a vital role in the immune privilege of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:908–919.

248. Zen M, Canova M, Campana C, et al. The Kaleidoscope of glucocorticoid effects on the immune system. *Autoimmune Rev.* 2011;10(6):305-10.

249. Zhou R, Horai R, Silver PB, Mattapallil MJ, Zarate-Blades CR, Chong WP, Chen J, Rigden RC, Villasmil R, Caspi RR. The living eye “disarms” uncommitted autoreactive T cells by converting them to Foxp3(+) regulatory cells following local antigen recognition. *J Immunol* 188(4):1742-1750, 2012.

250. Zierhut M. *Uveitis Vol 1. Differential Diagnosis; Vol 2. Therapy.* Buren, Netherlands: Aeolus Press, 1996.