



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-Р ГЕОРГИ ТОМОВ МАРКОВ

**ИДИОПАТИЧЕН ПАНУВЕИТ – ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ
ВЪЗМОЖНОСТИ**

АВТОРЕФЕРАТ

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

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

АКАД. ПРОФ. ПЕТЯ ИВАНОВА 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

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
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
ОЗМППЕ	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
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 неоваскуларизация
ХХ	Хиперхолестеролемия
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс

Англоезични съкращения:

ACE	Ангиотензин-конвертиращ ензим
ANA	Антинуклеарни антителна
ANCA	Антинейтрофилно цитоплазматични антителна
CCP	Cyclic citrulinated polypeptide
CMV	Цитомегаловирус
CRP	С-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

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.

Съдържание

1. ВЪВЕДЕНИЕ	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	8
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	9
4. РЕЗУЛТАТИ	16
5. ДИСКУСИЯ...	38
6. ИЗВОДИ	56
7. ПРИНОСИ.....	57
8. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И УЧАСТИЯТА В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	58

1. Въведение

Увеитите представляват хетерогенна група възпалителни заболявания на увеалния тракт. Засягат хора от всички възрасти и географски области и са сред водещите причини за слепота.

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.

В резултат на 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.

Диагностиката на увеитите е комплексна и интердисциплинарна. 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. В подобна ситуация се въвежда терминът идиопатичен увеит.

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 имunosупресивни средства, моноклонални антитела), хирургични методи като парс плана витректомия (диагностична, терапевтична) или комбинация от гореизброените.

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.

2. 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 на 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 на 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.

3. Материали и методи

3.1. Материали

Проведе се ретроспективно проучване върху 133 пациенти с идиопатичен пануеит на "The Massachusetts Eye Research and Surgery Institution" в Кембридж, Бостън, САЩ. Ретроспективният период беше от месец юни 2005 г. до юни 2013 г.. Периодът на проследяване варираше от 6 до 96 месеца.

Дефинирахме една основна група пациенти, състояща се от 133 болни с идиопатичен пануеит. Допълнително се оформиха подгрупи по раса, пол, възраст, рискови фактори (тютюнопушене, прием на 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, субективни очни оплаквания, офталмологични заболявания/състояния с обозначаване на засегнатото око/очи, извъночни/системни заболявания, очни хирургични интервенции, зрителна острота при първия и последния преглед, 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 пануеит, 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.

3.3. Изключващи критерии

Изключващите 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.

3.4. Дефиниции и основни понятия

3.4.1 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.

3.4.2 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).

3.4.3 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.

3.4.4 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.

3.5. Диагностика

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

3.5.1. 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.

3.5.2. Специализирани образни изследвания

Специализираните образни изследвания включваха рентгенография (кости и стави, гръден кош-сърце), КАТ (гръден кош, орбити, главен мозък,+/- контраст) и ЯМР (орбита, главен мозък, +/- контраст). За целите на диагностиката и проследяването се ИГА и ФА, както и ОСТ и КП.

3.5.3. Специализирани серологични изследвания

С оглед етиологично уточняване на увеита се извършиха множество изследвания за изключване на инфекциозни и неинфекциозни фактори при всички пациенти [Таблица 1].

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

3.5.4. Въпросник за увеити

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

3.6. Терапевтични методи

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

Таблица 1. Проведени етиологични изследвания

Инфекциозни фактори	Неинфекциозни фактори
Херпетични вируси (HSV, VZV, EBV, CMV)	ANA
	Комплемент С3С
	Комплемент С4С
HIV 1/2	Тотален комплемент
Bartonella henselae et quintana	ANCA
	MPO
Borrelia burgdorferi	PR3
	Ревматоиден фактор (IgA, IgG)
Treponema pallidum (FTA-Abs, RPR)	ССР
	Имунни комплекси С1С
Toxoplasma gondii	Имунни комплекси С3D
	Пропердин фактор Б
Toxocara canis	ssDNA IgG
	dsDNA IgG
Mycobacterium tuberculosis	SS-A
	SS-B
(Quantiferon TB Gold)	ACE
	Лизозим
	HLA I, II клас

3.6.1. Имуномодулираща терапия

Имуномодулиращата терапия в широкия смисъл на понятието представлява активното изменение на имунните процеси в даден организъм под влиянието на екзогенно, външно приложени химиотерапевтици.

Разнообразни химически вещества от медикаментозен и немедикаментозен характер могат да бъдат имуномодулатори. За целите на настоящото проучване разделихме имуномодулаторите на две големи групи – кортикостероидни и некортикостероидни.

3.6.2. 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.

3.6.3. Терапия с некортикостероидни имуномодулиращи средства

За лечението на увеити се прилагат няколко различни класа имуномодулиращи медикаменти – антимераболити, Т-клетъчни инхибитори, алкилиращи агенти и биологични средства (моноклонални антители).

3.6.3.1. Терапия с антимераболити

Антимераболитите включват препаратите азатиоприн, метотрексат и микофенолат мопетил. Азатиопринът представлява пуринов нуклеозиден аналог, който потиска ДНК репликацията и РНК транскрипцията. Беше прилаган 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 му приложение позволяват използването на по-големи дози. Паралелно се администрира и фолиева киселина от 1 mg дневно за превенция на странични ефекти. Микофенолат мопетил инхибира инозин монофосфат дехидрогеназата и репликацията на ДНК. Беше използван в дози от 500 mg до максимално 3 g дневно перорално.

3.6.3.2. Терапия с Т-клетъчни инхибитори

Циклоспоринът принадлежи към групата на т. нар. Т-клетъчни инхибитори, възпрепятстващи комуникацията между различни класове имунни Т-клетки. Освен това циклоспоринът понижава транскрипцията на гена за интерлевкин-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 се приложи в доза от 2 mg дневно перорално.

3.6.3.3. Терапия с алкилиращи агенти

Алкилиращите агенти, които изследвахме, включват циклофосфамид и хлорамбуцил. Циклофосфамидът е имуносупресор, 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. Той беше използван в перорална доза от 0.1-0.2 mg/kg дневно.

3.6.3.4. 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.

3.6.4 Комбинирана терапия от кортикостероидни и некортикостероидни имуномодулатори

В нашата група при пациентите на топикални КС (преднизолон ацетат 1% или дифлупреднат 0.05% от 1 до 3 капки дневно) бяха използвани 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.

3.6.4. 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 опакитати, епиретинални мембрани, тракционен макулен оток, отлепване на ретината и интравитреални инжекции на медикаменти. При нашите пациенти се проведоха интравитреални апликации на медикаменти (anti-VEGF, кортикостероиди), 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.

3.7. 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 $\alpha=0.05$.

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

4. 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 2].

Таблица 2. 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 3. Възрастово-полово разпределение

Пол	Брой	Възраст	
		Mean	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 раса.

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 с възраст под 21 години – 21 (15.79%), и над 60 години – 20 (15.04%) [Таблица 4].

Таблица 4. 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

4.2. Системни заболявания при пациентите с панувеит

Установихме следните съпътстващи системни заболявания и състояния [Таблица 5]:

Таблица 5. 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 Хипотиреоидизъм Рак на гърдата Рак на простатата

Между изброените заболявания най-чести бяха АХ, ЗД и ХХ.

4.2.1. Артериална хипертония

АХ се установи при 17 от 133 болни (12.78%), като 116 (87.22%) нямаха патологични колебания на артериалното налягане [Таблица 6].

Таблица 6. Артериална хипертония

АХ	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%. Освен това се установи 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. Всички изследвани пациенти с АХ бяха от бяла-европеидна раса. Нямахме асоциации между терапията и развитието на АХ.

4.2.2. Захарен диабет

Захарен диабет се установи при 11 (8.27%) от 133 болни [Таблица 7].

Таблица 7. 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%), както и при пациентите от женски пол – 10 (90.91%). Десет (90.91%) от пациентите със ЗД бяха от бяла-европеоидна раса и 1 (9.09%) от негроидна. Нямаше асоциации между терапията и развитието на ЗД.

4.2.3. Хиперхолестеролемия

Хиперхолестеролемия се установи при 9 (6.77%) от 133 болни [Таблица 8].

Таблица 8. Хиперхолестеролемия

XX	Честота	Процент
Без	124	93.23
Със	9	6.77

При изследване на връзката между XX и възрастовите групи се установи статистически значима зависимост ($p=0.019$). 20% от пациентите над 60 години имаха XX. Хиперхолестеролемия беше диагностицирана при 8 жени и 1 мъж. Всички пациенти бяха от бяла-европеоидна раса .

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%). Не се обективизираха статистически зависимости при $p=0.05$.

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 комбинираните 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, неасоцирана 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 европеоидна 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 9].

Таблица 9. 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 10].

Таблица 10. 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. Установи се статистическа значимост – $p=0.024$, между двустранното засягане и женския пол. Двустранният панувеит преобладаваше при болните от всички проучвани раси.

4.4.2. Очна хипертензия

Вторична очна хипертензия беше диагностицирана при общо 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 11].

ОХ беше по-честа във възрастовите групи 41-60 години – 12 болни (42.86%) и 21-40 години – 7 пациенти (25%). Деветнадесет болни (67.86%) бяха от женски пол, а 9 (32.14%) – от мъжки. 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 11. Вторична очна хипертензия

Очна хипертензия	Честота	Процент
Без	105	78.95
Едностранны	8	6.02
Двустранни	20	15.04

Имаше статистическа зависимост с приложението на ИМТ, но не и от КС или активността на увеита.

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 12].

Таблица 12. Увеитна глаукома

Вторична глаукома	Честота	Процент
Без вторична глаукома	98	73.68
Едностранны	11	8.27
Двустранни	24	18.05

Глаукомата също беше по-честа във възрастовата група 41-60 години – 21 болни. Двадесет и четири болни (68.54%) бяха от женски пол, а 11 (31.43%) – от мъжки. При изследване на връзката между расовата принадлежност и развитието на глаукома се установи статистически значима зависимост ($p=0.009$) за пациентите от негроидна раса.

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

От пациентите на ИМТ 12 (21.81%) имаха данни за вторична увеитна глаукома, докато от пациентите на КС терапия - 12 (35.29%) – 3 (20%) от лекуваните с топикални препарати и 9 (50%) от пациентите с интравитреален КС. 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.

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 увеитна 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.

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 болни (9.02%) се наблюдаваше едностранно засягане, а при 56 (42.11%) – двустранно [Таблица 13].

Таблица 13. Увеитен макулен оток

Макулен оток	Честота	Процент
Без	65	48.87
Едностранен	12	9.02
Двустранен	56	42.11

МО беше най-често диагностициран във възрастовата група 41-60 години – 29 болни (42.65%). Четиридесет и четири (66.67%) болни бяха от женски пол, а 24 (33.33%) – от мъжки.

От пациентите на ИМТ 27 (49.09%) имаха данни за МО, от болните на КС терапия 17 (50%) и от пациентите на КС и ИМТ комбинирана терапия 16 (66.67%). От пациентите с МО 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.

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 14].

Таблица 14. Епиретинална мембрана

ЕРМ	Честота	Процент
Без	114	85.71
Едностранна	4	3.01
Двустранна	15	11.28

ЕРМ се наблюдаваше най-често във възрастовата група 41-60 години – при 8 болни (42.10%). Дванадесет (63.16%) болни бяха от женски пол, а 7 (36.84%) – от мъжки.

От пациентите на ИМТ 9 (16.37%) имаха данни за ЕРМ, от тези на КС терапия - 6 (17.65%) и от пациентите на КС и ИМТ комбинирана терапия - 3 (12.5%).

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

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 15].

Таблица 15. Катаракта при пациенти с пануеит

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 двустранност на катарактата – $p=0.009$. Седемдесет и четири болни бяха от женски пол, а 31 - от мъжки. От пациентите на ИМТ 42 (76.36%) имаха данни за катаракта. От болните на КС 27 (79.41%) имаха 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 – $p=0.001$. От лекуваните с КС и ИМТ комбинирана терапия 19 (79.17%) имаха данни за катаракта. От разгледаните пациенти 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.

4.4.7. Ретинален васкулит

Изразен ретинален васкулит беше наблюдаван при 31 (23.31%) от 133 пациенти. При представянето в клиниката такъв беше установен при 21 болни (67.74%), а при 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 16].

Таблица 16. Ретинален васкулит

Ретинален васкулит	Честота	Процент
Без	102	76.69

Ретинален васкулит	Честота	Процент
Едностраниен	1	0.75
Двустраниен	30	22.56

Ретиналният васкулит беше най-често диагностициран във възрастовата група 41-60 години – при 12 болни (38.71%). Двадесет и трима (17.29%) болни бяха от женски пол, а 8 (6.02%) – от мъжки. При европеидната раса васкулит се диагностицира при 23 пациенти (17.29%). Двустранно засягане имаше при 22 болни, а едностранно – при 1.

От пациентите на ИМТ 16 (29.09%) имаха ретинален васкулит., от болните на КС - 2 (5.88%), а от тези на КС и ИМТ - 4 (16.67%).

Седем болни (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.

4.4.8. Отлепване на ретината

ОР беше наблюдавано при 9 (6.77%) болни с панувеит [Таблица 17]. Едностранно засягане се наблюдаваше във всички описани случаи.

Таблица 17. Отлепване на ретината

Отлепване на ретината	Честота	Процент
Без	124	93.23
Със	9	6.77

От пациентите на ИМТ 3 (5.45%) имаха отлепване на ретината. От болните на КС лечение 2 (5.88%) имаха ОР –1 от лекуваните с топикални препарати и 1 пациент - с интравитреален КС. 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 – $p=0.001$.

Двама болни (22.22%) имаха данни за активен увеит и 7 (77.78%) – за медикаментозен контрол.

4.4.9. Други очни усложнения

При 3 пациенти (2.2%) от европеидна раса описахме оптичен неврит – 1 жена и 2 мъже, като в един от случаите невритът беше двустранен. При 3 болни (2.2%) от бялата раса – две жени и мъж, наблюдавахме и бързопреходен преден склерит. Жена от европеидна 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 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 капки дневно) като монотерапия за минимум от 6 месеца бяха 34 болни (25.56%). Топикални КС се използваха при 15 пациенти (11.28%), системни – при 1 (0.75%) (20 mg преднизолон per os), 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 18].

Таблица 18. 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%) бяха на интравитреални КС и ИМТ. При 109 пациенти (81.95%) се използваха други терапевтични схеми [Таблица 19].

Пациентите на лечение с топикални КС (преднизолон ацетат 1% или дифлупреднат 0.05% от 1 до 3 капки дневно) от разглежданата група използваха следните некортикостероидни имуномодулатори – метотрексат - 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.

Таблица 19. 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

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 20].

В края на периода на проследяване за минимум 6 месеца 55 (41.35%) от 133 пациенти бяха на ИМТ. Седемдесет и осем болни (58.65%) имаха различни терапевтични схеми [Таблица 21].

Таблица 20. Некортикостероидни имуномодулатори

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

Таблица 21. Лечение с некортикостероидни имуномодулатори

ИМТ	Честота	Процент
Без	78	58.65
Със	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 22]. От изброените болни 5 (27.8%) използваха и КС.

Таблица 22. 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 23]:

Таблица 23. 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 24].

Таблица 24. 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 25]. При 4 болни (36.4%) имаше едновременно приложение на КС.

Таблица 25. 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 26]:

Таблица 26. 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 захарен диабет и артериална хипертония и 1 болен (9.09%) с хиперхолестеролемия [Таблица 27].

Таблица 27. 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 проведе терапия с циклоспорин, като в края на периода на проследяване имаше по 1 болен (33.33%) от всяка категория терапевтични резултати [Таблица 28]. Един пациент (33.33%) беше и на КС.

Таблица 28. 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 29]:

Таблица 29. 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

Монотерапия с хлорамбуцил се проведе при 3 пациенти (2.25%), а с интравенозен циклофосфамид – при 1 [Таблица 30]. 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 30. 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 31]:

Таблица 31. 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.

4.5.1.3.3 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 32]. 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 32. 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 33]:

Таблица 33. 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%)

Наблюдавахме следните очни усложнения при терапията с адалимумаб [Таблица 34]:

Таблица 34. Терапия с адалимумаб и очни усложнения

Очни усложнения	Адалимумаб (n=3 пациенти)
Вторична глаукома	0
Очна хипертензия	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%)

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 35].

Таблица 35. 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.

4.5.1.3.4. Комбинирана терапия с некортикостероидни имуномодулиращи медикаменти

4.5.1.3.4.1. 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 36]. При болните на комбинирана терапия с микофенолат мофетил и циклоспорин се установиха следните очни усложнения [Таблица 37]:

Таблица 36. 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%)

Таблица 37. 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 ЗД [Таблица 38].

Таблица 38. Системни заболявания

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

4.5.1.3.4.2. 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 39].

Таблица 39. 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 40]:

Таблица 40. 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.

4.5.1.3.4.3. 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 41].

При болните на гореупоменатата комбинирана терапия се установиха следните очни усложнения [Таблица 42]:

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).

Таблица 41. Комбинирана терапия с имуномодулатори

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

Таблица 42. 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

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 43]. 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 43].

Таблица 43. Хирургично лечение на катаракта

Катарактална хирургия	Честота	Процент
Без КХ	46	34.59
Еднострано заднокамерна ИОЛ	26	19.55
Двустранно заднокамерна ИОЛ	52	39.10
Преднокамерна ИОЛ	1	0.75
Афакия	8	6.02

Катаракталната хирургия беше най-честа във възрастовата група 41-60 години – 44 болни (50.57%).

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.

4.5.2.2. Парс плана витректомия

ППВ се проведе при 57 (42.86%) от 133 пациенти с идиопатичен панувеит [Таблица 44]. Операцията беше едностранна при 39 (68.42%) пациенти и двустранна – 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 44. Парс плана витректомия

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

4.5.2.3. 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).

4.5.3. Наблюдение

В края на периода на проследяване за минимум 6 месеца 17 болни (12.78%) не

приемаха медикаментозна терапия за увеити, както и не се предприехи хирургично лечение.

4.6. Активност на увеитите и терапевтично повлияване

4.6.1. Активност на възпалителния процес

В края на проучването активен увеит имаха 23 болни (17.29%), докато неактивен – 110 (82.71%) [Таблица 45].

Таблица 45. Увеитна активност

Активност	Честота	Процент
Активен увеит	22	16.54
Неактивен увеит	110	82.71
Активност в едно око	1	0.75

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%). От пациентите с активен увеит 18 (19.78%) бяха от женски пол, а 5 – от мъжки (22.73%). Активен увеит имаха 26.09% от болните на терапия с топикални КС, 28.0% 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 46].

Таблица 46. 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%). От общо 12 пациенти със спонтанна ремисия 7 бяха жени (58.33%) и 5 – мъже (41.67%). От 12 пациенти със спонтанна ремисия 8 бяха от бяла-европеоидна раса (66.67%), 2 (16.67%) - от негроидна, 1 (11.11%) - от монголоидна раса и 1 (11.11%) - латиноамериканец.

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 47] и при 3 (30%) - след проведена ППВ. Не установихме ремисия след продължителна терапия с кортикостероиди, самостоятелно или в комбинация с ИМТ.

Таблица 47. Терапевтична ремисия

Терапевтична ремисия	Честота	Процент
Да	10	7.52
Не	123	92.

От общо 10 пациенти в ремисия 9 бяха жени (90%) и 1 – мъж (10%). От 10 пациенти с медикаментозна ремисия 8 бяха от бяла-европеоидна раса (80%), 1 (10%) - от негроидна и 1 (10%) - от монголоидна. 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 при 88 болни (66.17%) се наблюдаваше неактивен увеит с помощта на непрекъснато приложение на медикаменти за повече от 6 месеца [Таблица 48].

Таблица 48. 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 год – 23 (26.14%), ≤ 20 год – 16 болни (18.18%), и ≥ 61 години – 11 болни (12.50%). От всички болни 57 (64.77%) бяха от женски пол и 31 (35.23%) - от мъжки. 70 (79.55%) бяха от бяла-европеоидна раса, 8 (9.09%) от негроидна, 8 (9.09%) - латиноамериканци, и 2 (2.27%) - от монголоидна раса.

Двадесет и седем пациенти (30.69%) бяха на терапия с КС – 11 (12.50%) с топикални, 1 (1.14%) със системни и 15 (17.05%) с интравитреални КС. От 88 пациенти с медикаментозен контрол на увеита 43 (48.86%) бяха на терапия с ИМТ. Имаше силна

статистическа зависимост между приложението на ИМТ и медикаментозния контрол – $p=0.009$. 18 болни (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. 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.

5. 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 аутоимунен.

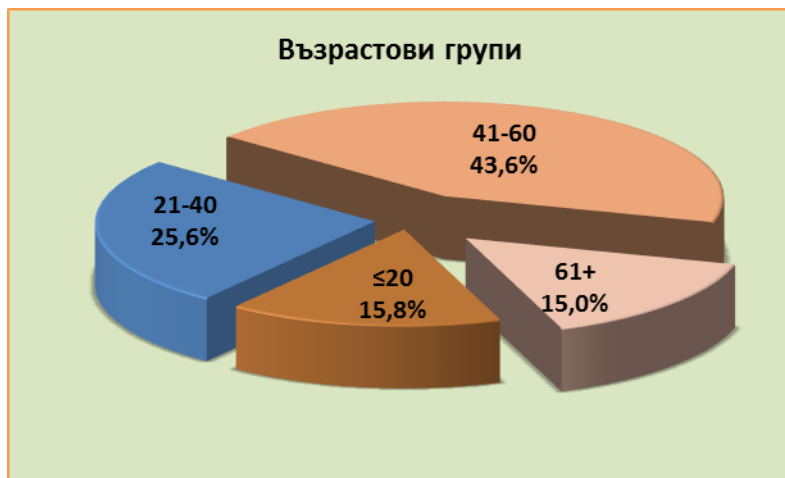
Фигура 1. Разпределение по пол.



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. 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.

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%). 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% .

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 неравномерния 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

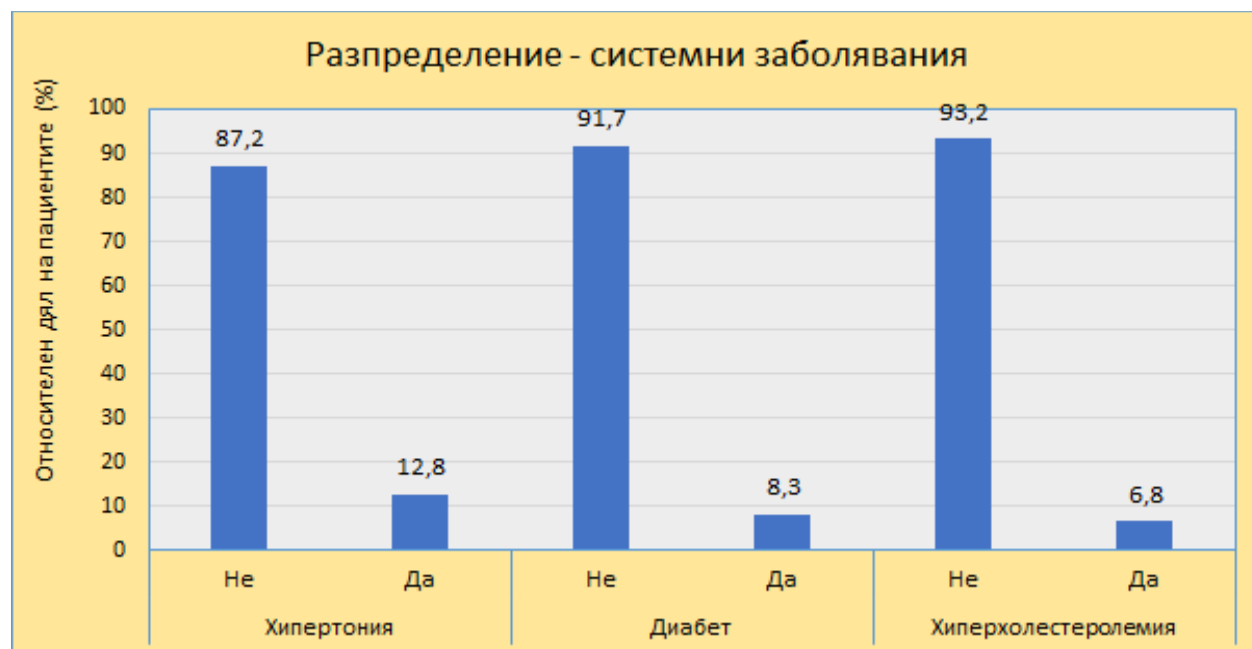


5.2 Системни заболявания

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 хипотиреозидизъм, а астма, хепатит

C, 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

АХ имаха 17 от общо 133 болни (12.78%), като при изследване на връзката между АХ и възрастовите групи се откри статистически значима зависимост - $p < 0.001$, за групата над 60 години – 35%. До 40 години практически нямаше болни. Освен това наблюдавахме зависимост и от пола ($p = 0.015$), като АХ беше най-честа при жените – 16 (17.58%) от 91 жени или 94.12% от всички пациенти с 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. При пациенти с анкилозиращ спондилит, напротив, Berg et al. откриват статистически значима зависимост между анамнезата за наличие на увеит и АХ и атеросклероза (159 болни, средна възраст 50.9 години).

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 асоциирани 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.

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 не сме наблюдавали 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. Посочените данни съвпадат с процента на ЗД тип 2 в общата популация, със или без наличието на увеит.

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. 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. 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 панувеит

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, МО в хода на панувеит, описан от други автори, където тютюнопушенето е свързано с четирикратно повишен риск за МО,

в настоящата група от пациенти нямаше статистическа значимост между тютюнопушенето и развитието на МО.

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, катаракта, отлепване на ретината, склерит, васкулит, оптичен неврит, съдови оклузии.

5.3.1 Двустранност на увеита

Двустранността на засягането по начало е по-типична за възпалителните процеси с автоимунна етиология. 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 женския 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 от заболяването.

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 със самия увеит и/или на приложеното лечение, типично асоциирана с КС. Като цяло вторичната очна хипертензия, неасоциирана с КС, е по-честа при инфекциозни, особено вирусни (херпетични), увеити.

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 болни. Деветнадесет болни бяха от женски пол, а 9 – от мъжки. При европеоидната раса очна хипертензия се установи при 23 от 105 пациенти (21.90%), при негроидната и при латиноамериканците – 2 болни, а при монголоидната раса

– 1 случай. Не се доказва зависимост между ОХ и останалите очни 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, напротив на очакванията с оглед до момента публикуваните резултати.

5.3.3 Глаукома

Вторичната глаукома е усложнение, което потенциално може да възникне по разнообразни механизми при пациентите с увеит. 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.

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 по-честа 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 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.

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 болни 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. Освен това

нямаше връзка и с увеитната активност.

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. Причината вероятно е в по-усложнения 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, 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. В настоящото проучване макулен оток беше диагностициран при 51.13% от пациентите, което надвишава обобщените 35% за различни етиологични групи панувеит. 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 се установява статистическа значимост в полза на развитието на МО при панувеит. При 12 (9.02%) от болните се наблюдаваше едностранно засягане, а при 56 (42.11%) – двустранно. Увеитният макулен оток беше най-често диагностициран във възрастовата група 41-60 години – 29 болни. Следващи по честота бяха групите 21-40 години – 19 болни, и над 60 години – 13 пациенти. Четиридесет и четири (66.67%) болни бяха от женски пол, а 24 (33.33%) – от мъжки. При европеоидната раса макулен оток се установи при 53 пациенти, при негроидната – при 8, при латиноамериканците - при 6 и при монголоидната раса – при 1 болен.

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. 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 върхи МЛИ. В условията на увеит в мембраната се откриват възпалителни клетки имунохистохимично за разлика от РПЕ в други случаи.

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. В нашето проучване не се наблюдаваше подобна зависимост с пола и хирургията. От 19 пациенти с

ЕРМ при 12 се установи и МО. Не се доказа 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 – $p=0.009$. 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 – 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, 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. 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.

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. По-често се наблюдава в условията на системно инфекциозно заболяване като ТБ или болест на Бехчет. Описва се и при МС. 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. 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 описвания до момента .

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 ретиналния 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 имуносупресори, активността и изхода на увеита.

5.3.8 Отлепване на ретината

В условията на увеит отлепване на ретината се установява по-често в ексудативна форма или регматогенно след прекарана ОРН. В изследваната група пациенти ОР беше диагностицирано при 9 болни (6.77%). Едностранно засягане се наблюдаваше във всички описани случаи. В 8 от случаите то 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 болен. 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 – лекуван 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 статистически значима зависимост между приложението на флуоцинолон ацетонид вътреочен имплант и ИМТ и отлепването на ретината – $p=0.019$. 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. 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. Освен това имаше статистически значима зависимост между приложението на флуоцинолон ацетонид вътреочен имплант и ИМТ и отлепването на ретината – $p=0.019$, 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. От тях 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 следните: метотрексат при 5 болни, микофенолат мофетил - при 4, циклоспорин – при 1, адалимумаб – при 1, инфликсимаб – в 3 случаи, 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. Nussenblat et al. установяват 35 % ефективност на комбинирана терапия от циклоспорин и КС при 56 пациенти с увеит, резистентен на монотерапия с КС. 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 – $p=0.001$. 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. 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 пемфигоид метотрексатът е показал умерена ефективност. На 12-ия месец се е установил контрол на възпалителната активност при 66% от пациентите. Общо при 43 пациенти е постигната ремисия. По отношение на медикаментозния контрол нашите пациенти показват по-добри резултати, но не без значение вероятно е и по-малкия брой изследвани пациенти. В друго проучване на Dev et al. метотрексатът е бил ефективен за постигане на възпалителен контрол при 20 очи на 11 болни със саркоидоза-асоцииран панувеит.

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 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-ия месец от периода на проследяване. Siermann et al. установяват чрез ретроспективен анализ на 106 болни, че микофенолат мофетил е ефективен имуномодулятор, неасоцииран със сериозни странични явления.

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. 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. Нямахме 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 %. В посочените случаи приемът на циклоспорин е продължил. Nussenblatt показва ефективност на циклоспорин от 46% при 56 пациенти с увеит, резистентен на КС. 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%.

Единственият пациент на циклофосфамид беше с медикаментозно контролиран увеит. И в тези случаи нямахме статистически значима зависимост при $p=0.05$ между приложението на хлорамбуцил и циклофосфамид, но най-вероятно от значение е малкият брой пациенти. Пациентът на циклофосфамид имаше АХ и ЗД. В друго проучване Pujaří 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. Поради възникването на странични ефекти, 33.5% от пациентите преустановяват терапията с медикамента. 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. 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 средният 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 преобладаваха тези без активен процес при постоянна апликация на медикамента - активен увеит имаха 3 болни (14.28%), медикаментозен контрол – 17 (80.95%), а в ремисия беше 1 болен (4.76%). Сходни с представените резултати са данните на Sfrikakis 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. В друго проучване върху 22 пациенти с увеит инфликсимабът е намалил честотата на рецидивите и нуждата от топикални КС след 12 месечна терапия. При деца с увеит (n=11) инфликсимаб е показал по-добра ефективност в сравнение с конвенционални имуномодулатори и етанерсепт.

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 ювенилен идиопатичен артрит – ЮИА, и 5 с идиопатичен увеит) е описано намаляване на възпалителната реакция в ПК при 81% от засегнатите очи. В подобно ретроспективно проучване е показана ефективност при повече от 80% от случаите по отношение на увеита и артритата. Simonini et al. констатира, че адалимумаб е по-ефективен, ако е първото приложено биологично средство при деца с ЮИА (123). Освен това Tunjala et al. установяват, че адалимумаб може да осигури контрол над възпалителния процес при 35% от техните изследвани пациенти след неуспешна терапия с инфликсимаб или етанерсепт.

Честотата на системните заболявания при терапията с инфликсимаб беше сравнително ниска – по 1 пациент със захарен диабет и хиперхолестеролемиа 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. 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. Установихме само 1 болен със ЗД.

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 адалимумаб, 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 върху 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 при $p=0.05$ с активността на увеита. Резултатите ни подкрепят напълно наличните литературни данни за добрата успеваемост на катаракталната хирургия при пациенти с увеит.

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 вътреочен 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 КМО, отлепване на ретината, хипотония и за имплантация на медикаменти.

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. В допълнение Giuliani et al. демонстрират 96% успеваемост на ППВ при деца с парс планит, панувеит и ЮИА-асоцииран

иридоциклит, в активен стадий предоперативно.

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 случая и двустранно - в 2. Всички процедури преминаха без усложнения в условията на добре контролиран възпалителен процес, което подкрепя успешните резултати и на други автори.

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 случая.

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 год.– 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 – $p < 0.001$. 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 (виж по-горе).

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 увеита без паралелно приложение на медикамент, 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 дълготрайния 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 имunosупресия (36 месеца). 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 – $p = 0.009$. Нашите резултати от лечението на

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. 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 при ниво на значимост 0.05 в полза на идиопатичния панувеит – $P=0.0049$. 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.

6. 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.

7. 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.**

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

- 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.
- 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.
- Марков Г, Василева П: "Кортикостероиди и увеити", XIV-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Боровец 2011.
- Марков Г, Кирилова Й, Василева П: Клинични случаи на Леберова херeditарна оптична невропатия, XV-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, Пловдив 2012.
- Аджиевска Е, Налджиева 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.
- Марков Г, Кирилова Й, Хергелджиева-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.
- Налджиева 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.
- 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:

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