

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Арбеньева Наталья Сергеевна

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕИНФЕКЦИОННОГО УВЕИТА,
ОСЛОЖНЕННОГО МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ**

3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Черных Валерий Вячеславович

НОВОСИБИРСК- 2021

Оглавление

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 . Распространенность увеитов, медико-социальная значимость заболевания	16
1.2. Классификация увеитов.....	17
1.3. Этиологические факторы развития увеитов.....	19
1.4. Современные представления о патогенезе увеитов.....	21
1.4.1. Роль воспаления в механизмах развития макулярного отека при увеите.....	28
1.5. Клинические аспекты увеитов.....	29
1.6. Современные методы лечения увеитов.....	32
1.6.1. Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в различных отраслях медицины.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Характеристика пациентов обследованных групп.....	40
2.2. Методы исследования.....	43
2.2.1. Офтальмологические методы исследования.....	43
2.2.2. Лабораторно-диагностические методы исследования.....	50
2.3. Лабораторные методы исследования.....	51
2.3.1. Определение концентраций интерлейкинов 4, 6, 8, 17А (ИЛ-4, 6, 8, 17А) в слезной жидкости.....	53
2.4. Статистические методы исследования.....	53
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ УВЕИТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ БАЗИСНУЮ ТЕРАПИЮ СИСТЕМНОГО РЕВМАТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	55

3.1. Ретроспективный анализ частоты развития постувеальных осложнений в зависимости от длительности течения увеита у пациентов, получавших базисную терапию системного ревматического заболевания.....	55
3.2. Ретроспективная оценка влияния наиболее распространенных схем базисной терапии на особенности течения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком.....	60
ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ МЕСТНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМ УВЕИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ, НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРО-, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ	67
4.1. Содержание ИЛ-17А, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.....	67
4.2. Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком..	71
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМ УВЕИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ	74
5.1. Схема противовоспалительной терапии.....	74
5.2. Технология приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.....	77
5.3. Методика применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки).....	79
5.3.1. Обоснование методики применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки).....	79
5.3.2. Патогенетически ориентированная технология лечения пациентов с	81

неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.....	
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМ УВЕИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ, ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО РАЗРАБОТАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ В СРАВНЕНИИ СО СХЕМОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ.....	84
6.1. Анализ показателей остроты зрения у пациентов с инфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	84
6.2. Анализ показателей ВГД у пациентов с инфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	87
6.3. Анализ клинических показателей по данным биомикроскопии у пациентов с инфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	89
6.4. Анализ изменений по данным УЗИ у пациентов с инфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, до и после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	90
6.5. Анализ морфо-функциональных изменений сетчатки по данным ОКТ-исследования и компьютерной микропериметрии у пациентов с инфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	92
6.5.1 Оценка показателей ОКТ-исследования у пациентов с инфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по	93

разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	
6.5.1.1. Оценка количественных показателей ОКТ-исследования у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	93
6.5.1.2. Оценка качественных показателей ОКТ-исследования у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	98
6.5.2. Оценка показателей компьютерной микропериметрии у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	101
6.6. Коррелятивные взаимосвязи между клиническими показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, до и после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	103
6.7. Частота развития осложнений у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в процессе лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии.....	112
6.8. Анализ частоты возникновения рецидивов у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии	112
6.9. Анализ влияния разработанной технологии лечения на выраженность местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в сравнении со схемой проти-	113

вовоспалительной терапии	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	122
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Не подлежит сомнению, что медико-социальная и экономическая значимость проблемы увеитов обусловлена достаточно широкой их распространенностью, поражением лиц молодого, трудоспособного возраста, поскольку дебют увеита в основном приходится на 30,7-45 лет (Дубинина Т.В. и соавт., 2014; Дроздова Е.А., 2016).

По данным научной литературы, заболеваемость увеитом в мире составляет 15-50 человек на 100 тыс. населения (Абсаликова Д.К. и соавт., 2012; Галстян Л.А. и соавт., 2012; Иванова Н.В. и соавт., 2014; Дубинина Т.В. и соавт., 2014; Копаенко А.И. и соавт., 2015; Меджидова С.Р., 2016; Дроздова Е.А., 2016; Часнык В.Г. и соавт., 2017; Calamia K.T. et al., 2009; Böttner K. et al., 2017). При этом, как правило, увеит характеризуется тяжелым течением и формированием осложнений, приводящих к инвалидности по зрению в общей структуре глазных болезней в 20-50% случаев наблюдения (Годзенко А.А. и соавт., 2014; Ядыкина Е.В., 2016; Carbonnière C. et al., 2017; Dogra M. et al., 2017).

К одним из ведущих причин, приводящих к развитию увеита, относятся системные ревматические заболевания, такие как анкилозирующий спондилоартрит, спондилоартропатии, ревматоидный артрит, диффузные болезни соединительной ткани, системные васкулиты и др. (9,4-42%) (Танковский В.Э. и соавт., 2015; Дроздова Е.А., 2016; Dogra M. et al., 2017; Fanlo P. et al., 2017).

Данные научной литературы последних лет свидетельствуют о том, что в патогенезе увеитов, ассоциированных с системными ревматическими заболеваниями, значимую роль занимает повреждение системы иммунной привилегированности глаза, приводящее к подавлению функции регуляторных Т-лимфоцитов, активации Т-хелперов (Th-1, Th-2, Th-17) и продукции провоспалительных цитокинов. Это вызывает дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, а также других классов биологически активных медиа-

торов воспаления, участвующих в развитии и хронизации аутоиммунных и иммуновоспалительных процессов, изменение концентрации которых выявляется в сыворотке крови и слезной жидкости (Дикинов З.Х., 2013; Катаргина Л.А. и соавт., 2014; Колеченкова И.В., 2014; Кричевская Г.И. и соавт., 2014; Панова И.Е. и соавт., 2014; Дроздова Е.А. и соавт., 2015; Демина А.Б. и соавт., 2015; Ильинская Е.В. и соавт., 2015; Коновалова Н.В., 2015; Пленкина О.С. и соавт., 2015; Ядыкина Е.В., 2016; Крахмалева Д.А. и соавт., 2017; Занин С.А. и соавт., 2017; Hohki S. et al., 2010; Shayma S. et al., 2013; Kearsley-Fleet L. et al., 2016).

Нарушение гематоофтальмического барьера, вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов и простагландинов в цилиарном теле, приводит к скоплению транссудативной жидкости в слоях сетчатки и развитию макулярного отека (Данько В. В., 2010). Известно, что макулярный отек относится к тяжелому осложнению увеита в 35% случаев, являясь одной из основных причин снижения остроты зрения, он часто рецидивирует и ассоциируется с системными заболеваниями, встречается в 4-67% случаев наблюдения (Годзенко А.А., 2013; Дроздова Е.А. и соавт., 2013, 2014; Ядыкина Е.В. и соавт., 2014; Копаенко А.И. и соавт., 2015; Ильина А.В. и соавт., 2016; Сафонова О.В. и соавт., 2016; Fardeau C. et al., 2016; Garweg J.G. et al., 2016; Nobre-Cardoso J. et al., 2016; Kozak I. et al., 2017; Massa H. et al., 2019).

Учитывая, что воспаление играет центральную роль в развитии макулярного отека при увеитах, выявление макулярного отека на фоне воспалительного процесса в увеальном тракте является показанием к назначению противовоспалительной терапии даже при отсутствии других признаков активности увеита (Нероев В.В. и соавт., 2009; Ильинская Е.В. и соавт., 2015).

В настоящее время в лечении увеита, ассоциированного с системными ревматическими заболеваниями, осложненного макулярным отеком, используются глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, иммунодепрессанты, эффективность которых в условиях комбинированного применения составляет 48-71% случаев, их применение часто приво-

дит к развитию системных нежелательных явлений (Катаргина Л.А. и соавт., 2013; Sen E.S. et al., 2015; Pato E. et al., 2017; Padilla-Mart E.M. et al., 2019).

В последние годы в лечении неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, применяется интравитреальное введение глюкокортикостероидов, что способствует улучшению остроты зрения и значительному уменьшению центральной толщины сетчатки, однако в среднем эффект длится 12 недель, в ряде случаев сопровождается возникновением осложнений: вторичная катаракта, офтальмогипертензия, вторичная глаукома, эндофтальмит, отек роговицы (Артемьева О.В., 2013; Сафонова О.В. и соавт., 2016; Данилова Л.П. и соавт., 2017; Parravano M. et al., 2014; Palla S. et al., 2015; Rossetto J.D. et al., 2015; Burkholder B.M. et al., 2015; Garweg J.G. et al., 2016; Larochelle M.B. et al., 2016; Li A.L. et al., 2016; Nobre-Cardoso J. et al., 2016; Carbonnière C. et al., 2017; Fabiani C. et al., 2017; Frère A. et al., 2017; Kapoor K.G. et al., 2017; Squires H. et al., 2017; Khurana R.N. et al., 2017; Madi H.A. et al., 2017; Malclès A. et al., 2017; Errera M.H. et al., 2018; Nagpal M. et al., 2018; Rezkallah A. et al., 2018; Ganapathy P.S. et al., 2018).

Согласно данным научной литературы использование генно-инженерных биологических препаратов оказывает положительное влияние на течение неинфекционного увеита в 40,5-87,5% случаев, однако ограничивается риском развития серьезных побочных эффектов, а также высокой стоимостью лечения (Жабоедов Г.Д. и соавт., 2010; Слепцова Т.В., 2011; Нероев В.В. и соавт., 2012; Катаргина Л.А. и соавт., 2013, 2014; Раманан А.В., 2015; Чомахидзе А. М. и соавт., 2017; Sen E.S. et al., 2015; Padilla-Mart E.M. et al., 2019).

Таким образом, достаточно широкая распространенность неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, высокая медико-социальная и экономическая значимость последствий заболевания, существующие трудности в лечении патологического процесса и неудовлетворенность врачей практического здравоохранения результатами терапии опреде-

ляет актуальность и значимость поиска новых патогенетически обоснованных методов лечения.

В последние годы с целью снижения активности воспаления и усиления репаративных процессов в различных отраслях медицины изучается возможность использования клеточных технологий, в том числе аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (Ахмеров Р.Р. и соавт., 2011; Ачкасов Е.Е. и соавт., 2013; Лыков А.П. и соавт., 2015, 2017, 2018; Evanson J.R. et al., 2014; Anitua E. et al., 2014, 2015, 2016; Limoli P.G. et al., 2016; Cengiz I.F. et al., 2018; Gentile P. et al., 2018; Sugaya H. et al., 2018; Wen Y.H. et al., 2018).

Все вышеперечисленное дает возможность считать перспективным разработку и оценку эффективности новых патогенетически обоснованных методов лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, и позволяет сформулировать цель настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать патогенетически ориентированную технологию комплексного лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, с использованием аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, и провести клиничко-лабораторную оценку её эффективности.

Задачи исследования

1. На основании данных ретроспективного клиничко-инструментального исследования изучить частоту развития и структуру осложнений у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.

2. На основании данных ретроспективного исследования оценить эффективность влияния наиболее распространенных схем базисной терапии системного ревматического заболевания на течение увеального процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.

3. На основании определения про-, противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости изучить активность местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.

4. Разработать метод комплексного лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, с использованием аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

5. На основании анализа полученных данных провести сравнительную оценку эффективности и патогенетической обоснованности применения разработанного метода комплексного лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, с использованием аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

Научная новизна

1. В результате проведенного исследования было установлено, что для пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, характерно преимущественно хроническое течение (в 87,5% случаев наблюдения). Показано, что при нарастании длительности течения патологического процесса увеличивается частота возникновения осложнений (при длительности увеита менее 24 месяцев частота развития вторичной поствоспалительной макулодистрофии достигала 29% случаев наблюдения, а при длительности более 24 месяцев составляла 65%).

2. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев наиболее эффективной схемой базисной терапии системного ревматического заболевания является сочетанное применение иммунодепрессанта (метотрексат) и генно-инженерного биологического препарата (рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО- α - адалимумаб), при использовании которой определялось наиболее редкое развитие рецидивов увеита. Наиболее частое развитие рецидивов увеита выявлялось при использовании схемы лечения системного ревматического заболевания с применением монотерапии иммунодепрессанта (метотрексат).

3. В исследовании показано, что для пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, характерна активность местного аутоиммунного воспаления, о чем свидетельствует повышение в слезной

жидкости концентраций цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами.

4. Впервые установлено, что использование разработанной технологии комплексного лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, включающей введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолифоциркуляции на стороне пораженного органа в комплексе с противовоспалительной терапией, является патогенетически обоснованной и обладает высокой эффективностью, что подтверждается значимым улучшением офтальмологических показателей и снижением активности местного воспалительного процесса относительно данных, полученных в группе пациентов, получавших только противовоспалительное лечение.

5. Впервые установлено, что использование патогенетически ориентированной технологии комплексного лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, приводит к снижению активности местного аутоиммунного воспаления, что проявляется в статистически значимом снижении концентраций провоспалительных цитокинов в слезной жидкости (ИЛ-17А в 1,60 раза; ИЛ-8 в 1,92 раза; ИЛ-6 в 1,74 раза), по сравнению с данными пациентов группы сравнения.

Научно-практическая значимость работы

Впервые разработана и внедрена в клиническую практику патогенетически ориентированная технология комплексного лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, включающая противовоспалительную терапию и введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (патент на изобретение № 2635083 от 08.11.2017 «Способ комплексного лечения эндогенного увеита, сопровождающегося макулярным отеком»).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная технология комплексного лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, заключающаяся в использовании противовоспалительной терапии и введении аутологичной плазмы, обога-

щенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа, позволяет увеличить длительность периода ремиссии увеита, получить уменьшение макулярного отека по высоте и площади, улучшение функциональных показателей сетчатки и снижение активности местного иммуновоспалительного процесса.

2. Разработанный способ оценки активности местного иммуновоспалительного процесса, заключающийся в иммуноферментном определении концентрации цитокинов, позволяет зафиксировать высокие концентрации провоспалительных цитокинов в слезной жидкости при неинфекционном увеите, осложненном макулярным отеком.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, в научно-педагогическую деятельность ФГБОУ ВО Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России (кафедра офтальмологии, в раздел: «Увеиты»).

Апробация работы

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии» (Сочи, 2017), на II Международном конгрессе «Инновационные технологии в иммунологии и аллергологии» (Москва, 2017), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии в офтальмологии. Практика, собственный опыт, диалог» с интернет трансляцией, посвященной 90-летию со дня рождения академика С.Н. Федорова (Новосибирск, 2017), на XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2018) на XIV Евразийском симпозиуме «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзоэкологического воздействия на внутреннюю среду орга-

низма», (Чолпон-Ата, 2018), на I Национальном форуме офтальмологов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2018), на XIII международной научно-практической конференции «Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям» (Новосибирск, 2018), на Всероссийской научно-практической конференции с интернет трансляцией «Комплексные подходы к терапевтической офтальмологии» (Новосибирск, 2018), на XXX Всероссийской научно-практической конференции «Оренбургская конференция офтальмологов (Оренбург, 2019), на заседании Интернет-клуба «Ретинология» (Новосибирск, 2020), XII Съезде Общества офтальмологов России в формате онлайн трансляции (Москва, 2020).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 4 в периодических изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации материалов, используемых в диссертационных работах на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент на изобретение «Способ комплексного лечения эндогенного увеита, сопровождающегося макулярным отеком» № 2635083 от 08.11.2017.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, шести глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 298 источников, из них 140 отечественных и 158 зарубежных.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в офтальмологическом обследовании пациентов и их консервативном лечении, получении и подготовке биологических образцов и проведении лабораторного исследования. Ав-

тором проведен поиск и анализ литературы, статистическая обработка полученных данных, оформление диссертационной работы и автореферата.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность увеитов, медико-социальная значимость заболевания

Увеиты являются одной из социально важных проблем в офтальмологии, что связано с их значительной распространённостью, многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза и высокой частотой развития осложнений.

По данным VIII Российского общенационального офтальмологического форума за 2014 г. зарегистрировано 15 976 896 обращений с заболеваниями органа зрения, из них 14,8% приходилось на воспалительные заболевания [43]. Абсолютное число пациентов с воспалительными заболеваниями глаз в РФ насчитывает около 4 млн. человек [14].

В общей структуре болезней глаз воспалительные заболевания сосудистого тракта составляют 5-30% случаев наблюдения [17, 19, 20, 27, 42, 47, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 118, 135]. Ежегодно заболеваемость увеитами в развитых странах насчитывает 15-50 человек на 100 тыс. населения [1, 22, 35, 42, 47, 56, 81, 98, 99, 117, 128, 159, 164]. За последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению частоты развития увеитов, доля первичной заболеваемости увеитами в Пермском крае за 2003–2014 гг. составила 0,45-0,53 на 1000 населения [42, 74, 75]. В США ежегодно регистрируется до 30 тыс. новых случаев слепоты вследствие увеита, что занимает 5-6 место среди всех причин слепоты [282].

Согласно эпидемиологическим данным существуют региональные различия в распространенности увеитов, обусловленные географическим расположением, уровнем социально-экономического развития, частотой экспрессии HLA-B27 среди населения. Так в экономически слаборазвитых странах чаще встречаются инфекционные увеиты, а в развитых странах основной причиной увеита является анкилозирующий спондилоартрит (АС) [47].

Наиболее часто увеит развивается у лиц молодого трудоспособного возраста. В 74,2% случаев наблюдения увеит начинается в возрасте до 40 лет

и чаще приходится на 30,7-45 лет [12, 31, 35, 42, 43, 77, 89, 106, 113, 115, 136].

Общеизвестно, что увеиты характеризуются тяжелым вялотекущим или часторецидивирующим течением, с формированием серьезных осложнений, приводящих к инвалидности по зрению в общей структуре глазных болезней в 10-50% случаев [13, 17, 25, 26, 27, 32, 33, 42, 43, 51, 52, 63, 108, 133, 140, 159, 164, 263, 282]. В РФ увеит является причиной слепоты в 5-19,2%, а слабовидения в 4-17,7% случаев наблюдения [35, 71, 72, 83, 84]. При увеите, ассоциированном с системными ревматическими заболеваниями, установлена более высокая инвалидность по зрению, которая достигает 50–60% случаев наблюдения [1, 35, 53, 62, 64, 98, 99].

Проведенный анализ научной литературы показывает, что увеиты относятся к числу распространенных заболеваний глаз, развивающихся преимущественно в молодом возрасте, отмечается прогрессивное нарастание числа заболевших увеитом во всем мире. В большинстве случаев заболевание характеризуется хроническим характером течения с двусторонним поражением, что сопровождается развитием слабовидения и слепоты. Высокая медико-социальная значимость проблемы увеитов вызывает интерес в изучении механизмов патогенеза и разработке новых патогенетически обоснованных методов лечения данной офтальмопатологии.

1.2. Классификация увеитов

Согласно международной классификации увеитов внутриглазное воспаление подразделяется по анатомическому принципу в зависимости от первичной локализации воспалительного процесса: передний, срединный, задний и панувеит [33, 104, 203]. Выделяют типы течения увеита: острый – с внезапным началом и ограниченной продолжительностью (< 3 мес.); рецидивирующий – обострения увеита чередуются с периодами ремиссии (без лечения) > 3 мес.; хронический персистирующий – обострения увеита наблюдаются < 3 мес. после окончания терапии.

В классификации увеитов необходимо учитывать активность процесса. Если увеит находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение не < 3 мес. подряд, устанавливается медикаментозная ремиссия, при наличии увеита в неактивном состоянии в течение не < 3 мес. подряд без противовоспалительного лечения – нефармакологическая ремиссия. «Продолжительность ремиссии» определяется после наступления неактивной фазы болезни.

С целью определения тяжести процесса учитывается степень клеточной реакции во влаге передней камеры и в стекловидном теле. Клеточная реакция и экссудация во влаге передней камеры, оценивается в соответствии с рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (SUN, 2005), представлена в таблице 1 [33, 239].

Таблица 1 – Оценка степени клеточной реакции во влаге передней камеры глаза (Nussenblatt R.B. et al., 2010)

Степень выраженности	Количество клеток в поле зрения щелевой лампы 1×1 мм	Степень по SUN Working Group (2005)
0	< 1	Отсутствует (радужка и хрусталик видны четко)
1\2+	1-5	-
1+	6-15	Слабая (радужка и хрусталик за легким флером)
2+	16-25	Умеренная (радужка и хрусталик за умеренным флером)
3+	26-50	Выраженная (радужка и хрусталик за густым флером)
4+	> 50	Интенсивная (выпот фибрина во влаге передней камеры, детали не видны)

Клеточная реакция и экссудация в стекловидном теле оценивается с помощью методики, предложенной Davis J.L., et al. (2010), основанной на сравнении со стандартным набором фотографий, представлена в таблице 2 [33,172].

Таблица 2 – Оценка выраженности воспалительной реакции в стекловидном теле (Davis J.L., et al., 2010, Nussenblatt R.V. et al., 2010)

Количество клеток в поле зрения с использованием линзы Гроби	Степень выраженности	Изменения при офтальмоскопии
0-1	0+	Нет флера
2-20	0,5+	Очень слабый флер
21-50	1+	Четко видны ДЗН и сосуды, ступеневаны нервные волокна сетчатки
51-100	2+	ДЗН и сосуды видны под флером
101-250	3+	С трудом виден ДЗН, другие детали не определяются
> 251	4+	ДЗН не определяется

По данным Нероева В.В. и соавт. (2012) тяжесть увеита определяется на основании суммарной оценки выраженности и распространенности воспалительного процесса. При тяжелом течении увеита наблюдается интенсивная «запотелость» эндотелия роговицы, множественные преципитаты, значительная клеточная реакция в передней камере и стекловидном теле (3-4 степени), отек радужной оболочки с формированием задних синехий, папиллит, макулярный отек. Увеит средней степени тяжести протекает с менее выраженной воспалительной реакцией в переднем и заднем отрезках глаза (2 степени). При легком течении увеита отмечается небольшая «запотелость» эндотелия, единичные преципитаты, клетки в передней камере и стекловидном теле (1 степени) [102, 103].

1.3. Этиологические факторы развития увеитов

В этиологии воспалительных заболеваний сосудистого тракта глаза значимую роль играют эндогенные факторы, которые характеризуются более широким распространением (0,3–0,6 на 1000 населения), чем экзогенные [18,123].

В настоящее время известно около 150 причин, вызывающих эндогенный увеит [49, 98, 99]. Согласно данным научной литературы к основным причинам увеитов относятся: HSV-1,2 (6,3-23,5%), системно-синдромальные заболевания (9,4-42%), фокальная инфекция (8,6-11,8%), туберкулез (4,7-

22,9%), токсоплазмоз (4,1-7,8%), саркоидоз (6,7%), микст-инфекции (1,5%) [42, 122, 159, 168, 177, 184, 202, 210, 246, 276, 288, 289, 294]. При этом по результатам исследования сыворотки крови (СК) установлена инфицированность: HSV-1,2 (97,2%), CMV (6,9-89,3%), EBV (96,2%), токсоплазмой (58,9%), хламидией (28,5%), микоплазмой (33,9%), а также микст-инфекция (62%) [122, 159, 177, 184, 202, 246, 276, 289, 294].

В последние годы отмечается рост увеитов герпетической этиологии и увеитов, ассоциированных с системными ревматическими заболеваниями. Герпетическая инфекция может играть «триггерную» роль, отягощая течение системного заболевания [1, 32, 35, 42, 53, 64, 96, 97, 109, 117, 124]. Удельный вес увеитов неустановленной этиологии достигает 26,7 - 70% [42, 51, 52, 239]. В развитии увеитов ревматические заболевания (PЗ), составляют 42-56% случаев [62, 76, 77]. По данным Балабановой Р.М. и соавт. (2014, 2015) PЗ взрослого населения насчитывают 27,3% от всех болезней костно-мышечной системы [10,11]. PЗ, протекающие с поражением увеальной оболочки глаз, включают: различные виды спондилоартропатий (анкилозирующий спондилоартрит (АС), реактивные артриты, псориатический артрит, энтеропатический артрит), ревматоидный артрит (РА), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), системные поражения соединительной ткани, системные васкулиты, острую ревматическую лихорадку, инфекционные артриты, а также саркоидоз [64]. Дебют PЗ с увеита при спондилоартритах наблюдается у 23,9% пациентов, при РА у 14,8%, при ЮИА у 30% [35].

За последние годы отмечается увеличение частоты развития АС: в 2010 г., по данным Балабановой Р.М. и соавт. (2014), число больных АС составляло в РФ 39,8 тыс., а в 2013 г. - 89 тыс. человек. Также известно, что риск развития увеита нарастает с увеличением длительности АС: при средней продолжительности заболевания < 5 лет частота увеита составляет 12,3%, а при длительности > 30 лет – 43% случаев наблюдения [10]. По данным научных публикаций увеит на фоне АС встречается в 20–60% случаев наблюдения [5, 24, 25, 26, 47, 69, 87, 111, 168, 210, 288, 290]. Увеит, ассоциированный с АС,

имеет гендерные различия: соотношение мужчин/женщин составляет 1,1–2,5/1 [141].

Увеит при РЗ встречается в 20,7% случаев у взрослого населения [32, 35]. В 50-70% случаев при РЗ развивается передний HLA-B27-ассоциированный увеит [56, 86, 100, 112]. Распространенность увеита среди HLA-B27-позитивных больных составляет 40-48%, а среди HLA-B27-негативных – 15-25% [290]. По данным Ядыкиной Е.В. (2016) частота развития увеита при ЮИА составляет 6-18%, увеит протекает в хронической форме (84%) и сопровождается развитием осложнений, приводящих к слабовидению (19%) [140].

Согласно данным научной литературы, структура этиологии увеитов многообразна, поэтому ее установление представляет определенные трудности, включая многоуровневое обследование пациентов, однако лидирующее место в развитии увеитов занимают системные ревматические заболевания.

1.4. Современные представления о патогенезе увеитов

Неинфекционные увеиты относятся к гетерогенной группе заболеваний аутоиммунного генеза, при которых, по большей части, не удается обнаружить конкретного инфекционного агента, запускающего воспалительный процесс в сосудистой оболочке глаза. В патогенезе неинфекционного увеита основное значение придается иммунным механизмам, которые активируются под воздействием экзогенных (инфекции, интоксикации, травмы и др.) и эндогенных (перекрестно-реагирующие антигены и др.) стимулов. К факторам риска заболеваемости увеитом относят: генетическую предрасположенность к иммунным расстройствам, врожденные и приобретенные нарушения Т- и В-иммунитета, системы комплемента, провоцирующие факторы внешней среды (переохлаждение, инфекции, радиоактивное излучение, иммунодепрессивные воздействия, интоксикации), провоцирующие эндогенные факторы (очаги хронической инфекции, недостаточность симпатoadреналовой системы, аутоиммунные заболевания, молекулярная мимикрия) [35, 64, 105].

Воспалительная реакция организма, которая направлена на отграничение, уничтожение и выведение патологического агента с целью защиты индивидуального состава тканей от повреждения, может носить патологический характер. К инициации увеального воспалительного процесса может привести любая инфекция или системное заболевание организма, сопровождающееся активацией иммунной системы и проникновением в глаз активированных иммунокомпетентных клеток из циркуляторного русла [51, 52, 64, 71, 72, 105].

Ключевым фактором в иммунологическом распознавании и взаимодействии клеток в процессе иммунного ответа может служить главная система гистосовместимости (МНС) [51]. Пигментный эпителий сетчатки, клетки Мюллера и эндотелий сосудов и роговицы имеют функциональную схожесть с клетками иммунной системы и могут нести маркеры, позволяющие им участвовать в иммунных воспалительных реакциях в глазном яблоке, они изменяют поверхностные маркеры МНС I и II класса, молекулы адгезии. Способность к иммунному ответу на специфическое воздействие генетически детерминирована, поэтому существует связь некоторых заболеваний с наличием в генотипе человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [105].

Глаз относится к иммунопривилегированной зоне, что позволяет защитить уникальные по составу антигенов (АГ) ткани глаза от разрушения иммунной системой при помощи «активных» и «пассивных» факторов. К «пассивным» факторам, которые препятствуют проникновению иммунокомпетентных клеток во влагу передней камеры, стекловидное тело, увеальную оболочку, относятся особенности анатомического строения глазного яблока: гематоофтальмический барьер (ГОБ), недостаточность афферентного лимфатического дренажа (медленное выведение антигенов через дренажную систему угла передней камеры в венозные сосуды), недостаточность экспрессии HLA I и II класса на глазных тканях. К «активным» факторам, способствующим подавлению активных проявлений иммунитета, причисляют: экс-

прессию мембранных молекул апоптоза (Fas-ligand), ингибиторов комплемента, локальную продукцию цитокинов, вызывающих иммуносупрессию, а также наличие во влаге передней камеры TGF- β , α -MSH, VIP, CGRP, свободного кортизола [35, 51, 71, 105].

ГОб образован эндотелием капилляров сетчатки и радужной оболочки, цилиарным эпителием и пигментным эпителием сетчатки, физиологический барьер между кровеносными сосудами и внутренними слоями сетчатки, подразделяется на гематоводянистый барьер (цилиарный эпителий и капилляры радужной оболочки) и гематоретинальный барьер (пигментный эпителий сетчатки и плотные контакты эндотелия сосудов сетчатки). Гематоретинальный барьер предотвращает проникновение в ткань сетчатки неактивированных лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, крупных молекул комплемента, антител и др. из кровеносных сосудов. Нарушение гематоретинального барьера способствует формированию макулярного отека при воспалительных заболеваниях сосудистой оболочки глаза [105].

В АГ-специфический иммунный ответ вовлекаются АГ-презентирующие клетки – макрофаги и дендритические клетки; пигментный эпителий сетчатки также может образовывать и презентировать АГ. К местным АГ относятся: S-антиген, аррестин, IRBP, рековерин, родопсин, увеальные меланинассоциированные протеины, трансдуцин. Установлено также наличие перекрестнореагирующих АГ эндотелия сосудов с АГ увеа, сетчатки, зрительного нерва, капсулы хрусталика, гломерул почек, синовиальной ткани и сухожилий суставов [114].

В возникновении воспалительных процессов в глазу определенная роль принадлежит аутоиммунным реакциям. Основными патогенетическими элементами которых являются: повторный контакт с возбудителем, вызвавшим в прошлом иммунную реакцию; неспецифическая активация внутриглазных В-лимфоцитов в результате стимуляции иммунной системы извне; аутоиммунная внутриглазная воспалительная реакция, вследствие молекулярной мимикрии при изменении микробиома [23, 51, 64, 79]. В развитии рецидивов

внутриглазного воспаления участвуют клетки памяти, представленные Т- и В-лимфоцитами, которые в течение длительного времени могут сохраняться в стекловидном теле, радужной оболочке, цилиарном теле и сосудистой оболочке [51].

Активация иммунного воспаления при увеите, вследствие генетической предрасположенности, молекулярной мимикрии, воздействия факторов окружающей среды и повреждения системы иммунной привилегированности глаза приводит к подавлению функции регуляторных Т-лимфоцитов, активации Т-хелперов (Th-1, Th-2, Th-17) и продукции провоспалительных цитокинов [105].

Важную роль в развитии увеита играет изменение правильного функционирования цитокиновой сети. Цитокины регулируют течение воспалительных и репаративных процессов в организме, наиболее активными продуцентами цитокинов являются активированные Т-клетки и макрофаги. Ведущую роль в развитии воспаления играют провоспалительные цитокины (ФНО- α и ИЛ-1 β), повышающие проницаемость ГОБ и усиливающие активность воспалительных процессов в глазном яблоке [71]. Цитокины работают по «каскадному» принципу, что позволяет регулировать иммунный ответ и вовлекать в реакцию все возрастающее число клеток, эффекты цитокинов могут изменяться в зависимости от их концентрации и сочетания [125].

В норме в тканях глаза определенный уровень цитокинов секретируется эндотелием роговицы, клетками радужной оболочки и цилиарного тела (TGF- β , ФНО- α , ИЛ-6), пигментным эпителием сетчатки (PEDF, VEGF) и обнаруживается во влаге передней и задней камер глаза, являясь необходимым звеном феноменов иммунного отклонения [36, 37, 119, 140].

При увеите наблюдается гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-12), а также снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, растворимого антагониста ИЛ-1 β , растворимых ФНО- α рецепторов, ИЛ-4) [34, 54, 76, 78, 85, 119]. В работах Слеповой О.С. (2008); Дроздовой Е.А. (2007, 2008, 2015); Еричева В.П. и соавт.

(2017) уделяется внимание ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , играющих ключевую роль в развитии иммунного ответа при системных ревматических заболеваниях [36, 37, 40, 41, 50, 119].

ИЛ-1 β усиливает продукцию АКТГ и ПГ, способствует выработке ИЛ-2 Т-клетками, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, секрецию АТ и экспрессию мембранного иммуноглобулинового рецептора, секрецию гепатоцитами сывороточных белков, С-реактивного белка, α -антитрипсина и церулоплазмينا.

Повышение концентрации ФНО- α в СК, СЖ и внутриглазной жидкости выявлено при увеитах различной этиологии [67, 68]. ФНО- α – усиливает продукцию хемотаксических факторов и влияет на ангиогенез, стимулирует выделение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов, интерферонов; усиливает фагоцитарную активность, цитотоксичность полиморфноядерных лейкоцитов и оказывает прямое действие на дифференцировку Т- и В- клеток. Образование ФНО- α индуцируется в ответ на действие бактерий, вирусов, грибков.

ИЛ-6 активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления. Секреция ИЛ-6 регулируется глюкокортикостероидами (ГКС) по принципу «обратной связи». Увеличение концентрации ИЛ-6 в СК наблюдается при тяжелых воспалительных процессах, инфекциях, травмах. По данным Колеченковой И.В. (2014); Ядыкиной Е.В. (2015, 2016) концентрация ИЛ-6 в СЖ является маркером воспалительного процесса в сосудистой оболочке при определении локального иммунитета [71, 72, 139, 140].

ИЛ-8 приводит к активации миграции полиморфноядерных нейтрофилов в очаг воспаления. Образование ИЛ-8 активируют бактериальные продукты, липополисахариды, травма, гипоксия, ФНО- α и ИЛ-1 β . ИЛ-8 играет важную роль в развитии внутриглазного воспаления и ангиогенеза [85, 291]. Воспалительные процессы в сосудистой оболочке глаза, ассоциированные с системными ревматическими заболеваниями, сопровождаются существен-

ным увеличением уровней ФНО- α , ИЛ-6, простагландина (ПГ) E2 и VEGF в СК. Повышение ПГ E2 и VEGF в СК способствует развитию рецидивов воспаления в увеальном тракте [55].

ИЛ-17A, продуцируемый Th-17, проявляет выраженную провоспалительную активность, индуцируя синтез различных медиаторов воспаления и способствуя развитию аутоиммунного процесса [31, 40, 41, 107]. Повышение концентрации ИЛ-17A усиливает пролиферацию костной ткани у пациентов АС на фоне клинического и лабораторного благополучия при лечении ингибиторами ФНО- α (иФНО- α). Увеличение исходного уровня ИЛ-17A служит предиктором худшего ответа на терапию иФНО- α и маркером риска отсутствия клинической ремиссии АС [21]. В работах Калюжина О.В. и соавт. (2011), Юлдашевой С.А. и соавт. (2015), Sen E.S. et al. (2015) рассматривается повышенный уровень ИЛ-17A как одного из ведущих факторов в патогенезе аутоиммунных увеитов, являющегося маркером высокого риска развития перехода из «неактивной» болезни в «активную» [61, 136, 264].

Провоспалительная активность ИЛ-17A и ИЛ-22 связана с патогенезом системной красной волчанки, псориаза, РА [146, 157]. Уменьшение продукции ИЛ-6 подавляет развитие увеита вследствие ингибирования Th17 [201]. Согласно данным Kezic J.M. et al. (2012) ИФН- γ участвует в подавлении ИЛ-17A-опосредованного внутриглазного воспаления [211]. ИЛ-33 способствует снижению концентраций ИФН- γ , ИЛ-17A и повышению уровней ИЛ-5, ИЛ-4 при экспериментальном аутоиммунном увеите [155].

TGF- β оказывает супрессирующее действие на пролиферацию Т- и В-клеток, секретируется Т-клетками на поздних стадиях активации, макрофагами, тромбоцитами и ингибирует образование цитотоксических Т-клеток, активацию макрофагов, является антагонистом провоспалительных цитокинов и элементом отрицательной обратной регуляции иммунного ответа. TGF- α , β , PDGF усиливают репаративные процессы при РЗ, контролируют клеточную пролиферацию и дифференцировку фибробластов. Известно, что

умеренная концентрация TGF- β стимулирует процесс заживления, а высокая — ингибирует [50].

Помимо всего вышеперечисленного при увеите происходит нарушение антиокислительной системы в виде интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ). В ПОЛ вовлекаются полиненасыщенные жирные кислоты в составе клеточных мембран, происходит снижение антиокислительной активности СЖ и СК [115]. Активные формы кислорода повреждают клетки, вызывают истощение пула эндогенных антиоксидантов и активируют транскрипционные факторы NF κ B и активирующий белок-1 (которые усиливают экспрессию генов провоспалительных цитокинов), NO-синтазу, что приводит к усилению синтеза NO и образованию токсичного пероксинитрита. Вследствие активации избыточного ПОЛ происходит замыкание нескольких порочных кругов, прогрессирование воспаления, запуск апоптического каскада [130].

Для хронического типа течения патологического процесса характерно одновременное развитие активного воспаления, тканевого повреждения и избыточного рубцевания, которые характеризуются инфильтрацией увеальной ткани мононуклеарными клетками, деструкцией ткани, индуцированной воспалительными клетками, и избыточным возникновением ангиогенеза и фиброза [105].

Заключая раздел обзора литературы можно утверждать, что согласно данным научной литературы факторами, определяющими иммунологический гомеостаз, являются генотип организма, функционирование систем Т-, В-иммунитета и неспецифических факторов иммунитета. Основными источниками АГ являются внеглазные очаги инфекции и неинфекционные источники сенсибилизации, приводящие к циркуляции АГ в крови и нарушению взаимодействия механизмов защиты. Нарушение ГОБ под влиянием экзо- или эндогенных воздействий является фактором, провоцирующим заболевание увеитом. Реакции АГ/АТ в тканях глаза сопровождаются воспалением и явлениями иммунного цитолиза, нарушениями микроциркуляции с последую-

щими процессами рубцевания и дистрофии. В осуществлении иммунологического повреждения тканей глаза играют роль цитокины, комплемент, гистамин, серотонин, адреналин, ацетилхолин, ПГ.

1.4.1. Роль воспаления в механизмах развития макулярного отека при увеите

Воспаление играет центральную роль в развитии макулярного отека при увеите. В развитии увеального процесса определенная роль принадлежит ПГ, источником которых могут быть ткань радужной оболочки и цилиарного тела. ПГ вызывают расширение сосудов радужной оболочки, способствуют образованию медиаторов воспаления и изменению проницаемости ГОБ, что приводит к просачиванию жидкости в межклеточное пространство, скоплению транссудата в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях сетчатки вокруг фовеа и развитию макулярного отека [1, 30, 143, 162, 166, 168, 179, 185, 187, 188, 191, 217, 234, 235, 238, 255, 280].

Известно, что макулярная область сетчатки предрасполагает к развитию отека, вследствие большой концентрации клеток с высокой метаболической активностью, а также вследствие аваскулярности, что способствует уменьшению резорбции внеклеточной жидкости [59].

Макулярный отек может быть внутри- или внеклеточным, при этом отек клеток Мюллера происходит раньше, чем внеклеточный отек. Внутриклеточный отек обусловлен развитием ишемически/гипоксических условий в результате воспаления, что вызывает нарушение работы ионных каналов, внутриклеточное накопление ионов Na^+ . Повреждение сетчатки при увеите способствует высвобождению глутамата и вызывает эксайтотоксичность, длительное воздействие глутамата приводит к набуханию клеток глии. Внеклеточный отек вызван нарушением проницаемости ГОБ при воспалении, что приводит к повреждению ионных каналов, высвобождению медиаторов воспаления, свободных радикалов, провоцирующих дальнейшее воспаление и поддержание макулярного отека [59].

По данным Кобаенко А.И. и соавт. (2015), Ильинской Е.В. и соавт. (2015) наибольшее значение в патогенезе макулярного отека при увеите имеют: ангиотензин II, VEGF, ПГ, ММPS, Р-електин, Е-селектин, молекулы клеточной и межклеточной адгезии 1, макрофаги и нейтрофилы, ИЛ-1 β , 6, 8 и 12, ФНО- α , которые проникают в макулярную область сетчатки, повреждают эндотелий сосудов, запускают выброс лейкотриенов, ПГ E1 и VEGF, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости [59, 80, 81]. Макулярный отек может оставаться после купирования воспалительного процесса [101].

Учитывая все вышеизложенное, можно констатировать, что развитие воспалительного процесса в сосудистой оболочке способствует появлению макулярного отека вследствие повышения проницаемости гематоретинального барьера, дисбаланса различных классов цитокинов, ПГ и других биологически активных субстанций.

1.5. Клинические аспекты увеитов

В результате многочисленных эпидемиологических исследований установлено, что наиболее распространенный тип увеита передний (37–86%), реже встречаются: панuveит (1,8–52,4%), задний (1,5–38%) и срединный увеит (1,1 - 45%) [9, 24, 27, 35, 38, 42, 77, 102, 103, 159, 168, 177, 184, 202, 210, 225, 246, 276, 288, 289, 293, 294].

Известно, что наиболее частыми причинами значительного снижения зрения ($< 0,1$) являются задний увеит (43%) и панuveит (40%), реже - передний увеит [42]. Для заднего увеита характерен высокий риск развития вторичных пролиферативных осложнений, макулопатии и нейропатии [35, 97, 98, 99]. При исследовании пациентов с РЗ по данным Дроздовой Е.А. и соавт. (2013) частота генерализованного увеита составляет 25,7%, при котором воспаление зрительного нерва встречается в 22,1%, поражение сетчатки – в 20,2% случаев наблюдения [38]. Вероятность генерализации увеита составляет 16,7% у больных спондилоартритами, 9,1% - РА и 24% - ЮИА. Кроме то-

го, при РЗ наблюдаются склерит (6,1%), кератоувеит (2,8%), ретиноваскулит (2,2%) и эписклерит (1,2%) [288].

Согласно данным Дроздовой Е.А. (2016) хроническое течение увеита встречается чаще, чем острое, составляя до 50–60% всех эндогенных увеитов [42]. При большинстве РЗ увеит характеризуется двусторонним поражением (45,7%), рецидивирующим течением (63,5%), с частыми обострениями, развитием осложнений у 44,9% больных [35]. По данным Дубининой Т.В. и соавт. (2014), Дроздовой Е.А. (2015) характерной чертой увеитов, ассоциированных со спондилоартритами, является высокая частота рецидивов до 47,5–90,9% случаев наблюдения; в среднем наблюдается 0,6–3,3 обострений в год при средней продолжительности атаки 7–12 нед. [40, 41, 48].

Согласно данным Gritz D.C. et al. (2018) у 29,5% пациентов с увеитом были выявлены различные осложнения [196]. Течение увеита может осложняться развитием макулярного отека (4–67%), катаракты (23–58,7%), ленточной дегенерации роговицы (4–82,5%), фиброза стекловидного тела (14–60%) с мембраношвартообразованием (4%), круговых задних синехий (18–90,5%), вторичной глаукомы (6–27%), диффузной хориоретинальной атрофии (24%), ретиноваскулита (20%), а также субатрофии глазного яблока (3%), гемофтальма (1%), отслойки сетчатки (2%), ретинальных геморрагий (4%), оптического неврита (6%), частичной атрофии зрительного нерва (2%) [16, 24, 27, 38, 39, 58, 137, 138]. По данным Vöttner K. (2017) после перенесенного увеита в 31% случаев наблюдались осложнения, по поводу которых в 69% проводилось хирургическое лечение [159]. Частота развития осложнений зависит от продолжительности течения увеита (большее количество осложнений зарегистрировано при течении увеита > 10 лет) и напрямую коррелирует с тяжестью, активностью и частотой обострения увеита [140]. Риск развития осложнений, согласно данным Loh A.R. et al. (2010), статистически значимо повышается при хроническом течении увеита, умеренной и тяжелой степени воспалительных изменений, а также у мужчин [223].

Наиболее распространенной причиной нарушения зрения у пациентов с увеитом является макулярный отек, который может возникнуть при любой локализации воспалительного процесса [28, 29, 185, 217, 254]. По данным Нероева В.В. (2015) при тяжелом течении увеита развитие макулярного отека и/или папиллита отмечается в 38-84% случаев [33]. При хроническом рецидивирующем течении срединного увеита макулярный отек развивается в 15-45%, а патология ДЗН - в 36% случаев [64]. Согласно данным Нероева В.В. и соавт. (2009) при срединном увеите наблюдается макулярный отек в 74,4% случаев наблюдения, который подразделяется на: диффузный (62,5%) и кистозный (11,9%) [101]. Развитие кистозного макулярного отека наблюдается также при тяжелом течении переднего увеита в 18,8-80 % случаев [44, 56, 80, 81, 127]. Обнаружена резистентность макулярного отека к противовоспалительной терапии и значительная частота персистенции на фоне клинической ремиссии увеита, обусловленная недостаточной излеченностью воспалительного процесса, а также формированием тракционного компонента (эпимакулярной мембраны (64,2%)) и дистрофических изменений сетчатки, препятствующих восстановлению ее нормальных параметров [33].

Вследствие постепенного начала и бессимптомного течения отдаленные результаты увеитов требуют более точной диагностики с использованием современного оборудования: оптической когерентной томографии (ОКТ) и компьютерной микропериметрии (КМ) [2, 45, 80, 156]. Учитывая, что наличие увеальной катаракты и помутнений в стекловидном теле не всегда дают возможность оценить морфологическую структуру макулярной зоны, макулярный отек стали изучать только в последние годы, поскольку он может быть недооценен традиционными методами обследования в ранней стадии заболевания [126]. С помощью ОКТ выявляется поражение макулы до 25% случаев, а у пациентов с длительно существующим хроническим увеитом, ассоциированным с ЮИА, макулярный отек наблюдается в 47% случаев наблюдения [158]. Для выявления скотом в центральном поле зрения используется КМ [3]. По данным Paroli M.P. et al. (2010) с помощью КМ при маку-

лярном отеке было выявлено снижение макулярной чувствительности ($< 16,5$ dB) в 25% случаев наблюдения [247].

Макулярный отек является наиболее частой причиной обратимого и стойкого снижения остроты зрения, в 35% случаев относится к тяжелым осложнениям увеита, часто рецидивирует и ассоциируется с системными ревматическими заболеваниями [116]. Персистирующий макулярный отек может приводить к необратимому разрушению связей между нейронами сетчатки, развитию глиоза или атрофии, что заканчивается стойкой потерей зрения, а транзиторный макулярный отек разрешается благоприятно с восстановлением остроты зрения [101, 280].

1.6. Современные методы лечения увеитов

Одной из важнейших проблем современной офтальмологии является поиск резервов повышения эффективности лечения увеита, основной целью которого является: устранение признаков воспаления, улучшение зрительных функций и предотвращение рецидивов. Объем лечебных мероприятий при увеите определяется локализацией и выраженностью воспалительной реакции в структурах глаза, который включает этиотропную (при инфекционном увеите), системную и местную противовоспалительную, а также симптоматическую терапию. Выявление макулярного отека на фоне увеита является показанием к назначению противовоспалительной терапии даже при отсутствии других признаков активности увеита [101].

В лечении увеита используются инстилляции и инъекции ГКС, позволяющие создать высокую концентрацию ГКС в патологическом очаге и избежать системных нежелательных явлений. Системная ГКС-терапия показана при неэффективности местного лечения увеита, а при двустороннем, угрожающем зрению поражении задних отделов глаза, показана системная иммуносупрессивная терапия [24, 33]. Лечебное действие ГКС, занимающих ведущее место в лечении увеитов, обусловлено мощным противовоспалительным эффектом, вследствие ингибирования продукции провоспалительных цитокинов и их взаимодействия с клетками-мишенями [84, 117]. Однако

терапевтическая эффективность ГКС при лечении хронического увеита составляет не > 50% и обеспечивает только частичную ремиссию. В процессе длительной терапии ГКС часто формируется атипичная реакция [18]. ГКС обладают системными нежелательными явлениями и вызывают устойчивость при продолжительном лечении [35, 96]. По данным Пановой И.Е. и соавт. (2014) у 40-50% больных увеитом не удается купировать воспаление с помощью ГКС [105].

НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) обладают противовоспалительным эффектом, основанном на угнетении ЦОГ-1, 2 и нарушении метаболизма арахидоновой кислоты, приводя к уменьшению количества ПГ в очаге воспаления.

Средствами второго ряда в лечении увеитов являются иммунодепрессанты (ИД) (антиметаболиты и алкилирующие агенты), которые назначаются при неэффективности ГКС, однако вызывают серьезные побочные эффекты при длительном применении. Метотрексат подавляет практически все звенья иммунной системы, широко применяется в клинической практике для лечения аутоиммунных заболеваний, обеспечивает ремиссию артрита и неинфекционного увеита в 40–70% случаев наблюдения [22].

Эффективность комбинированного применения ГКС, метотрексата, циклоспорина составляет 48-71% случаев и нередко сопровождается развитием системных нежелательных явлений [66].

Генно-инженерные биологические препараты ((ГИБП) - препараты моноклональных АТ против отдельных детерминант иммунокомпетентных клеток, молекул адгезии, цитокинов и их рецепторов) позволяют проводить целенаправленную и мощную терапию аутоиммунных заболеваний [26, 46, 48, 56, 65, 82, 88, 90, 95, 100, 135, 160, 242, 275]. Включение ГИБП в схему лечения РЗ оказывает положительное влияние на течение увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями, в 40,5-87,5% случаев. Применение ГИБП ограничивается риском развития серьезных осложнений (инфузионных и аллергических реакций, тяжелых инфекций, реактивации латентного ту-

беркулеза, злокачественных и демиелинизирующих заболеваний), а также высокой стоимостью препаратов [55, 66, 67, 68, 102, 103, 110, 120, 131]. Показанием к назначению ГИБП является недостаточная эффективность традиционной иммуносупрессивной терапии, что наблюдается в 20-30% случаев увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями [33]. Ремиссия увеита наступает в 21,6-50% случаев наблюдения, а в 12,5-59,5% случаев ГИБП неэффективны даже в составе комбинированной системной и местной терапии при легком течении неинфекционного увеита [102, 103]. По данным Ядыкиной Е.В. (2016) у 38% пациентов наблюдается дебют увеита на фоне базисной терапии [140]. Эффективность иФНО- α у детей с рефрактерными увеитами составляет 35-100% случаев [200].

Альтернативой в лечении неинфекционных увеитов является интравитреальное введение (ИВВ) ГКС. ИВВ флуоцинолона ацетонида («Retisert») способствует постепенному высвобождению ГКС в полость стекловидного тела до 2,5–3 лет, что сопровождается выраженной резорбцией отека и уменьшением толщины сетчатки [174, 280]. При ИВВ дексаметазона («Ozurdex») происходит дозированное выделение ГКС в течение 6 мес., что приводит к улучшению остроты зрения и значительному уменьшению центральной толщины сетчатки [6, 29, 116, 143, 162, 166, 179, 183, 187, 188, 191, 207, 214, 218, 234, 235, 238, 243, 248, 252, 255, 269]. Однако длительность эффекта ИВВ ГКС составляет в среднем 12 нед., далее наступает постепенное снижение его эффективности [179, 187, 235].

В лечении кистозного макулярного отека на фоне неинфекционного увеита используются антагонисты VEGF (aVEGF), к которым относится бевацизумаб (авастин) (рекомбинантное моноклональное АТ), которое селективно связывается с VEGF и нейтрализует его. ИВВ aVEGF снижает проницаемость сосудов, уменьшается макулярный отек и снижается риск развития неоваскуляризации хориоидеи [90, 197].

По данным Nguyen Q.D. et al. (2018) для лечения неинфекционного увеита разработана формула сиролимуса-иммунодепрессанта для ИВВ, по-

давяющего активацию киназы «мишени рапамицина млекопитающих», что в конечном итоге приводит к подавлению активации Т- и В-лимфоцитов [237].

Негативной стороной ИВВ ГКС, ИД, aVEGF является развитие вторичной катаракты, офтальмогипертензии и вторичной глаукомы, риск возникновения эндофтальмита, отека роговицы [30, 84, 142, 154, 174, 183, 212, 228, 230, 250, 269, 292]. По данным Khurana R.N. et al. (2017) в 25% случаев наблюдалось развитие катаракты в течение 6 мес. после ИВВ ГКС, потребовавшее оперативное лечение [212]. По данным Malclès A. et al. (2017) повышение ВГД до 25-30 мм рт. ст. регистрировалось у 28,5% пациентов в течение 16,8 мес. после ИВВ ГКС, в 31% случаев потребовалось назначение гипотензивных средств, а в 1,05% проводилась антиглаукоматозная операция [230]. Частота развития эндофтальмита после ИВВ составляет 0,02-0,244% случаев и зависит от применяемого препарата: aVEGF (0,027-0,032%), дексаметазона (0,2%), триамцинолона (0,244%) [60, 219, 220]. В 0,43% случаев наблюдалась миграция имплантата ГКС в переднюю камеру у пациентов с артефакцией, базальной колобомой и предшествовавшей витрэктомией в течение 2-6 нед. после ИВВ ГКС, что сопровождалось развитием эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы, по поводу которой проводилась эндотелиальная кератопластика [205, 227].

В лечении макулярного отека используются гиперосмотические средства, антиоксиданты и метаболические препараты [64, 105, 124]. Антиоксидантная терапия увеита способствует уменьшению воспалительного процесса вследствие ингибирования процессов ПОЛ, уменьшения активности провоспалительных цитокинов и ЦОГ-2. Противовоспалительная активность доказана у этилметилгидроксипиридина сукцината [1].

В комплексном лечении пациентов с увеитами применяется плазмаферез, основанный на удалении плазмы с растворенными в ней медиаторами воспаления, иммунными комплексами, АТ, экзо- и эндотоксинами [84].

Применение гипербарической оксигенации стимулирует метаболическую активность клеток увеального тракта и обладает детоксикационным эффектом [133].

По данным Сенченко Н.Я. и соавт. (2014) применение озонотерапии усиливает микроциркуляцию и улучшает трофику тканей [117].

Включение в состав комплексного лечения увеита светодиодного облучения крови приводит ускорению восстановления зрительных функций, сокращению частоты рецидивов и осложнений, вследствие противовоспалительного, антиоксидантного и репаративного действий [70, 71, 72].

Заключая данный раздел, можно полагать, что лечение неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, должно осуществляться дифференцированно, исходя из клинических и иммунологических особенностей пациента, и включать местное и системное применение ГКС, НПВС, системное применение ИД. С целью продления ремиссии и предотвращения осложнений используется противорецидивное лечение. Хирургические вмешательства у пациентов с увеитом должны проводиться в период ремиссии (не < 3 мес.), на фоне адекватного пред- и послеоперационного лечения.

1.6.1. Применение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в различных отраслях медицины

В различных отраслях медицины активно используется плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), что обусловлено универсальным механизмом действия, безопасностью и низкой себестоимостью.

Лечебный эффект PRP объясняется наличием в ней биологически активных веществ, выделяемых α -гранулами тромбоцитов, стимулирующих репаративные процессы в органах и тканях вследствие усиления процессов митогенеза, клеточного роста, дифференцировки, усиления синтеза белков межклеточного матрикса, улучшения метаболизма; и обладающих противовоспалительным действием. В α -гранулах тромбоцитов содержатся факторы роста (IGF, PDGF, EGF, FGF, TGF, PDEGF, PLGF, VEGF), адгезивные белки, основные белки, факторы свертывания, фибринолитические факторы, проте-

азы и антипротеазы, фибриноген, мембранные гликопротеины; в плотных гранулах: серотонин, гистамин, допамин, АДФ, АТФ, Ca²⁺, катехоламины; в лизосомных гранулах: кислотные гидролазы, катепсин D, E, эластазы, лизоцим. Вследствие инъекции PRP восстанавливаются обменные процессы, улучшается микроциркуляция в тканях, нормализуется тканевое дыхание, уменьшается отек, запускаются все звенья естественных процессов регенерации одновременно. PRP модулирует и регулирует функцию первичных факторов роста [93, 94, 147, 148, 149, 150, 167, 182, 192, 221, 226, 273, 297].

В работе C. Ronci et al. (2015) показано, что в PRP после нескольких циклов заморозки/разморозки определяются высокие уровни PDGF-AA, PDGF-BB, EGF [253]. В работе Kim K.M. et al. (2012) сообщается о вкладе TGF β 1, TGF β 2, EGF, витамина A и фибронектина в репарацию эпителия роговицы [213]. Данными Wen Y.H. et al. (2018) показан устойчивый уровень факторов роста в PRP в течение 7 дней хранения при температуре - 22 °C [297].

В основном секреция факторов роста происходит в течение 1 часа, однако, тромбоциты остаются жизнеспособными в течение 7 дней и продолжают генерировать биологические активные молекулы. Факторы роста не воздействуют на наследственный хромосомный аппарат клетки, а влияют на рецепторы мембран I и II типов клеток-предшественников. Клинически эффективная концентрация тромбоцитов составляет ≥ 1 млн. кл./мл.

PRP широко применяется в лечении пациентов с ортопедической патологией, при спортивных травмах, в дерматологии, стоматологии, оториноларингологии, гинекологии, хирургии, неврологии, комбустиологии, косметологии [153, 161, 169, 170, 171, 173, 175, 176, 178, 180, 190, 194, 195, 198, 206, 208, 209, 215, 222, 224, 229, 231, 232, 236, 240, 241, 245, 249, 251, 256, 262, 265, 266, 267, 268, 270, 274, 277, 281, 283, 284, 286, 287, 296].

PRP используется в офтальмологии в лечении патологий переднего и заднего отрезков глаза. В виде инстилляций PRP применяется при синдроме сухого глаза тяжелой степени; стойких дефектах эпителия роговицы, вызван-

ных язвой, ожогом, эрозией, нейротрофическим кератитом; болезнях трансплантата [144, 145, 152, 181, 189, 193, 244, 257, 258, 259, 260, 261, 272, 285, 298]. Для лечения ожогов глаз используется субконъюнктивальное введение PRP [233]. В лечении пигментного ретинита применяется введение PRP в субтеноново пространство [151]. С целью ускорения закрытия макулярных разрывов при возрастной макулярной дегенерации применяется субтотальная трехпортовая витрэктомия с заполнением дефекта макулярной зоны PRP [94, 132, 186, 216, 279]. Субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие в комбинации с крылонебными инъекциями PRP применяется в лечении центральной серозной хориретинопатии [121]. Обогащенный тромбоцитами фибрин применяется в офтальмохирургии для конъюнктиволастики после иссечения птеригиума, а также в нейрохирургии [163, 278].

По данным Zhang H. et al. (2017) внутрисуставное введение PRP влияет на экспрессию ИЛ-17А, позволяя снизить уровень ИЛ-17А в синовиальной жидкости и венозной плазме больных остеоартрозом коленного сустава [295]. Согласно данным Samirca Y. et al. (2018) внутрисуставное введение ГКС в одной дозе перед инъекцией PRP, приводит к значительно лучшим клиническим результатам у пациентов с остеоартрозом коленного сустава по сравнению с монотерапией инъекциями PRP [165].

PRP является простым, безопасным и минимально инвазивным методом, позволяющим получить естественную концентрацию аутологичных факторов роста для ускорения репаративных процессов в поврежденной ткани, не дает аллергических реакций [7,8].

Учитывая все вышесказанное, необходимо отметить, что в развитии увеального процесса иммунные нарушения занимают значительное место, поэтому в лечении неинфекционного увеита немаловажную роль следует отводить иммуносупрессии. Для подавления локального иммунного ответа применяется местная и системная иммуносупрессия с помощью ГКС, ИД, и TNF-а, направленная на угнетение деятельности провоспалительных цитокинов или их рецепторов [84]. Известно, что применяемая базисная терапия РЗ, до-

стоверно влияет на частоту развития рецидивов суставного синдрома, но статистически значимо не влияет на течение увеита [140].

В настоящее время многими исследователями отмечается высокая частота развития макулярного отека как причины стойкого нарушения зрения у пациентов с увеитом любой локализации [28, 29, 185, 217, 254, 280].

Таким образом, на основании вышеизложенного можно констатировать, что неинфекционные увеиты, осложненные макулярным отеком, остаются актуальной проблемой офтальмологии, что связано с широкой распространенностью, хроническим рецидивирующим характером течения, поражением лиц молодого трудоспособного возраста, развитием многочисленных осложнений и большой степенью инвалидизации. Несмотря на весьма значительное количество научных публикаций, усилия многих исследователей направлены на поиск новых методов лечения, способных подавить активность воспалительного процесса, предотвратить иммуноопосредованное повреждение тканей и снижение остроты зрения с минимальным количеством побочных эффектов и ускорить репаративные процессы.

По данным научной литературы за последние несколько лет с целью усиления репаративных процессов активно изучается использование PRP в лечении различных заболеваний [7, 8, 148, 149, 150]. Подобная направленность делает актуальными дальнейшие исследования в области применения PRP у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов обследованных групп

Для решения поставленных цели и задач в исследование были включены 120 пациентов (120 глаз), обратившихся в Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с жалобами на ухудшение зрения, в период с 2016 по 2018 годы. В дальнейшем пациентам проводилось консервативное лечение по поводу неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком.

Средний возраст обследованных пациентов составил $31,29 \pm 1,02$ года (диапазон от 18 до 50 лет). Среди общего количества пациентов количество женщин составило 69 человек, а мужчин - 51.

Все пациенты были разделены на 2 группы по типу проводимого лечения: основную группу составили пациенты, получавшие в процессе противовоспалительного лечения введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP); группу сравнения - пациенты, получавшие только противовоспалительное лечение. Назначение противовоспалительной терапии было обосновано наличием воспалительного процесса в увеальной ткани, а также тем, что согласно данным научной литературы, выявление макулярного отека на фоне увеита является показанием к назначению противовоспалительной терапии даже при отсутствии других признаков активности увеита. [101]. Характеристика групп исследования представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика групп исследования

Параметры	Основная группа	Группа сравнения
Количество человек/глаз	70/70	50/50
Средний возраст, лет (M±m)	$30,67 \pm 1,12$	$32,17 \pm 1,40$
Пол, мужской/женский (кол-во человек, соотношение м/ж)	35/35 (1/1)	16/34 (1/2,125)
Поражение одностороннее/двустороннее (кол-во глаз, %)	19/51 (27/73%)	17/33 (34/66%)
Диапазон МКОЗ	0,005-1,0	0,005-1,0
Диапазон ВГД, мм рт. ст.	16-26	15-27

В основную группу вошло 70 пациентов (70 глаз) с диагнозом неинфекционный увеит, осложненный макулярным отеком, средний возраст составил $30,67 \pm 1,12$ лет (диапазон 18-50 лет), из них мужчин было 35 (50%), женщин – 35 (50%). Двусторонний процесс был диагностирован у 51 человека (73%), односторонний – у 19 человек (27%). Разброс значений остроты зрения в основной группе составил 0,005-1,0. ВГД было в пределах 16-26 мм рт. ст., средние значения составили $21,46 \pm 0,84$ мм рт. ст.

В группу сравнения были включены 50 человек (50 глаз), средний возраст составил $32,17 \pm 1,40$ лет (диапазон 18-50 лет), из них мужчин было 16 (32%), женщин - 34 (68%). Двусторонний процесс был диагностирован у 33 человек (66%), односторонний – у 17 (34%). Разброс значений остроты зрения в группе сравнения составил 0,005-1,0. ВГД было в пределах 15-27 мм рт. ст., средние значения составили $21,96 \pm 0,88$ мм рт. ст.

У всех пациентов увеит наблюдался на фоне системного ревматического заболевания, включающего: анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориазическую артропатию, системную красную волчанку, недифференцированный артрит, ревматоидный артрит (РА), болезнь Бехчета. Все пациенты получали базисную терапию системного ревматического заболевания, назначенную ревматологом, оценка эффективности базисной терапии проводилась не ранее 3 месяцев от ее назначения.

Критерием включения пациентов в основную группу и в группу сравнения являлось наличие у них неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком.

Критерием исключения для всех групп являлось наличие у пациентов: злокачественного новообразования; аллергической реакции на любой препарат, применяемый в исследовании; выраженного нарушения системы гемостаза (нейтропении $< 2 \times 10^9$ /л, повышения уровня АЛТ и АСТ в 10 раз, общего билирубина в 2 раза, снижения клиренса креатинина < 30 мл/мин, снижение уровня тромбоцитов < 150 тыс. Ед/мкл); состояния после перенесенной трансплантации органов; ВИЧ инфекции; психиатрических заболеваний; ал-

когольной/наркотической зависимости; а также беременные женщины и кормящие матери.

Исследование включало в себя четыре этапа. На первом этапе проводились анализ клинических проявлений увеита, оценка тяжести течения увеита, частоты развития рецидивов и структуры осложнений у пациентов, получавших базисную терапию системного ревматического заболевания согласно данным ретроспективного исследования.

На втором этапе для оценки влияния на выраженность местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, было проведено исследование уровня про-, противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А) в слезной жидкости по данным лабораторного анализа.

На третьем этапе работы разрабатывалась патогенетически ориентированная технология комплексного лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком. Технология включала применение противовоспалительной терапии, дополняя ее введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки).

На четвертом этапе были изучены результаты лечения у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, по предлагаемой технологии лечения в сравнении со схемой противовоспалительной терапии согласно данным клинико-инструментального исследования. С целью оценки патогенетической обоснованности применения разработанного метода лечения было проведено сравнительное исследование уровня про-, противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А) в слезной жидкости по данным лабораторного анализа у пациентов основной группы и группы сравнения.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Офтальмологические методы исследования

Всем пациентам обследованных групп, поступившим для лечения в Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, диагноз ставился на основании стандартного офтальмологического обследования. Сбор анамнеза проводился по общепринятым схемам с детальным уточнением времени снижения зрения.

Определение остроты зрения - проводилось по стандартной методике на автоматическом проекторе офтальмологических знаков «EUCARIS TS CP – 700 TOPCON» (Япония). Определялась не скорректированная и максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ). При значительном снижении зрения ($< 0,01$) выполнялась приблизительная визометрия, определение способности пациента к счету пальцев на различном расстоянии от лица.

Авторефрактометрия – определение рефракции проводилось на приборе «HUMPHRY» (США).

Измерение внутриглазного давления проводилось с помощью аппланационного тонометра Маклакова А.Н. грузом в 10 грамм по общепринятой методике.

Кинетическая сферопериметрия – определение полей зрения проводилось с использованием сферического периметра Гольдмана «КРМ» (Carl Zeiss, Германия) (Рисунок 1). Учитывалось наличие дефектов в поле зрения, оценка периферических границ полей зрения, в зависимости от яркости и размера движущегося светового объекта, соответствующего остроте зрения пациента.

Тест Амслера – проводился с использованием сетки Амслера, отмечались искажения и выпадения в центральном поле зрения (Рисунок 2).

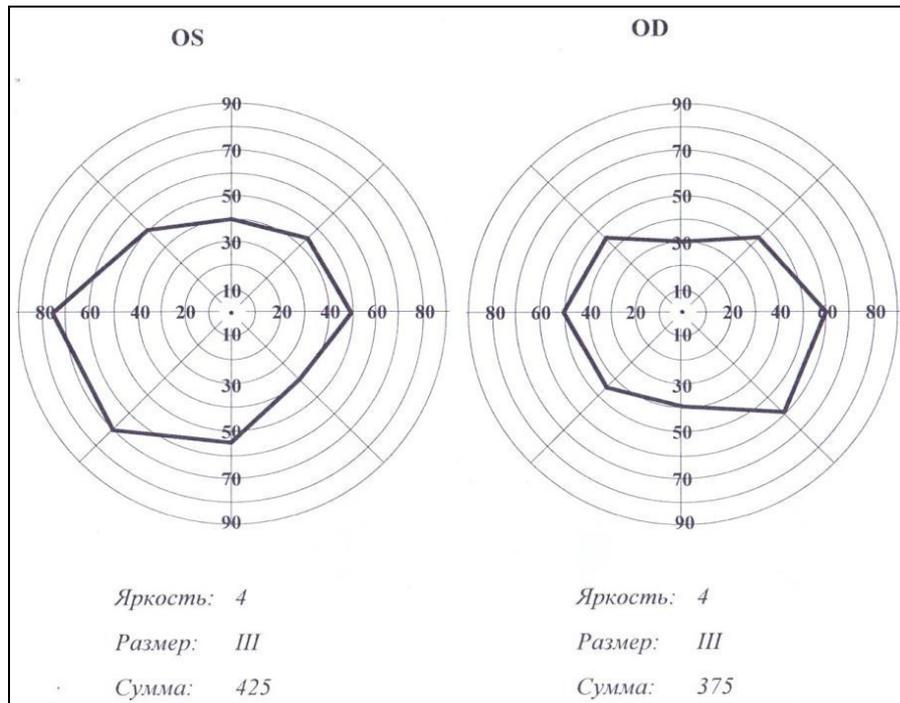


Рисунок 1 – Изменение полей зрения у пациента с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

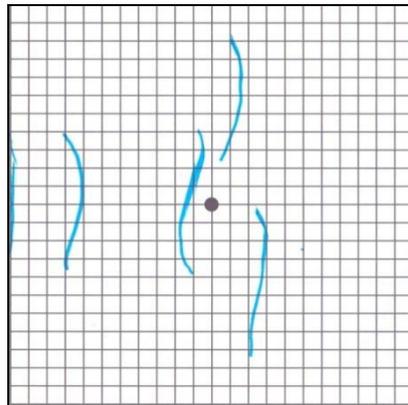


Рисунок 2 – Изображение теста Амслера (искажения в центральном поле зрения) у пациента с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

Биомикроофтальмоскопия – проводилась с использованием щелевой лампы «ТАКАГИ» (Япония) и бесконтактной линзы «Ocular Max Field» 78 Дптр, по результатам исследования судили о наличии воспалительных изменений переднего и заднего отрезков глаза (Рисунок 3, 4).

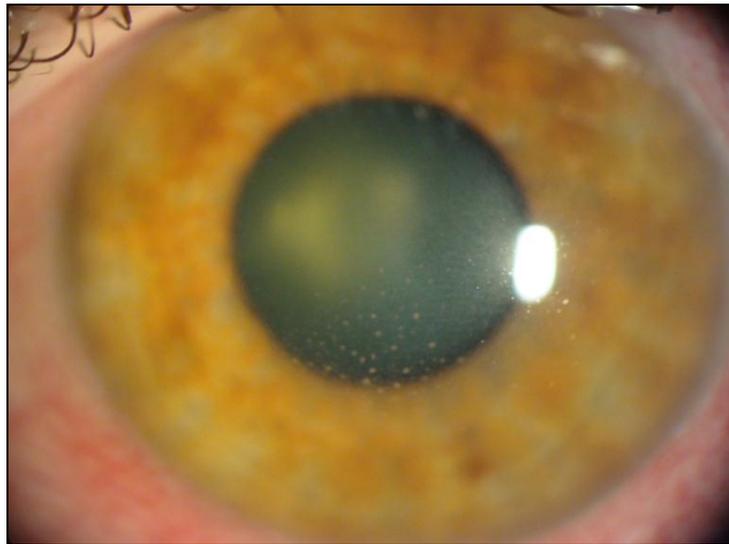


Рисунок 3 – Изображение переднего отрезка глаза у пациента с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком



Рисунок 4 – Глазное дно у пациента с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

Биомикрогониоскопия – проводилась с использованием щелевой лампы «TAKAGI» (Япония) и четырехзеркального гониоскопа Ван-Бойнингена для визуализации структур угла передней камеры у пациентов с вторичной глаукомой и офтальмогипертензией (Рисунок 5).

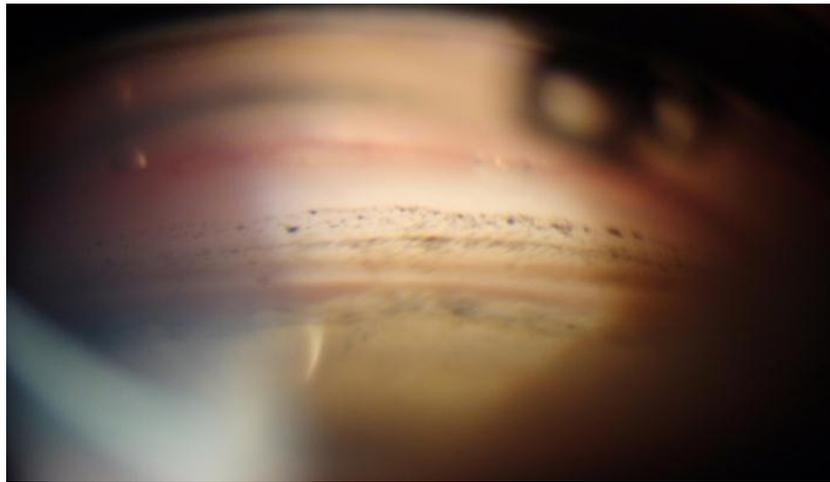


Рисунок 5 – Гониоскопическая картина угла передней камеры у пациента с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, и вторичной глаукомой

Ультразвуковое исследование – ультразвуковой метод исследования структур глазного яблока выполнялся с использованием «Ellex Eye Cubed» (Австралия) (Рисунок 6).

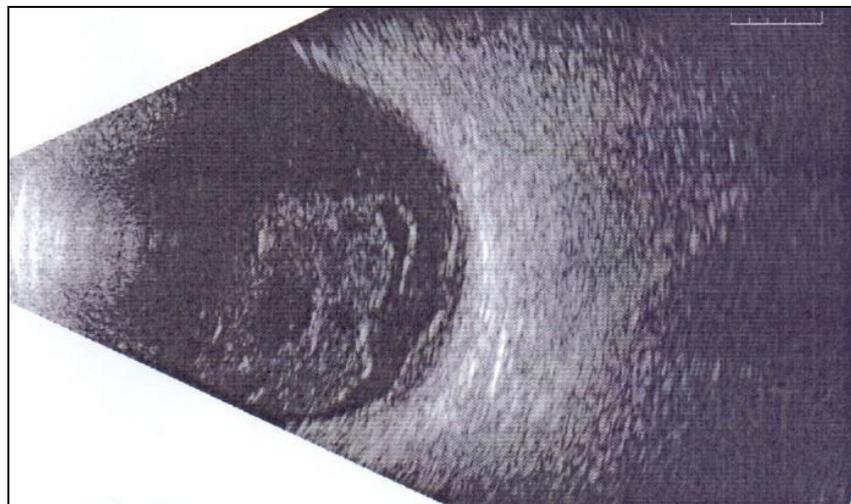


Рисунок 6 – Ультразвуковая картина структур глаза у пациента с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

При исследовании в В-режиме (двухмерное серошкальное изображение) анализировалось состояние анатомических структур глазного яблока (состояние преломляющих сред, характеристика помутнений стекловидного

тела по интенсивности, площади и локализации, толщина и положение оболочек глазного яблока) и ретробульбарного пространства. Оценка помутнений стекловидного тела по площади, уровню акустической плотности и локализации проводилась на основании классификации, предложенной Анджеловой Д.В. (2010) и согласно данным Щуко А.Г. и соавт. (2013) [4,134].

Оптическая когерентная томография – проводилась с использованием спектрального томографа «RTVue-100 XR Avanti» (Optovue, США), который позволяет визуализировать структуру сетчатки *in vivo* и проводить ее измерение (Рисунок 7).

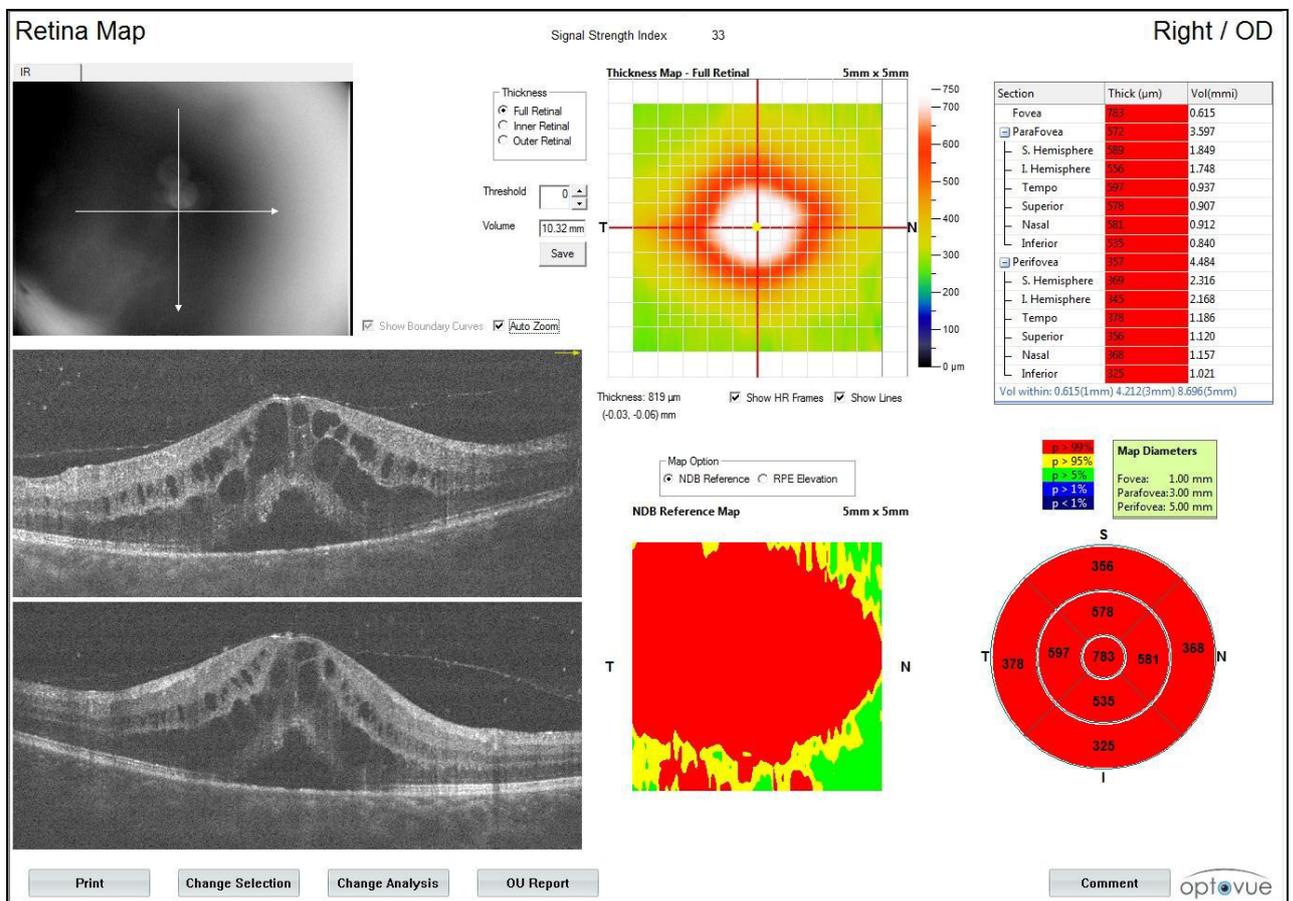


Рисунок 7 – Данные оптической когерентной томографии у пациента с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

В процессе настоящего исследования диагностическую ценность имело определение следующих параметров: толщины и объема всей сетчатки, отдельно ее внутренних и наружных слоев, толщины хориоидеи, измерение

производилось в области фовеа, парафовеа и перифовеа. Показатели толщины и объема сетчатки в макуле оценивались с помощью протокола сканирования «Retina Map». Для оценки толщины хориоидеи в области фовеа использовался протокол исследования «Retina Map», в котором вручную проводились измерения.

Полная толщина/объем всей сетчатки (thickness/volum full retinal) измерялись от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки. Толщина/объем внутренних слоев сетчатки (thickness/volum inner retinal) измерялись от внутренней пограничной мембраны до внутреннего плексиформного слоя и включали слой нервных волокон, ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой. Толщина/объем наружных слоев сетчатки (thickness/volum outer retinal) измерялись от слоя пигментного эпителия сетчатки до внутреннего плексиформного слоя и включали внутренний ядерный слой, наружный плексиформный, наружный ядерный слои, наружную пограничную мембрану, линию сочленения внутренних и наружных слоев фоторецепторов, пигментный эпителий сетчатки.

Картина толщины/объема была представлена в 9 зонах ETDRS, которые состояли из 3 концентрических кругов диаметром 1 мм (фовеа), 3 мм (парафовеа), 5 мм (перифовеа), с радиальными линиями, разделяющими наружные круги на 4 равные части (наружную, внутреннюю, верхнюю, нижнюю). Анализ толщины/объема в парафовеа и перифовеа проводился с учетом суммарного значения 4 частей. В норме толщина сетчатки в области фовеа составила 200-290 μm , толщина хориоидеи составила 250-350 μm .

Компьютерная микропериметрия – проводилась на конфокальном инфракрасном офтальмоскопе, объединенном с проекционной системой видимой части спектра, для проведения периметрии методом фундус-микропериметрии «Maia» (Centervue, Italy) (Рисунок 8).

Определяли оценку порога световой чувствительности макулы (минимальная интенсивность светового стимула, воспринимаемая субъектом на общем фоне), локализацию и устойчивость фиксации взора (способность

субъекта сосредоточить взор на определенной точке в пространстве), характеризующие функциональные нарушения макулярной области, получение изображений сетчатки в инфракрасном режиме.

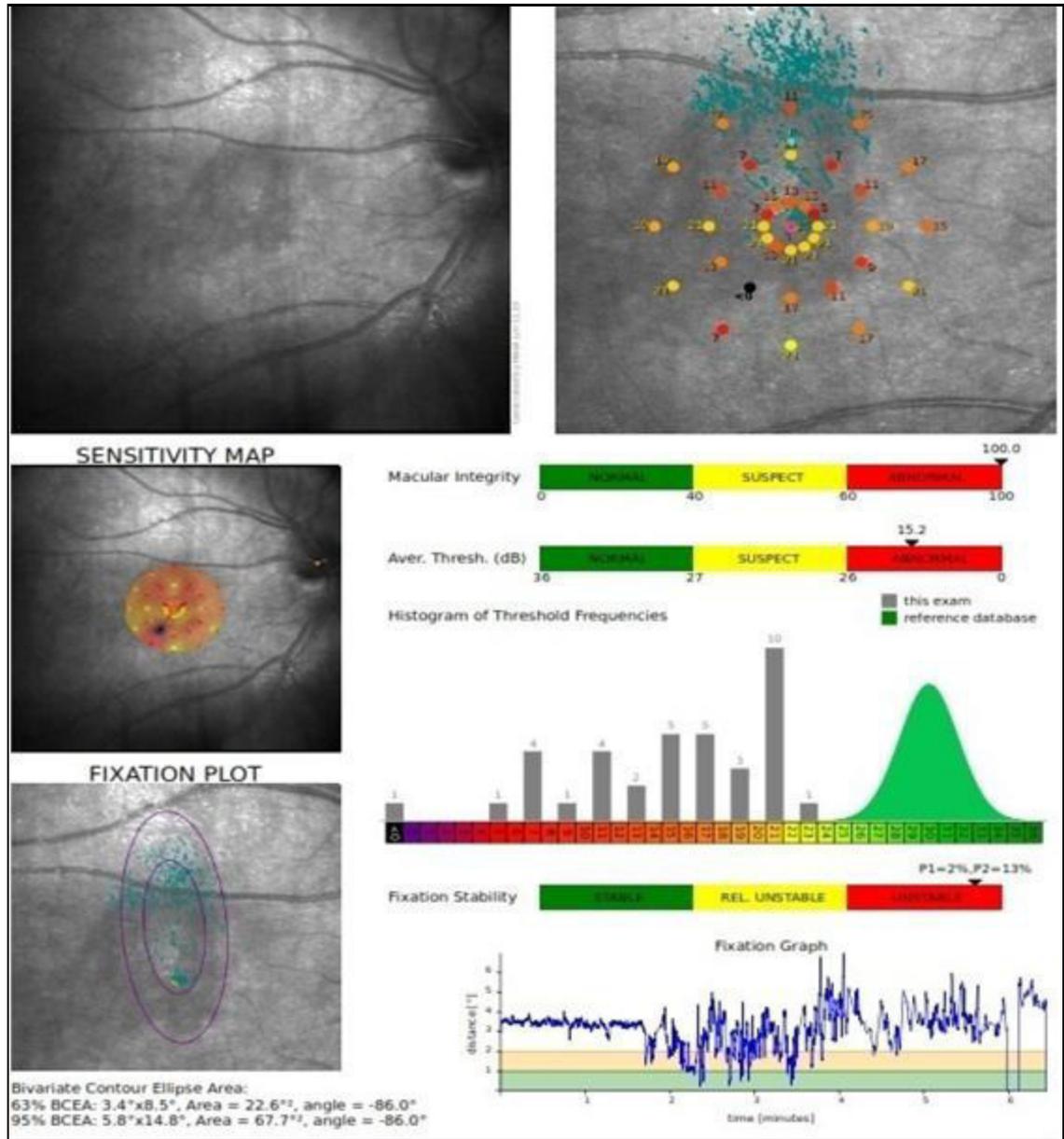


Рисунок 8 – Данные микропериметрии у пациента с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

Исследование проводилось с помощью теста «News expert exam» методом «4-2» – полный пороговый тест для подробного исследования чувствительности сетчатки, с сеткой стимулов 10° от области фовеа, 37 точек. Диапазон интенсивности стимулов: 0-36 dB.

С помощью КМ определялись показатели сниженного порога чувствительности сетчатки в макуле (macular integrity), среднего порога чувствительности (average threshold) и локализацию устойчивости фиксации взора. Индекс среднего порога чувствительности (average threshold) оценивает среднее значение всех измеренных точек и находится в пределах: нормальных значений 36-27 dB, субнормальных 27-25 dB и ненормальных 25-0 dB. Индекс сниженного порога чувствительности сетчатки в макуле (macular integrity) – дополнительный коэффициент, более чувствительный к локализованным функциональным изменениям, показывает % измеренных порогов < 25 dB. Его пределы: нормальные значения 0-40%, субнормальные 40-60%, ненормальные 60-100%. Индекс устойчивости фиксации подразделяется на: устойчивую (fixation stabil) - если > 75% точек фиксации находятся в круге диаметром 2°; относительно неустойчивую (fixation relatively unstabil) - если < 75% точек фиксации находятся в круге диаметром 2°, но > 75% точек фиксации находятся в пределах круга диаметром 4°; неустойчивую (fixation unstabil) - если < 75% точек фиксации находятся в круге диаметром 4°.

Фоторегистрация изображений переднего отрезка глаза – проводилась на щелевой лампе «Meditec AG» (Carl Zeiss, Германия) с использованием видеокамеры «Sony Handycam HDR-XR 500» (Япония) с разрешением в 12 Мп.

Фоторегистрация изображений глазного дна – проводилась на фундус камере «VISUCAM 500» (Carl Zeiss, Германия) с разрешением в 5 Мп.

2.2.2. Лабораторно-диагностические методы исследования

С целью исключения инфекционного характера увеита проводилось исследование СК на инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА): CMV, EBV, HSV-1,2, HZV, токсокары, токсоплазмы, хламидии.

До исследования пациентам обеих групп проводились общеклинические методы исследования (общий развернутый анализ крови, определение

глюкозы крови, биохимический анализ крови, исследование крови на маркеры HBV, HCV, ВИЧ, сифилис, общий анализ мочи, ЭКГ, ФЛГ), консультации оториноларинголога, гастроэнтеролога, стоматолога, ревматолога, пульмонолога, инфекциониста.

По рекомендации ревматолога всем пациентам с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, для коррекции базисной терапии системного ревматического заболевания было назначено проведение лабораторного контроля (ОАК, ОАМ, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины, СРБ, общего билирубина и фракций, щелочной фосфатазы, холестерина, общего белка и фракций, фибриногена)) 1 раз в 3 месяца; рентгеновской денситометрии 1 раз в 1-2 года; рентгенографии илеосакральных сочленений, кистей, стоп в динамике 1 раз в 1 год (по показаниям); УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, почек 1 раз в 1 год; наблюдение ревматолога).

2.3. Лабораторные методы исследования

Не вызывает сомнения, что для проведения научно-исследовательских работ на современном научно-методическом уровне требуется тщательный, патогенетически обоснованный подход к выбору как методов лабораторного тестирования, так и биологических субстратов, в которых будет проводиться изучение выбранных маркеров, в рамках цели и задач конкретного научного исследования.

В качестве биологического материала для исследования и оценки выраженности местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, была выбрана СЖ, забранная на 1 и 10 день терапии. В качестве нормативных значений исследуемых лабораторных показателей в СЖ были взяты данные, полученные при обследовании 20 «практически здоровых» лиц, аналогичного возраста, без офтальмологической и системной патологии, проходившие диагностическое обследование на базе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК

«Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Забор СЖ у пациентов проводился из нижнего конъюнктивального свода с помощью инсулинового шприца с пластиковой канюлей в пробирку типа эппендорф. Хранили полученный биологический материал при -70°C в течение 6 мес. после сбора. Образцы были использованы для лабораторной диагностики. Стимуляция слезопродукции осуществлялась механическим раздражением рецепторных окончаний тройничного нерва конъюнктивы глазного яблока.

Выбор в качестве биологического субстрата для исследования СЖ представляется абсолютно логичным и оправданным, учитывая необходимость оценки локального патологического процесса в увеальной ткани. Анализ научной литературы позволил провести отбор конкретных биологически активных молекул, изучение содержания которых позволило бы более углубленно изучить патогенез неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком.

Для решения поставленных в исследовании задач было выбрано определение следующих цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А.

ИЛ-4 - является цитокином, который способен активировать развитие иммунного ответа по Th-2 пути, регулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов, процессы биосинтеза и секреции антител, участвует в развитии пролиферативных и фибротических процессов, в том числе, аутоиммунного воспаления. Подавляет провоспалительную активность макрофагов и секрецию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α [125].

ИЛ-6 - является провоспалительным полипотентным цитокином, участвующим в процессах хронизации воспаления, аутоиммунного реагирования и антителообразования. ИЛ-6 подавляет секрецию ФНО- α и ИЛ-1 β , но активирует продукцию белков острой фазы воспаления [40,199, 271].

ИЛ-8 - провоспалительный цитокин, который продуцируется иммунокомпетентными клетками и является хемоаттрактантом, приводит к акти-

вазии миграции полиморфноядерных нейтрофилов в очаг воспаления. Его образование активируют бактериальные продукты, липополисахариды, травма, гипоксия, ФНО- α и ИЛ-1 β [85,291].

ИЛ-17А - проявляет выраженную провоспалительную активность, индуцирует синтез различных медиаторов воспаления, способствует развитию аутоиммунного процесса. Изменения уровня ИЛ-17А в СК влияет на развитие деструктивных изменений в суставах при РА и ЮИА [41, 264].

2.3.1. Определение концентраций интерлейкинов 4, 6, 8, 17А (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А) в слезной жидкости

Исследование проводилось в сотрудничестве с лабораторией иммунологии ФГБНУ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины СО РАН. Определение уровня цитокинов выполняли на коммерческих тест-системах для ИФА производства «Цитокин», Россия, по инструкции производителя. Результаты ИФА регистрировали на вертикальном фотометре Униплан (Россия) при длине волны 450 nm. Для определения концентраций ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А в анализируемых образцах пробах строился калибровочный график по «средним» оптической плотности каждого стандартного раствора. Концентрацию ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А выражали в пг/мл.

2.4. Статистические методы исследования

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц и графиков. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 производства Stat Soft Inc (USA).

Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, в связанных попарно выборках с помощью критерия Вилкоксона. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя, m – ошибка средней. Корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Статистически значимым считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95% ($p < 0,05$) [57].

Исследование было проведено в соответствии со стандартами

надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г. с поправками 2000 г.), Федеральным законом РФ от 21.11.11 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». До включения в исследование от всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие на проведение лечения, забор СЖ, а также использование данных исследования в научных целях.

Глава 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ УВЕИТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ БАЗИСНУЮ ТЕРАПИЮ СИСТЕМНОГО РЕВМАТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Целью данной главы является проведение ретроспективного анализа, для оценки особенностей клинического течения и осложнений неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, у пациентов, получавших базисную терапию по поводу системного ревматического заболевания.

Для достижения цели исследования следовало решить следующие задачи: изучить на основании ретроспективного анализа частоту развития и структуру постuveальных осложнений, показатели максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) в зависимости от длительности течения заболевания, изучить эффективность влияния наиболее распространенных схем базисной терапии на течение неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком.

3.1. Ретроспективный анализ частоты развития постuveальных осложнений в зависимости от длительности течения увеита у пациентов, получавших базисную терапию системного ревматического заболевания

Для оценки частоты развития и структуры постuveальных осложнений в зависимости от длительности течения увеита проведен ретроспективный анализ у 120 пациентов (120 глаз) в период с 2011 по 2018 годы.

Распределение увеита по локализации и типу течения проводилось согласно международной классификации увеитов Jabbs D. (2005) [203]. Оценка тяжести течения увеита учитывалась в соответствии с рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (SUN, 2005) и согласно данным Нероева В.В. и соавт. (2012)[33, 103]. Распределение пациентов в зависимости от характера увеита, сделанное на основании офтальмологического обследования, у пациентов обследованных групп представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов в зависимости от характера увеита (n=120 глаз)

Разделение увеита	Количество глаз (n), %	
	Основная группа (n)	Группа сравнения (n)
По анатомической локализации:		
Передний	n=3 (4%)	n=13 (26%)
Срединный	n=3 (4%)	n=2 (4%)
Задний	n=4 (6%)	n=6 (12%)
Генерализованный	n=60 (86%)	n=29 (58%)
По степени тяжести:		
Легкая	n=4 (6%)	n=12 (24%)
Средняя	n=59 (84%)	n=34 (68%)
Тяжелая	n=7 (10%)	n=4 (8%)
По типу течения:		
Острый	n=3 (4%)	n=12 (24%)
Хронический	n=67 (96%)	n=38 (76%)
Количество глаз в группе	n=70 (100%)	n=50 (100%)
Хронический увеит по типу течения (n=105 глаз):		
Персистирующий	n=5 (7%)	n=10 (26%)
Рецидивирующий	n=62 (93%)	n=28 (74%)
Количество глаз с хроническим увеитом	n=67 (100%)	n=38 (100%)

Анализ представленных в таблице 4 данных позволяет сделать заключение, что среди пациентов обеих групп наиболее часто встречался хронический генерализованный увеит средней степени тяжести.

Среди общего количества пациентов (120 человек) двусторонний увеит наблюдался у 84 человек (70%), односторонний у 36 человек (30%); острый увеит встречался у 15 человек (12,5%), хронический у 105 человек (87,5%). Среди пациентов с хроническим течением чаще встречался рецидивирующий увеит у 90 человек (86%), персистирующий у 15 человек (14%). В зависимости от анатомической локализации у 89 человек (74,2%) наблюдался генера-

лизованный увеит, передний увеит у 16 человек (13,3%), задний увеит у 10 человек (8,3%) и у 5 человек (4,2%) срединный увеит. Пациенты со средней степенью тяжести увеита составили 93 человека (77,5%), с легкой степенью 16 человек (13,3%) и 11 человек с тяжелым увеитом (9,2%). У пациентов с двусторонним увеитом для анализа был выбран худший глаз.

Средняя длительность увеита у пациентов обеих групп составила $27,57 \pm 1,61$ мес. (диапазон 3 мес. – 6 лет), данные представлены в таблице 5. У пациентов основной группы длительность увеита составила в большинстве случаев > 36 мес. (59%), у пациентов группы сравнения – от 7 до 12 мес. (28%).

Таблица 5 – Распределение пациентов в зависимости от длительности течения увеита (n=120 глаз)

Длительность увеита, месяц	Количество глаз (n), %	
	Основная группа (n)	Группа сравнения (n)
До 3 месяцев	n=3 (4%)	n=12 (24%)
3-6 месяцев	n=2 (3%)	n=10 (20%)
7-12 месяцев	n= 7 (10%)	n=14 (28%)
13-24 месяца	n=14 (20%)	n=6 (12%)
25-36 месяцев	n=3 (4%)	n=2 (4%)
Более 36 месяцев	n=41 (59%)	n=6 (12%)
Всего	n=70 (100%)	n=50 (100%)

У пациентов обеих групп на 79 глазах (66%) регистрировались осложнения: вторичная поствоспалительная макулодистрофия на 46 глазах (38%), эпиретинальная мембрана на 31 глазу (26%), периферические витреоретинальные тракции на 24 глазах (20%), лентовидная дегенерация роговицы на 22 глазах (18%), увеальная катаракта на 18 глазах (15%), увеальная глаукома на 14 глазах (12%), частичная атрофия зрительного нерва на 14 глазах (12%). Перечисленные осложнения часто встречались в сочетании. Данные представлены в таблице 6. Преобладало развитие вторичной поствоспалительной

макулодистрофии: 46% случаев наблюдения среди пациентов основной группы и 28% случаев наблюдения у пациентов группы сравнения.

Таблица 6 – Характеристика увеальных осложнений у пациентов обследованных групп (n=120 глаз)

Увеальные осложнения	Количество глаз (n), %	
	Основная группа (n)	Группа сравнения (n)
Вторичная поствоспалительная макулодистрофия	n=32 (46%)	n=14 (28%)
Эпиретинальная мембрана	n=21 (30%)	n=10 (20%)
Увеальная глаукома	n= 10 (14%)	n=4 (8%)
Увеальная катаракта	n=10 (14%)	n=8 (16%)
Лентовидная дегенерация роговицы	n=16 (23%)	n=6 (12%)
Периферические витреоретинальные тракции	n=14 (20%)	n=10 (20%)
Частичная атрофия зрительного нерва	n=10 (14%)	n=4 (8%)
Общее количество глаз с осложнениями	n=54 (77%)	n=25 (50%)
Количество глаз в группе	n=70	n=50

Был проведен анализ частоты возникновения осложнений в зависимости от длительности увеита. Характеристика увеальных осложнений в зависимости от длительности течения увеита представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение увеальных осложнений в зависимости от длительности течения увеита (n - количество глаз, %), (n=120)

Увеальные осложнения	Длительность увеита > 24 мес.	Длительность увеита 6 – 24 мес.	Длительность увеита < 6 мес.
Вторичная поствоспалительная макулодистрофия	34 (65%)	12 (29%)	-
Эпиретинальная мембрана	17 (33%)	14 (34%)	-
Увеальная глаукома	13 (25%)	1 (2%)	-
Увеальная катаракта	13 (25%)	5 (12%)	-
Лентовидная дегенерация роговицы	22 (42%)	-	-
Периферические витреоретинальные тракции	14 (27%)	8 (20%)	2 (7%)
Частичная атрофия зрительного нерва	11 (21%)	3 (7%)	-
Всего	52 (43%)	41 (34%)	27 (23%)

При длительности увеита < 6 мес. (27 глаз) в 7% наблюдалось развитие периферических витреоретинальных тракций, других осложнений не было выявлено. При длительности увеита от 6 до 24 мес. (41 глаз) развитие вторичной макулодистрофии у пациентов обеих групп наблюдалось в 29%, эпиретинальной мембраны - 34%, увеальной глаукомы - 2%, увеальной катаракты - 12%, периферические витреоретинальные тракции наблюдались в 20%, частичная атрофия зрительного нерва в 7%, лентовидная дегенерация роговицы не регистрировалась.

С увеличением длительности течения увеита > 24 мес. (52 глаза) количество осложнений значительно возрастало. У пациентов обеих групп встречались осложнения: вторичная макулодистрофия - 65%, эпиретинальная мембрана - 33%, увеальная глаукома - 25%, увеальная катаракта - 25%, лентовидная дегенерация роговицы - 42%, периферические витреоретинальные тракции - 27%, частичная атрофия зрительного нерва - 21%.

До проведения лечения были исследованы зрительные функции у пациентов обеих групп в зависимости от длительности течения увеита. Показатели МКОЗ представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Показатели МКОЗ в зависимости от длительности течения увеита (n-количество глаз, %), (n=120)

МКОЗ	Длительность увеита > 24 мес.	Длительность увеита 6 – 24 мес.	Длительность увеита < 6 мес.
> 0,6	-	3 (7%)	23 (85%)
0,3-0,6	16 (31%)	34 (83%)	4 (15%)
< 0,3	36 (69%)	4 (10%)	-
Всего	52	41	27

Высокая острота зрения (> 0,6) встречалась при длительности увеита < 6 мес. в 85% случаев, в 7% при длительности увеита 6–24 мес., и не наблюдалась при длительности увеита > 24 мес. Низкая острота зрения (< 0,3) отмечалась в 69% случаев при длительности увеита > 24 мес., в 10% при длительности увеита 6–24 мес. и не наблюдалась при длительности увеита < 6 мес.

Показатели МКОЗ в пределах 0,3–0,6 регистрировались в 31% случаев при длительности увеита > 24 мес., в 83% при длительности увеита 6–24 мес. и в 15% при длительности увеита < 6 мес.

Таким образом, было выявлено, что среди пациентов обеих групп наиболее часто встречался хронический генерализованный увеит средней степени тяжести, среди них двусторонний процесс наблюдался в 70%, односторонний - в 30% случаев наблюдения. Проведенный ретроспективный анализ позволил выявить следующее количество и структуру постувеальных осложнений: вторичная поствоспалительная макулодистрофия 38%, эпиретинальная мембрана 26%, периферические витреоретинальные тракции 20%, лентовидная дегенерация роговицы 18%, увеальная катаракта 15%, увеальная глаукома 12%, частичная атрофия зрительного нерва 12% случаев наблюдения. Установлено, что количество осложнений зависит от длительности течения увеита. С увеличением длительности течения увеита > 24 мес. количество осложнений значительно возрастало, относительно данных полученных в группе пациентов с длительностью течения увеита < 24 мес. (макулодистрофия - 65% против 29%; увеальная глаукома - 25% против 2%; увеальная катаракта - 25% против 12%; частичная атрофия зрительного нерва - 21% против 7%). Установлено, что при увеличении длительности течения увеита > 24 мес. низкие значения МКОЗ (< 0,3) регистрировались в 69% случаев наблюдения, против 10% при длительности течения заболевания < 24 мес., что связано с увеличением частоты развития увеальных осложнений.

3.2. Ретроспективная оценка влияния наиболее распространенных схем базисной терапии на особенности течения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком.

Для оценки результатов влияния различных схем базисной терапии системного ревматического заболевания на тяжесть течения увеального процесса и частоту развития рецидивов увеита проведен ретроспективный анализ у 120 пациентов (120 глаз) в период с 2011 по 2018 годы.

У всех пациентов увеит наблюдался на фоне системного ревматического заболевания. У 82 человек (69%) увеит регистрировался на фоне анкилозирующего спондилоартрита (АС), у 11 человек (9%) - псориатической артропатии, у 10 человек (8%) - системной красной волчанки, у 7 человек (6%) - недифференцированного артрита, у 5 человек (4%) ревматоидного артрита (РА) и у 5 человек (4%) болезни Бехчета. Характеристика системной ревматической патологии представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика системной ревматической патологии у пациентов обследованных групп (n=120 человек)

Системная патология	Количество человек (n), %	
	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=50)
Анкилозирующий спондилоартрит	n=51 (73%)	n=31 (62%)
Псориатическая артропатия	n=5 (7%)	n=6 (12%)
Системная красная волчанка	n= 4 (6%)	n=6 (12%)
Ревматоидный артрит	n=3 (4%)	n=2 (4%)
Болезнь Бехчета	n=3 (4%)	n=2(4%)
Недифференцированный артрит	n=4 (6%)	n=3 (6%)

У пациентов обеих групп увеит в большинстве случаев встречался на фоне АС. В 83% случаев у пациентов с АС наблюдался HLA-B27 - позитивный увеит, а в 17% HLA-B27 - негативный увеит. Характеристика представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Распространенность увеита в зависимости от наличия HLA-B27 у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (n = 82 человека)

Признак	Пациенты с анкилозирующим спондилоартритом (n), %	
	Количество человек, n = 82	%
Наличие HLA-B27	68	83
Отсутствие HLA-B27	14	17

Средняя длительность системного ревматического заболевания составила $29,59 \pm 1,85$ мес. (диапазон 3 мес. – 6 лет). Характеристика длительности системной патологии представлена в таблице 11. У пациентов основной

группы в большинстве случаев (57%) длительность системной ревматической патологии составила > 3 лет, у пациентов группы сравнения (60%) < 1 года.

Таблица 11 – Характеристика длительности течения системной ревматической патологии у пациентов обследованных групп (n=120 человек)

Длительность системного заболевания	Количество человек (n), %	
	Основная группа (n)	Группа сравнения (n)
До 1 года	n=4 (6%)	n=30 (60%)
1-3 года	n=26 (37%)	n=13 (26%)
Более 3 лет	n=40 (57%)	n=7 (14%)
Всего	n= 70 (100%)	n=50 (100%)

Все пациенты, включенные в исследование, получали перорально базисное лечение системного ревматического заболевания в виде монотерапии: метотрексат 7,5-25 мг/нед. 32 человека (27%), сульфасалазин 1,5-2,0 г/сут. 24 человека (20%), циклоспорин 2,5-3,0 мг/кг/сут. 8 человек (7%), азатиоприн 1,0-2,0 мг/кг/сут. 10 человек (8%), плаквенил 200-400 мг/сут. 10 человек (8%), преднизолон 10-15 мг/сут. 12 человек (10%). А также пациенты получали базисное лечение системного ревматического заболевания в виде сочетания перорального применения метотрексата 10-25 мг/нед. с введением ГИБП: инфликсимаб 5 мг/кг/нед. внутривенно 5 человек (4%), адалимумаб 40 мг 1 р/2 нед. подкожно 3 человека (3%), цертолизумаб пэгол 400 мг 1р/4 нед. подкожно 5 человек (4%), голимумаб 50 мг 1р/4 нед. подкожно 5 человек (4%), этанерцепт 50 мг/нед. подкожно 6 человек (5%).

Базисная терапия системного ревматического заболевания была назначена ревматологом после установления диагноза всем пациентам с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком. Оценка эффективности базисной терапии проводилась не ранее 3 месяцев после ее назначения. Распределение базисной терапии по группам представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Распределение базисной терапии среди пациентов (n=120 человек)

Базисная терапия	Основная группа (n), %		Группа сравнения (n), %	
	Количество человек (n)	%	Количество человек (n)	%
Метотрексат	20	29	12	24
Циклоспорин	5	7	3	6
Азатиоприн	5	7	5	10
Плаквенил	4	6	6	12
Сульфасалазин	14	20	10	20
Преднизолон	7	10	5	10
Метотрексат + инфликсимаб	3	4	2	4
Метотрексат + адалимумаб	2	3	1	2
Метотрексат + цертолизумаб пэгол	3	4	2	4
Метотрексат + голимумаб	3	4	2	4
Метотрексат + этанерцепт	4	6	2	4
Всего	70	100	50	100

Базисная терапия в качестве монотерапии включала у пациентов основной группы: метотрексат (29%), циклоспорин (7%), азатиоприн (7%), плаквенил (6%), сульфасалазин (20%), преднизолон (10%); а также в виде сочетания метотрексата с ГИБП: инфликсимаб (4%), адалимумаб (3%), цертолизумаб пэгол (4%), голимумаб (4%) и этанерцепт (6%). Базисная терапия в качестве монотерапии включала у пациентов группы сравнения: метотрексат (24%), циклоспорин (6%), азатиоприн (10%), плаквенил (12%), сульфасалазин (20%), преднизолон (10%); а также в виде сочетания метотрексата с ГИБП: инфликсимаб (4%), адалимумаб (2%), цертолизумаб пэгол (4%), голимумаб (4%) и этанерцепт (4%). Помимо базисной терапии ревматологом было рекомендовано: аквадетрим (вигантол) 8-14 капель 1 р/нед. постоянно, фолиевая кислота 5 мг (при приеме метотрексата через 24 часа), целекоксиб 400 мг/сут. (эторикоксиб 60 мг/сут.) длительно, омепразол (пантопразол) 20 мг/сут. длительно, местно на суставы нимесулид (ибупрофен) гель по по-

требности, диета с высоким содержанием кальция (1500 мг/сут.), занятия лечебной физкультурой регулярно, наблюдение в динамике.

Учитывая, что все пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию по поводу системного ревматического заболевания назначенную ревматологом, была проанализирована оценка влияния базисной терапии на развитие и клинические особенности течения неинфекционного увеита. Оценка проводилась не ранее 3 месяцев после ее назначения. Оценка влияния базисной терапии на тяжесть течения увеита представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Влияние базисной терапии на тяжесть течения увеита (n=120 глаз)

Базисная терапия	Легкая степень тяжести увеита		Средняя степень тяжести увеита		Тяжелая степень тяжести увеита	
	Количество глаз (n)	%	Количество глаз (n)	%	Количество глаз (n)	%
Метотрексат	4	25	25	27	3	27,3
Циклоспорин	5	31	3	3	-	-
Азатиоприн	1	6	9	10	-	-
Плаквенил	-	-	10	11	-	-
Сульфасалазин	-	-	22	24	2	18,2
Преднизолон	-	-	8	9	4	36,3
Метотрексат + инфликсимаб	1	6	4	4	-	-
Метотрексат + адалиму-маб	3	19	-	-	-	-
Метотрексат + цертолизумаб пэгол	-	-	4	4	1	9,1
Метотрексат + голиму-маб	-	-	4	4	1	9,1
Метотрексат + этанер-цепт	2	13	4	4	-	-
Всего	16	100	93	100	11	100

При использовании метотрексата у всех пациентов увеит протекал в легком (25%), средней степени тяжести (27%) и тяжелом (27,3%) вариантах течения. В случае использования сульфасалазина у пациентов обеих групп чаще наблюдался увеит средней степени тяжести (24%) и тяжелого течения (18,2%); при применении циклоспорина чаще развивался увеит легкой степени тяжести (31%) и средней степени тяжести (3%); при использовании преднизолона наиболее часто встречался увеит тяжелой степени (36,3%), реже увеит средней степени тяжести (9%). На фоне применения азатиоприна наблюдался увеит легкой степени тяжести (6%) и средней степени тяжести (10%), а при использовании плаквенила встречался увеит средней степени тяжести (11%). При сочетании метотрексата с цертолизумабом пэгол, голимумабом развивался увеит тяжелой степени (9,1%), средней степени тяжести (4%); при сочетании метотрексата с инфликсимабом (6%), адалимумабом (19%), этанерцептом (13%) развивался увеит легкой степени тяжести. Увеит средней степени тяжести встречался при сочетании метотрексата с инфликсимабом (4%), этанерцептом (4%).

Оценивалась эффективность влияния базисной терапии на частоту развития рецидивов увеита. Общее количество рецидивов рассчитывалось среди пациентов с хроническим течением увеита (105 человек). Результаты влияния базисной терапии на частоту развития рецидивов увеита представлены в таблице 14. Часторецидивирующее течение увеита (≥ 3 р/год) чаще развивалось при применении метотрексата (4,8%), сульфасалазина (3,8%) и преднизолона (2,85%). Редкоречидивирующее (< 3 р/год) течение чаще наблюдалось при использовании метотрексата (13,3%), сульфасалазина (12,4%), плаквенила (7,65%), азатиоприна (7,6%), преднизолона (5,7%), циклоспорина (6,7%). Непрерывное течение увеита наиболее часто наблюдалось при применении сульфасалазина (6,7%), а также метотрексата (2,85%), преднизолона (2,85%).

При сочетанном назначении метотрексата с иTNF- α рецидивы наблюдались в 22,8%, из них чаще при сочетании с этанерцептом (5,7%), цертоли-

зумабом пэгол (4,75%), голимумабом (4,75%), инфликсимабом (4,75%) и реже (1 раз в 2-3 года) с адалимумабом (2,85%).

Таблица 14 – Частота развития рецидивов увеита у пациентов в зависимости от базисной терапии (кол-во глаз, %) (n=105 глаз)

Базисная терапия	Частота рецидивов в год				
	1 раз в 2-3 года (n=5)	1 раз в год (n=34)	2 раза в год (n=32)	3 раза в год (n=19)	Непрерывно (n=15)
Метотрексат	-	8 (7,6%)	6 (5,7%)	5 (4,8%)	3 (2,85%)
Циклоспорин	-	5 (4,8%)	2 (1,9%)	-	-
Азатиоприн	-	6 (5,7%)	2 (1,9%)	-	-
Плаквенил	-	3 (2,85%)	5 (4,8%)	-	-
Сульфасалазин	-	7 (6,7%)	6 (5,7%)	4 (3,8%)	7 (6,7%)
Преднизолон	-	2 (1,9%)	4 (3,8%)	3 (2,85%)	3 (2,85%)
Метотрексат + инфликсиаб	2 (1,9%)	3 (2,85%)	-	-	-
Метотрексат + адалимумаб	3 (2,85%)	-	-	-	-
Метотрексат + цертолизумаб пэгол	-	-	4 (3,8%)	1 (0,95%)	-
Метотрексат + голимумаб	-	-	-	4 (3,8%)	1 (0,95%)
Метотрексат + этанерцепт	-	-	3 (2,85%)	2 (1,9%)	1 (0,95%)

Таким образом, при проведении ретроспективного анализа было установлено, что при применении метотрексата и сульфасалазина в 27% и 24% случаев наблюдения соответственно, у пациентов чаще наблюдался увеит средней степени тяжести, а при применении преднизолона и сульфасалазина в 36,3% и 18,2% случаев наблюдения соответственно, наиболее часто встречался увеит тяжелой степени. При сочетании метотрексата и адалимумаба в 2,85% случаев было установлено наиболее редкое развитие рецидивов увеита (1 раз в 2-3 года), а при монотерапии метотрексатом в 4,8% случаев регистрировалось наиболее частое развитие рецидивов патологического процесса (≥ 3 раз в год), применение сульфасалазина в 6,7% случаев приводило к непрерывному течению заболевания.

ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ МЕСТНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМ УВЕИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ, НА ОСНОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРО-, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ

Целью данной главы явилась оценка выраженности местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, с помощью определения в СЖ концентраций цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А. В качестве нормативных значений исследуемых лабораторных показателей в СЖ были взяты данные контрольной группы.

Для этого на данном этапе исследования следовало решить следующие задачи: провести сравнительный анализ уровня цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком (120 человек), до лечения в сравнении с контрольной группой (20 человек, аналогичного возраста, без офтальмологической и системной патологии); оценить корреляционные взаимосвязи между цитокинами ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А в СЖ у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.

4.1. Содержание ИЛ-17А, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4 в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

В процессе исследования концентраций цитокинов, которые могут принимать участие в механизмах развития неинфекционного увеита, осложненного, макулярным отеком, были получены следующие данные.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-17А в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным, макулярным отеком, составило $185,2 \pm 18,7$ пг/мл. Показатели ИЛ-17А в контрольной группе, принятые за нормативные показатели, составили $18,9 \pm 3,7$ пг/мл. При статистической обработке полученных данных было показано, что средняя концентраций ИЛ-17А в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным

отеком, была в 9,79 раз выше значения средней изучаемого показателя пациентов контрольной группы и достоверно от нее отличалась ($p < 0,01$). В графическом виде данные исследования представлены на рисунке 9.

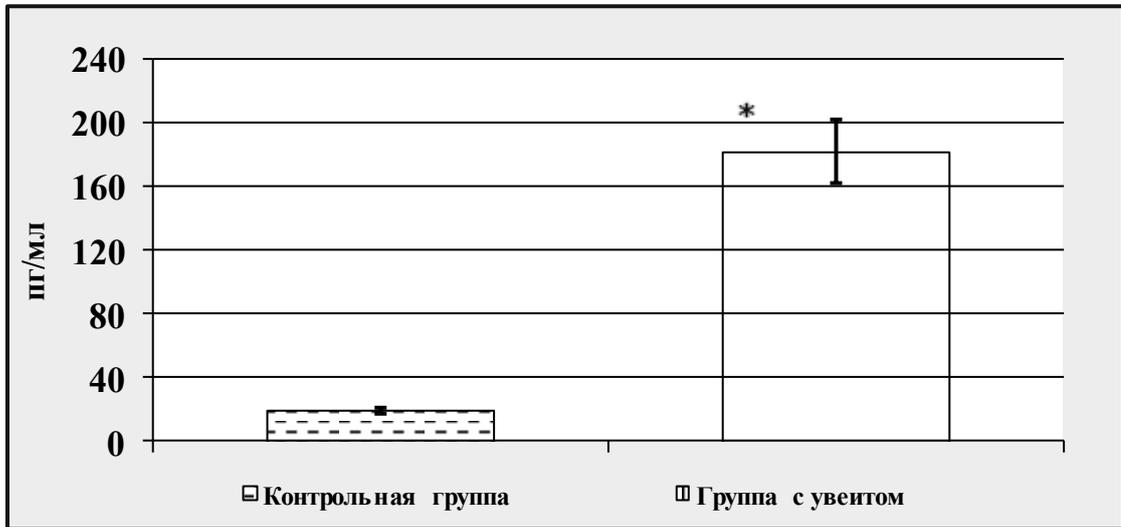


Рисунок 9 – Концентрация ИЛ-17А в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в сравнении с контрольной группой

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в контрольной группе ($p < 0,01$)

Полученные данные свидетельствуют о значимой роли ИЛ-17А в развитии каскада воспалительной реакции у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, и активности местного воспалительного процесса. Это заключение подтверждается данными, полученными при определении содержания других провоспалительных цитокинов.

При оценке содержания ИЛ-6, провоспалительного цитокина, участвующего в хронизации воспалительного процесса и являющегося участником развития аутоиммунного реагирования, в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, составили $82,4 \pm 7,7$ пг/мл. Показатели ИЛ-6 в контрольной группе, принятые за нормативные показатели, составили $9,6 \pm 2,0$ пг/мл. При статистической обработке полученных данных было показано, что средняя концентраций ИЛ-6 в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, была в 8,58 раза выше

значения средней изучаемого показателя пациентов контрольной группы и достоверно от нее отличалась ($p < 0,01$). В графическом виде данные исследования представлены на рисунке 10.

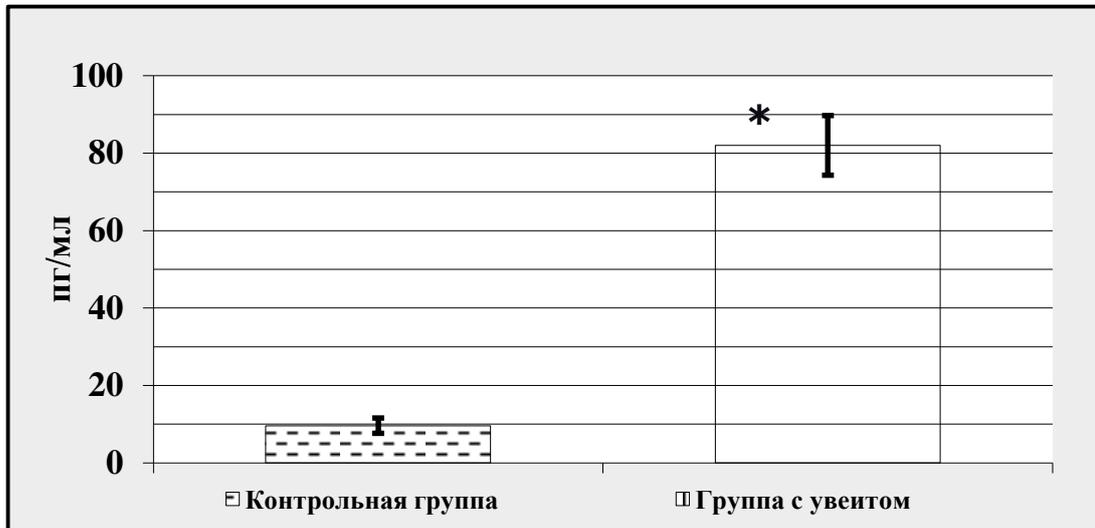


Рисунок 10 – Концентрация ИЛ-6 в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в сравнении с контрольной группой

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в контрольной группе ($p < 0,01$)

Полученные данные свидетельствуют о существенной роли ИЛ-6 в развитии хронического аутоиммунного воспаления у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8, хемокина, обладающего провоспалительными свойствами, в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, составило $79,5 \pm 8,6$ пг/мл. Показатели ИЛ-8 в контрольной группе, принятые за нормативные показатели, составили $12,6 \pm 4,2$ пг/мл. При статистической обработке полученных данных было показано, что средняя концентрация ИЛ-8 в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, была в 6,30 раза выше значения средней изучаемого показателя пациентов контрольной группы и достоверно от нее отличалась ($p < 0,01$). В графическом виде данные исследования представлены на рисунке 11.

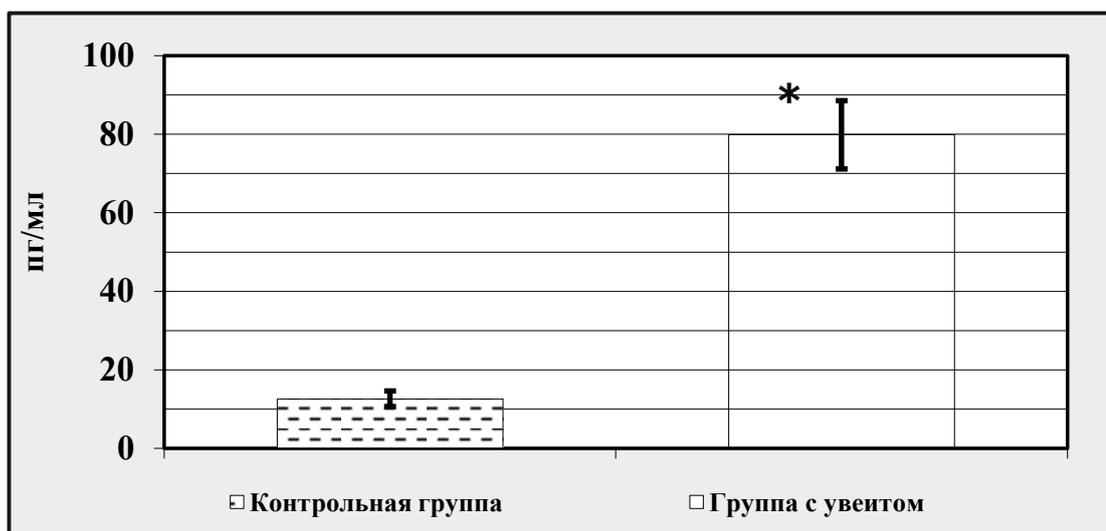


Рисунок 11 – Концентрация ИЛ-8 в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в сравнении с контрольной группой

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в контрольной группе ($p < 0,01$)

Полученные данные подтверждают сделанное выше заключение о значимой роли ИЛ-8 в развитии местного деструктивно-воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом.

Следующим этапом настоящего исследования было определение содержания ИЛ-4, способного активировать гуморальное звено иммунной системы и синтез антител, являющегося одним из ключевых индукторов развития аутоиммунного реагирования, в СЖ у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, было выявлено $29,3 \pm 4,4$ пг/мл. Показатели ИЛ-4 в контрольной группе, принятые за нормативные показатели, составили $11,3 \pm 3,1$ пг/мл. При статистической обработке полученных данных было показано, что средняя концентраций ИЛ-4 в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, была в 2,59 раза выше значения средней изучаемого показателя пациентов контрольной группы и достоверно от нее отличалась ($p < 0,01$). В графическом виде данные исследования представлены на рисунке 12.

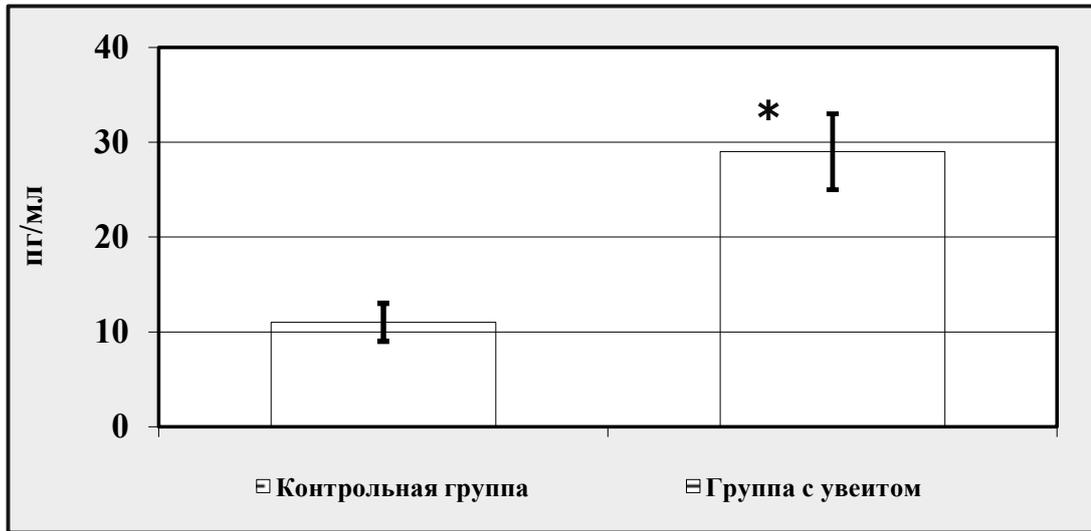


Рисунок 12 – Концентрация ИЛ-4 в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в сравнении с контрольной группой

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в контрольной группе ($p < 0,01$)

Повышение концентраций ИЛ-4 в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, может быть связано с его участием в развитии процессов аутоиммунного реагирования, пролиферативных и фибропластических.

4.2. Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

Для оценки роли и значимости изучаемых показателей цитокинов в механизмах развития увеального процесса важным является не только установление факта изменения содержания цитокинов в СЖ, но и наличие взаимосвязей между ними, в связи с этим был проведен корреляционный анализ.

Представленные в обзоре научной литературы данные о роли и значимости местного иммуновоспалительного процесса в механизмах развития неинфекционного увеита нашли подтверждение в настоящем исследовании, о чем свидетельствует установленное достоверное повышение концентраций цитокинов, обладающих провоспалительной активностью, что определило необходимость проведения корреляционного анализа. В результате прове-

денного статистического анализа, были выявлены коррелятивные взаимосвязи, представленные в таблице 15.

Таблица 15 – Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

Сравниваемые показатели		Основная группа и группа сравнения	
Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Критерий значимости различий (p)
ИЛ-17А	ИЛ-8	0,5	p<0,05
ИЛ-17А	ИЛ-6	0,75	p<0,05
ИЛ-4	ИЛ-6	0,45	p<0,05
ИЛ-17А	ИЛ-4	0,12	p<0,1
ИЛ-6	ИЛ-8	0,22	p<0,1
ИЛ-4	ИЛ-8	0,2	p<0,1

При анализе результатов исследования, представленных в таблице 30, были выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи между концентрациями цитокинов: ИЛ-17А и ИЛ-8, ИЛ-17А и ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-6. Сильная корреляционная взаимосвязь ($r=0,75$, $p<0,05$) была выявлена между концентрациями ИЛ-17А, обладающего выраженной провоспалительной активностью и способного активировать синтез цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, молекул клеточной и межклеточной адгезии, и ИЛ-6, являющегося провоспалительным полипотентным цитокином, участвующим в процессах хронизации воспаления, аутоиммунного реагирования и антителообразования.

Средняя корреляционная взаимосвязь ($r=0,5$, $p<0,05$) была выявлена между концентрациями ИЛ-17А, проявляющего выраженную провоспалительную активность, индуцирующего синтез различных медиаторов воспаления и способствующего развитию аутоиммунного процесса, и ИЛ-8, провоспалительного цитокина, продуцирующегося иммунокомпетентными клетками и являющегося хемоаттрактантом, приводя к активации миграции полиморфноядерных нейтрофилов в очаг воспаления.

Средняя корреляционная взаимосвязь ($r=0,45$, $p<0,05$) была выявлена между содержанием ИЛ-4, цитокина, способного активировать развитие иммунного ответа по Th-2 пути, регулировать рост и дифференцировку В-лимфоцитов, процессы биосинтеза и секреции антител, участвовать в развитии пролиферативных и фибротических процессов, в том числе, аутоиммунного воспаления, и ИЛ-6, играющего ключевую роль в развитии иммунного ответа при системных ревматических заболеваниях.

Полученные корреляционные данные свидетельствуют о сопряженности изменений уровней синтеза изучаемых цитокинов в механизмах развития неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком.

Между концентрациями цитокинов: ИЛ-17А и ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-8 статистически значимых корреляционных взаимосвязей не было выявлено.

Таким образом, проведенное в исследовании определение содержания цитокинов в СЖ у пациентов с диагнозом неинфекционный увеит, осложненный макулярным отеком, позволило выявить ряд закономерностей. Установлено, что в механизмах развития неинфекционного увеита значимую роль играет активация местного воспалительного процесса с аутоиммунным компонентом, что подтверждается достоверным повышением концентраций в СЖ ИЛ-17А, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4. Выявленное в настоящем исследовании достоверное повышение в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, концентрации ИЛ-4 (обладающего противовоспалительными свойствами) позволяет рассматривать его с нескольких позиций. С одной стороны как компенсаторный механизм, направленный на снижение активности воспалительного процесса, а с другой с его участием в развитии процессов аутоиммунного воспаления. Установленные коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями цитокинов свидетельствуют о сопряженности активности местного иммуновоспалительного процесса в патогенезе неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком.

Глава 5. РАЗРАБОТКА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМ УВЕИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ

Целью настоящей главы явилась разработка патогенетически ориентированной технологии лечения пациентов с увеитом.

Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи: оптимизировать метод получения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, и разработать способ лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, с применением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.

При разработке патогенетически ориентированной технологии лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, применяли противовоспалительное лечение, дополняя его введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки).

5.1. Схема противовоспалительной терапии

Согласно данным научной литературы, учитывая аутоиммунный характер течения увеита при системных ревматических заболеваниях, а также наличие показаний к назначению противовоспалительных препаратов при выявлении макулярного отека на фоне увеита даже при отсутствии других признаков активности увеита, в комплекс лечебных мероприятий должна входить системная и локальная противовоспалительная терапия [59, 101]. В связи с этим с противовоспалительной и противоотечной целью использовались следующие препараты:

- «Дипроспан» (МСД Фармасьютикалс, Россия) – глюкокортикостероид. Включает сочетание бетаметазона динатрия фосфат и бетаметазона дипропионат, обладает высокой глюкокортикоидной и незначительной минералокортикоидной активностью. Бетаметазона динатрия фосфат хорошо растворим, после инъекции быстро подвергается гидролизу и практически сразу абсорбируется из места введения, что обеспечивает быстрое начало терапев-

тического действия, практически полностью выводится в течение одного дня после введения. Бетаметазона дипропионат медленно абсорбируется из депо, метаболизируется постепенно, что обуславливает длительное действие препарата, и выводится более чем через 10 дней;

- «Дексаметазон» (Эллара, Россия) – синтетический глюкокортикостероид, метилированное производное фторпреднизолона. Противовоспалительный эффект связан с угнетением высвобождения эозинофилами и тучными клетками медиаторов воспаления, с уменьшением проницаемости капилляров, стабилизацией клеточных мембран, ингибированием синтеза простагландинов на уровне арахидоновой кислоты и синтеза провоспалительных цитокинов;

- «Фуросемид-солофарм» (Гротекс, Россия) – диуретик, оказывает выраженное диуретическое, натрийуретическое и хлоруретическое действия за счет блокирования реабсорбции ионов натрия и хлора в проксимальных, дистальных участках почечных канальцев.

С противовоспалительной целью применялся лекарственный электрофорез по Бургиньону – лечебный метод, сочетающий действие на организм гальванического тока и вводимого с его помощью лекарственного вещества. Использовался аппарат для гальванизации и электрофореза «Элфор-проф» (Невотон, Россия), сила тока – 0,1-1,0 мА, экспозиция 10 минут. В качестве лекарственного препарата применялись глазные капли «Офтан-дексаметазон» (Santen, Финляндия), препарат вводился через положительные электрические ионы.

Схема противовоспалительной терапии проводилась пациентам основной группы и группы сравнения с 1 по 10 дни лечения и включала введение препаратов:

- Бетаметазон дипропионат и динатрия фосфат 0,5 субконъюнктивально № 1-2 в область пораженного глаза;

- Дексаметазон натрия фосфат 4-8 мг внутривенно № 5 с 1 дня лечения через день;

- Фуросемид внутривенно 2,0 № 5 с 1 дня лечения через день;

- Электрофорез с дексаметазоном № 7 с 1 дня лечения ежедневно в область пораженного глаза.

Пациенты обеих групп во время и после лечения получали противовоспалительную и симптоматическую терапию в виде инстилляций и перорального применения:

- Непафенак (НПВС) 0,1% раствор (глазные капли) инстилляцией в конъюнктивальный мешок по одной капле 3 раза в сутки в течение 1 месяца;

- Дексаметазон (ГКС) 0,1% раствор (глазные капли) – инстилляцией в конъюнктивальный мешок по одной капле 3 раза в сутки в течение 1 месяца;

- Фенилэфрина гидрохлорид 5% раствор (неселективный α -адреномиметик) + тропикамид 0,8% раствор (м-Холинолитик) (глазные капли) инстилляцией в конъюнктивальный мешок по одной капле 2 раза в сутки в течение 10 дней;

- Дорзоламида гидрохлорид (ингибитор карбоангидразы) 2 % раствор (глазные капли) инстилляцией в конъюнктивальный мешок по одной капле 2 раза в сутки при повышении ВГД;

- Карбомер (препарат искусственной слезы для увлажнения и защиты роговицы) 0,25% гель (гель глазной) инстилляцией в конъюнктивальный мешок по одной капле 3 раза в сутки в течение 1 месяца;

- Мелоксикам (НПВС) (таблетки) 15 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки перорально в течение 10 дней после еды;

- Омепразол (ингибитор H^+-K^+-ATP -азы) (таблетки) 20 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки перорально в течение 20 дней за 20 минут до еды с целью профилактики эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, вызываемых приемом НПВС и ГКС.

5.2. Технология приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами

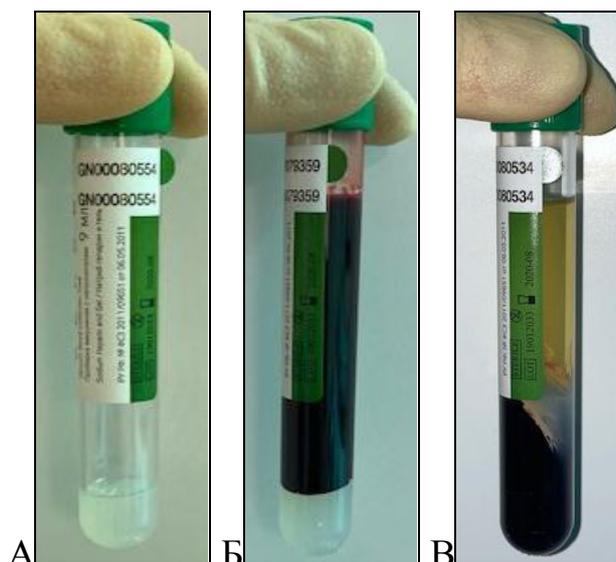
Для решения первой задачи диссертации был оптимизирован процесс приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), с помощью одноэтапного закрытого центрифугирования периферической крови. Приготовление PRP проводилось в лаборатории, организованной на базе Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Процесс приготовления PRP включал забор 9 мл периферической крови в пробирку «Plasmolifting™», содержащую натрия гепарин со специализированным тиксотропным гелем. Затем проводилось центрифугирование крови (центрифуга «EVA 20», Hettich, Германия) в течение 5 минут на скорости 3500 оборотов в минуту. Пробирку с кровью ставили в ячейку центрифуги, в противоположную ячейку в качестве противовеса устанавливали пробирку с водой. На рисунке 13 представлено расположение пробирок с кровью и водой в центрифуге «EVA 20».



Рисунок 13 – Расположение пробирок с кровью и водой в центрифуге «EVA 20»

Наличие в пробирке «Plasmolifting™» разделительного гель-фильтра позволяет распределить кровь на две основные фракции: эритроцитарно-лейкоцитарный сгусток и плазму крови, содержащую тромбоциты. На рисунке 14 представлены пробирки «Plasmolifting™», поэтапно отражающие процесс приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами.



А - Пробирка «Plasmolifting™», содержащая натрия гепарин со специализированным тиксотропным гелем;

Б - Пробирка «Plasmolifting™», содержащая кровь;

В - Пробирка «Plasmolifting™», содержащая эритроцитарно-лейкоцитарный сгусток и плазму крови с тромбоцитами.

Рисунок 14 – Этапы приготовления аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами

В дальнейшем, шприцем (5,0 мл), из пробирки забирали супернатант, содержащий аутологичную плазму, обогащенную тромбоцитами, которая находилась в верхней части пробирки над разделительным гелем.

После этого проводили определение содержания тромбоцитов с помощью автоматического счетчика клеток TC20, «Bio-Rad» (США), а также дублировали по стандартной методике в камере Горяева под микроскопом «Би-Оптик» (Россия). Количество тромбоцитов составляло не < 1 млн. кл./мл. За-

бор периферической крови и приготовление PRP проводилось в 1, 4, 7 дни лечения.

Использование пробирки «Plasmolifting™» с последующим центрифугированием позволяет получить биосовместимый аутогенный материал с уникальными свойствами из небольшого количества крови.

5.3. Методика применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки)

Целью данной части работы явилась разработка технологии лечения увеита с использованием PRP, путем введения в регион гемолимфоциркуляции (проекция крылонёбной ямки) для этого надо было решить следующие задачи: провести обоснование методики введения PRP в регион гемолимфоциркуляции; разработать этап лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в виде сочетания противовоспалительной терапии с введением PRP в проекцию крылонебной ямки на стороне пораженного глаза.

5.3.1. Обоснование методики применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки)

Обоснованием для разработки метода лечения явились теоретические и практические данные исследований, проведенных одним из основателей Российской лимфологии академиком Бородиным Ю.И. и соавт. (1997-2012), и основывающиеся на введении комплекса лекарственных препаратов в область региона гемо-, лимфо-, микроциркуляции органа, в котором развивается патологический процесс [73].

В соответствии с научными данными Братко В.И. (2007), Черных В.В. и соавт. (2019) лимфатическая система участвует в регуляции многочисленных биологических процессов, происходящих во внеклеточном матриксе, выполняя дренажно-детоксикационную, транспортную, интеграционную,

иммунную, регуляторную функции. В межклеточном матриксе происходит значимая часть взаимодействий биологически активных молекул, что влияет на исходы иммуновоспалительных и деструктивных процессов [15, 129]. С помощью молекулярных маркеров эндотелиоцитов лимфатических сосудов (LYVE-1, Podoplanin (D2-40) и Prox-1) в органе зрения выявлены структурные элементы лимфатической системы (прелимфатики, лимфатические каналы и лакуны), которые расположены в цилиарном теле, хориоидее, супрахориоидальном пространстве, на границе склеры и решетчатой пластинки зрительного нерва [129].

С 1983 г. в клинической практике применяется непрямым нехирургический способ насыщения лимфатического русла лекарственными препаратами с соблюдением принципа регионарного проведения, который включает направленное введение лекарственных препаратов в зоны, обеспечивающие их поступление в лимфоциркулирующие бассейны. Данный подход лечения способствует улучшению микроциркуляции, снятию венозного стаза, максимальному насыщению региона введения лекарственными препаратами и приводит к улучшению трофики, элиминации продуктов метаболизма, цитолиза и снижению выраженности аутоксикоза, и находит свое применение при лечении различных патологических процессов.

Поверхностные и глубокие околоушные лимфатические узлы, топографически располагающиеся в области крылонебной ямки, являются региональными для лимфатической системы глазного яблока. Целью введения лекарственных препаратов в регион гемолимфоциркуляции явилось создание их оптимальной концентрации в регионарных к очагу поражения лимфатических узлах, что способствует длительному поддержанию определенной концентрации препаратов в крови, постепенному накоплению их во всех оболочках глаза и замедленной элиминации из организма [15, 73].

Введение PRP в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонебной ямки) способствует более эффективному воздействию при увеальном процессе.

5.3.2. Патогенетически ориентированная технология лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

Патогенетически ориентированная технология лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, применялась у пациентов основной группы и включала в себя сочетание проведения противовоспалительной терапии и введение PRP в проекцию крылонебной ямки на стороне пораженного глаза в количестве 4,0 мл № 3 инъекции с интервалом в 72 часа.

Крылонебная инъекция выполнялась в условиях кабинета эфферентной терапии. Перед процедурой пациенту измеряли артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений. При выполнении крылонебной инъекции пациент находился лежа на спине, голова повернута в сторону, противоположную стороне выполнения инъекции.

Крылонебные инъекции выполняли следующим образом: непосредственно под скуловой дугой, отступив на $\frac{1}{3}$ от расстояния между козелком уха и краем орбиты, производился вкол иглой VOGT Medical (Германия), 23G, 0,6×30 mm. Схема введения PRP в проекцию крылонебной ямки представлена на рисунке 15.



Рисунок 15 – Схема введения PRP в проекцию крылонебной ямки

Данная область соответствует топографической проекции переднеушного лимфатического узла. Далее иглу продвигали на 0,5 см перпендикулярно коже и вводили 0,5 мл PRP. Затем менялся угол направления иглы на 30 градусов, игла продвигалась мимо крыловидных отростков основной кости на глубину 3,0 см, попадая в крылонебную ямку, производилось введение PRP. Введение PRP осуществлялось после обязательного выполнения аспирационной пробы. На рисунке 16 представлен этап введения PRP в проекцию крылонебной ямки.



Рисунок 16 – Введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонебной ямки)

В течение 15 минут после проведения крылонебной инъекции пациенты находились под наблюдением врача, проводился контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений. Осложнений, аллергических реакций во время и после проведения крылонебной инъекции выявлено не было.

Таким образом, разработанный метод комплексного лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, включал в себя применение системной и локальной противовоспалительной терапии и введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонебной ямки). Использование пробирки «Plasmolifting™» с

последующим одноэтапным закрытым центрифугированием периферической крови позволило получить биосовместимый аутогенный материал с уникальными свойствами, а введение PRP в регион гемолимфоциркуляции (проекция крылонёбной ямки) способствовало более эффективному ее воздействию при увеальном процессе. Разработанная технология лечения является простым, безопасным и минимально инвазивным методом, позволяющим получить естественную концентрацию аутологичных факторов роста для ускорения репаративных процессов в поврежденной ткани, не дает аллергических реакций и позволяет исключить риск развития осложнений.

Глава 6. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМ УВЕИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ, ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО РАЗРАБОТАННОЙ ТЕХНОЛОГИИ В СРАВНЕНИИ СО СХЕМОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Целью данной главы явилась всесторонняя оценка результатов применения предлагаемой технологии у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в сравнении со схемой противовоспалительной терапии. В этот раздел работы были включены пациенты основной группы и группы сравнения. Критерием сравнения явились клиническо-функциональные показатели и концентрации про-, противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А) в СЖ исследуемых пациентов. В качестве нормативных значений исследуемых лабораторных показателей в СЖ были взяты данные контрольной группы.

Для достижения этой цели на данном этапе исследования следовало решить следующие задачи: провести оценку показателей МКОЗ, уровня ВГД, клинических показателей по данным биомикроофтальмоскопии, УЗИ, ОКТ, КМ, оценить коррелятивные взаимосвязи между клиническими показателями, проанализировать частоту развития осложнений в процессе проводимой терапии и частоту возникновения рецидивов увеита, а также с целью определения патогенетической обоснованности применения разработанного метода лечения провести сравнительное исследование уровней про-, противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А) в СЖ у пациентов основной группы и группы сравнения.

6. 1. Анализ показателей остроты зрения у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

Исследование зрительных функций проводилось до начала лечения

на 1 день, момент окончания лечения 10 день, а также через 1 и 3 мес. после лечения с максимальной оптической коррекцией.

До начала лечения МКОЗ составила у пациентов основной группы $0,41 \pm 0,03$, а у пациентов группы сравнения $0,41 \pm 0,05$. После лечения (10 день) МКОЗ у пациентов основной группы составила $0,58 \pm 0,03$; у пациентов группы сравнения МКОЗ составила $0,55 \pm 0,05$.

Повышение МКОЗ в основной группе наблюдалось на 0,17, а в группе сравнения на 0,14. В сравнении с группой сравнения в основной группе наблюдалось улучшение МКОЗ на 10 день лечения на 0,03. Повышение МКОЗ в основной группе наблюдалось в 1,41 раза, а в группе сравнения в 1,34 раза. После проведенного лечения МКОЗ оставалась стабильной на протяжении 3 мес. у пациентов обеих групп, составляя в среднем в основной группе $0,59 \pm 0,03$; в группе сравнения $0,55 \pm 0,05$. Параметры МКОЗ в сравниваемых группах представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Показатели МКОЗ в сравниваемых группах пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, через 10, 30, 90 дней (M±m)

Параметры	Основная группа (M±m)	Группа сравнения (M±m)
МКОЗ до лечения	$0,41 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,05$
МКОЗ через 10 суток	$0,58 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,05$
Динамика МКОЗ	0,17	0,14
МКОЗ через 30 суток	$0,59 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,05$
МКОЗ через 90 суток	$0,6 \pm 0,05$	$0,56 \pm 0,03$

До лечения показатели МКОЗ ($< 0,2$) наблюдались у пациентов основной группы в 23% случаев, а в группе сравнения в 28%. Параметры МКОЗ (0,2-0,6) составили в основной группе 54% случаев, а в группе сравнения 46%. Показатели МКОЗ ($> 0,6$) отмечались в основной группе в 23% случаев, а в группе сравнения в 26%.

После проводимого лечения МКОЗ ($< 0,2$) отмечалась в основной группе в 10% случаев, а в группе сравнения в 14%. Параметры остроты зрения (0,2-0,6) составили в основной группе 46% случаев, а в группе сравнения

44%. МКОЗ ($> 0,6$) наблюдалась в основной группе в 44% случаев, а в группе сравнения в 42% случаев. Более детальная динамика показателей МКОЗ в обеих группах представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Показатели МКОЗ в динамике лечения в обследованных группах (n=120 глаз)

Параметры МКОЗ	До лечения				После лечения (10 день)			
	Основная группа		Группа сравнения		Основная группа		Группа сравнения	
	Кол-во глаз (n)	%	Кол-во глаз (n)	%	Кол-во глаз (n)	%	Кол-во глаз (n)	%
0,65-1,0	16	23	13	26	31	44	21	42
0,2-0,6	38	54	23	46	32	46	22	44
0,15-0,005	16	23	14	28	7	10	7	14
Всего	70	100	50	100	70	100	50	100

Повышение МКОЗ после лечения в основной группе наблюдалось в 70%, а в группе сравнения в 64 %; отсутствие динамики остроты зрения составило 30% в основной группе и 36% в группе сравнения. В таблице 18 представлена характеристика наличия/отсутствия динамики МКОЗ в обеих группах после проводимого лечения.

Таблица 18 – Качественная динамика МКОЗ после проведенного лечения (n=120 глаз)

Группы	Количество глаз (n), %		
	Динамика МКОЗ		Общее количество
	Повышение	Без динамики	
Основная группа	49 (70%)	21 (30%)	70 (100%)
Группа сравнения	32 (64%)	18 (36%)	50 (100%)

При оценке зрительных функций в динамике отмечалось повышение МКОЗ в обеих группах, в большей степени среди пациентов основной группы. Графическое представление динамики МКОЗ в сравниваемых группах показано на рисунке 17.

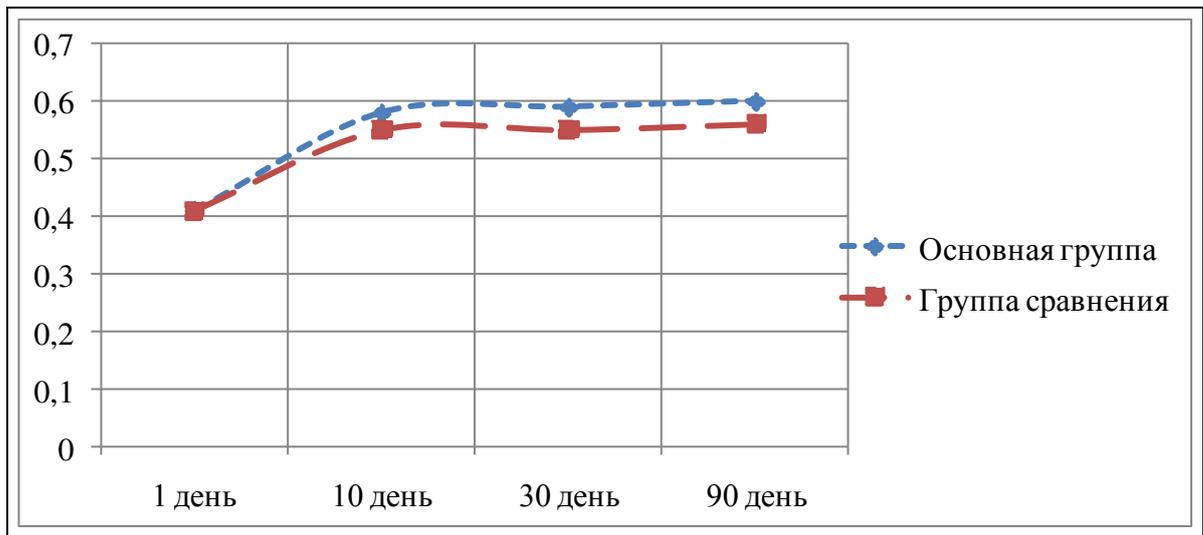


Рисунок 17 – Динамика МКОЗ в сравниваемых группах (n=120 глаз)

После лечения у пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика в виде повышения МКОЗ, более выраженная у пациентов основной группы в 1,41 раза, в сравнении с группой сравнения, в которой наблюдалось повышение МКОЗ в 1,34 раза, показатели остроты зрения оставались стабильными в течение 3 мес.

6.2. Анализ показателей ВГД у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

Измерение ВГД проводилось на 1 день начала лечения и 10 день терапии. Показатели ВГД до лечения у пациентов основной группы составили $21,46 \pm 0,84$ мм рт. ст.; у пациентов группы сравнения $21,96 \pm 0,88$ мм рт. ст. После лечения показатели ВГД составили в основной группе $19,3 \pm 0,07$ мм рт. ст.; в группе сравнения $19,93 \pm 0,06$ мм рт. ст. В процессе лечения наблюдалось снижение ВГД у пациентов основной группы на 2,16 мм рт. ст., в 1,11 раза; в группе сравнения на 2,03 мм рт. ст., в 1,10 раза. В сравнении с группой сравнения у пациентов основной группы наблюдалось снижение ВГД в среднем на 0,13.

У пациентов с увеальной глаукомой уровень ВГД до лечения составил в основной группе $26,33 \pm 0,08$ мм рт. ст., а в группе сравнения $25,6 \pm 0,35$ мм рт. ст. После лечения у пациентов с увеальной глаукомой показатели ВГД составили в основной группе $18,5 \pm 0,06$ мм рт. ст., а в группе сравнения $18,5 \pm 0,21$ мм рт. ст. При оценке уровня ВГД в динамике у пациентов с увеальной глаукомой в основной группе наблюдалось снижение на $7,83$ мм рт. ст., в $1,42$ раза; в группе сравнения на $7,1$ мм рт. ст., в $1,38$ раза. Показатели ВГД в динамике представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Показатели ВГД в динамике по данным тонометрии по Маклакову ($M \pm m$)

Параметры ВГД, мм рт. ст.	Основная группа ($M \pm m$)		Группа сравнения ($M \pm m$)	
	Общее количество глаз, $n=70$	Количество глаз с глаукомой, $n= 10$ (14%)	Общее количество глаз, $n=50$	Количество глаз с глаукомой, $n=4$ (8%)
До лечения	$21,46 \pm 0,84$	$26,33 \pm 0,08$	$21,96 \pm 0,88$	$25,6 \pm 0,35$
Через 10 дней	$19,3 \pm 0,07$	$18,5 \pm 0,06$	$19,93 \pm 0,06$	$18,5 \pm 0,21$
Динамика	$-2,16$	$-7,83$	$-2,03$	$-7,1$

Пациенты с увеальной глаукомой получали монотерапию ингибиторами карбоангидразы в основной группе в 40% случаев, а в группе сравнения в 50%; α -адреномиметиками в 10 % случаев в основной группе; фиксированную комбинацию ингибитора карбоангидразы и β -блокатора получали 50% пациентов основной группы и 50% пациентов группы сравнения. Распределение гипотензивной терапии у пациентов с вторичной глаукомой представлено в таблице 20.

В динамике после проведенного лечения у пациентов обеих групп наблюдалось снижение уровня ВГД. У пациентов с увеальной глаукомой в сравнении с группой сравнения в основной группе наблюдалось снижение уровня ВГД на $0,73$.

Таблица 20 – Распределение гипотензивной терапии у пациентов с вторичной увеальной глаукомой (n-количество глаз с глаукомой, n=14)

Гипотензивные препараты	Основная группа (количество глаз с глаукомой (n= 10), %)	Группа сравнения (количество глаз с глаукомой (n=4), %)
Дорзоламида гидрохлорид	3 (30%)	2 (50%)
Бринзоламид	1 (10%)	-
Бримонидина тартрат	1 (10%)	-
Дорзоламида гидрохлорид + тимолола малеат	3 (30%)	1 (25%)
Бринзоламид + тимолола малеат	2 (20%)	1 (25%)
Всего	10 (100%)	4 (100%)

6.3. Анализ клинических показателей по данным биомикроофтальмоскопии у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

Динамика клинических показателей оценивалась ежедневно с помощью биомикроофтальмоскопии. В обеих группах отмечена положительная динамика течения увеального процесса в виде уменьшения воспалительной реакции.

В основной группе динамика воспалительной реакции проявлялась в виде уменьшения выраженности следующих признаков: смешанной инъекции в течение 4,5 дней, преципитатов - 6,1 дней, задних синехий - 8,9 дней, экссудации в стекловидном теле - 9,3 дней, размеров воспалительного хорио-ретиального очага - 9,2 дней, отека, геморрагий на глазном дне - 8,6 дней, макулярного отека - 9,1 дней.

В группе сравнения динамика воспалительной реакции проявлялась в виде уменьшения выраженности следующих признаков: смешанной инъекции в течение 4,6 дней, преципитатов - 6,6 дней, задних синехий - 9,2 дней, экссудации в стекловидном теле - 9,9 дней, размеров воспалительного хорио-

ретиального очага - 9,6 дней, отека, геморрагий на глазном дне - 8,8 дней, макулярного отека - 9,9 дней.

В процессе лечения наблюдалось более быстрое уменьшение воспалительной реакции в основной группе по сравнению с группой сравнения, что проявлялось в виде ослабления смешанной инъекции на 0,1 дней, исчезновения преципитатов на 0,5 дней, уменьшения задних синехий на 0,3 дней, частичного рассасывания помутнений в стекловидном теле на 0,6 дней, уменьшения размеров хориоретиального очага на 0,4 дней, рассасывания геморрагий и отека на глазном дне на 0,2 дней, уменьшения макулярного отека на 0,8 дней.

6.4. Анализ изменений по данным УЗИ у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, до и после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

В данном разделе отображены результаты уменьшения помутнений в стекловидном теле по данным УЗИ в режиме В-сканирования. УЗИ было проведено всем пациентам на 1 и 10 дни лечения. У пациентов с увеитом наблюдалась экссудация в стекловидное тело, проявлявшаяся в виде нарушения его прозрачности. Оценка помутнений стекловидного тела по площади, уровню акустической плотности и локализации проводилась на основании классификации, предложенной Анджеловой Д.В. (2010) и согласно данным Щуко А.Г. и соавт. (2013) [4, 134]. Показатели УЗИ у пациентов обеих групп представлены в таблице 21.

У пациентов основной группы до лечения наблюдались помутнения стекловидного тела средней экзогенности в 60% случаев, гипозоногенные в 40%, а в группе сравнения в 60% и 40% случаев соответственно.

Таблица 21 – Характеристика изменений по данным УЗИ у пациентов обеих групп до лечения (n=120 глаз)

Показатели УЗИ	Основная группа		Группа сравнения	
	Количество глаз (n)	%	Количество глаз (n)	%
1. Наличие помутнений в стекловидном теле по уровню акустической плотности:				
А. Средней эхогенности (25100-40000 MG)	42	60	30	60
Б. Гипоэхогенные (5000-25000 MG)	28	40	20	40
2. Наличие помутнений в стекловидном теле по площади:				
А. Локальные (до 30% полости глаза)	7	10	13	26
Б. Распространенные (30-60% полости глаза)	26	37	22	44
В. Тотальные (более 60% полости глаза)	37	53	15	30
3. Наличие помутнений в стекловидном теле по локализации:				
А. Преимущественно передне-средне-задние отделы	54	77	25	50
Б. Преимущественно передне-средние отделы	7	10	15	30
В. Преимущественно средние отделы	4	6	4	8
Г. Преимущественно задние отделы	5	7	6	12
4. Наличие тракций на сетчатку	7	10	4	8
5. Утолщение внутренних оболочек (более 1 мм)	59	84	30	60
Всего	70	100	50	100

Тотальные помутнения встречались в основной группе в 53% случаев, а в группе сравнения в 30%; распространенные помутнения в 37% в основной группе и 44% случаев в группе сравнения, локальные помутнения в 10% и 26% случаев соответственно в основной группе и группе сравнения.

По локализации помутнения в стекловидном теле располагались у пациентов основной группы преимущественно в передне-средне-задних отделах в 77% случаев, а также в передне-средних отделах - 10%, в средних отделах - 6%, в задних отделах - 7%. У пациентов группы сравнения помутнения локализовались чаще в передне-средне-задних отделах в 50% случаев, в передне-средних отделах - 30%, в средних отделах - 8%, в задних отделах - 12%.

Наличие тракций на сетчатку отмечалось в 10% у пациентов основной группы и в 8% случаев у пациентов группы сравнения. Утолщение внутренних оболочек глаза (> 1 мм) наблюдалось в 84% пациентов основной группы и в 60% у пациентов группы сравнения.

У пациентов обеих групп до лечения наблюдались помутнения в стекловидном теле в большей степени средней экзогенности. У пациентов основной группы помутнения в стекловидном теле располагались преимущественно тотально, а у пациентов группы сравнения в основном наблюдались распространённые помутнения. Наиболее часто наблюдалась локализация помутнений в передне-средне-задних отделах у пациентов обеих групп. В большинстве случаев наблюдалось утолщение внутренних оболочек глаза у пациентов обеих групп.

После лечения у пациентов обеих групп по данным УЗИ в 100% случаев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения помутнений по интенсивности и площади, уменьшение толщины внутренних оболочек глаза.

6.5. Анализ морфо-функциональных изменений сетчатки по данным ОКТ-исследования и компьютерной микропериметрии у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

Макулярный отек является одним из ведущих симптомов снижения остроты зрения у пациентов с неинфекционным увеитом. Персистирующий макулярный отек может приводить к необратимому разрушению связей между нейронами сетчатки, развитию макулярной дистрофии и разрыву. У пациентов с небольшим макулярным отеком и высокой остротой зрения, а также после разрешения макулярного отека наблюдается снижение макулярной чувствительности. Все перечисленное выше может быть недооценено традиционными методами исследования, поэтому для своевременной диагностики используются методы ОКТ-исследования и КМ, которые позволяют неинвазивно и детально проанализировать морфологию и функциональное состоя-

ние макулярной зоны. С помощью метода ОКТ-исследования оцениваются количественные и качественные морфологические показатели макулярной зоны. Метод КМ используется для определения функционального состояния макулярной области с целью выявления скотом в центральном поле зрения, определения точки фиксации и ее стабильности.

6.5.1 Оценка показателей ОКТ-исследования у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

В данном разделе проводилась сравнительная оценка результатов динамики количественных и качественных показателей ОКТ макулярной зоны до и после проведенного лечения между пациентами основной группы и группы сравнения.

6.5.1.1. Оценка количественных показателей ОКТ-исследования у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

В данном разделе отражены результаты количественных показателей ОКТ макулярной зоны до и после проведенного лечения у пациентов основной группы и группы сравнения. Первое исследование ОКТ макулярной зоны проводилось в 1 день лечения, последующее на 10 день лечения.

До лечения у пациентов основной группы показатели полной толщины сетчатки составили $395,94 \pm 18,04 \mu\text{m}$, после лечения $271,26 \pm 9,85 \mu\text{m}$; у пациентов группы сравнения $340,30 \pm 14,80 \mu\text{m}$ и $338,15 \pm 15,05 \mu\text{m}$ до и после лечения соответственно. Полный объем сетчатки в основной группе составил до лечения $10,19 \pm 0,27 \text{ mm}^3$, после лечения $8,89 \pm 0,22 \text{ mm}^3$, в группе сравнения $9,88 \pm 0,24 \text{ mm}^3$ и $9,53 \pm 0,22 \text{ mm}^3$ до и после лечения.

Толщина внутренних слоев сетчатки в основной группе составила до лечения $109,54 \pm 10,72 \mu\text{m}$, после лечения $42,53 \pm 3,89 \mu\text{m}$, в группе сравнения

96,54±11,68 μm и 110,31±15,07 μm до и после лечения. Объем внутренних слоев сетчатки в основной группе составил до лечения 3,18±0,03 mm^3 , после лечения 2,83±0,05 mm^3 , в группе сравнения 2,87±0,05 mm^3 и 2,91±0,09 mm^3 до и после лечения.

Толщина наружных слоев сетчатки составила в основной группе 365,0±23,94 μm до лечения и 212,61±16,44 μm после лечения, у пациентов группы сравнения 266,93±17,43 μm и 247,65±20,28 μm до и после лечения. Объем наружных слоев сетчатки в основной группе составил 5,47±0,21 mm^3 до лечения и 4,84±0,17 mm^3 после лечения, в группе сравнения 5,70±0,30 mm^3 и 4,91±0,26 mm^3 до и после лечения.

Толщина сетчатки в фовеа в основной группе до лечения составила 453,21±16,97 μm , после лечения 299,17±9,39 μm , в группе сравнения 361,57±14,09 μm и 323,57±9,41 μm до и после лечения. Объем сетчатки в фовеа составил в основной группе 0,33±0,01 mm^3 до лечения и 0,21±0,005 mm^3 после лечения, у пациентов группы сравнения 0,28±0,01 mm^3 до и после лечения.

Толщина сетчатки в парафовеа в основной группе составила до лечения 338,60±5,16 μm , после лечения 339,10±5,20 μm , у пациентов группы сравнения 371,83±8,84 μm и 353,65±8,23 μm до и после лечения. Объем сетчатки в парафовеа в основной группе составил 2,29±0,04 mm^3 до лечения и 2,25±0,04 mm^3 после лечения, в группе сравнения 2,84±0,13 mm^3 и 2,64±0,11 mm^3 до и после лечения.

Толщина сетчатки в перифовеа в основной группе составила до лечения 304,18±4,16 μm , после лечения 305,11±4,21 μm , в группе сравнения 317,32±6,12 μm и 315,83±6,11 μm до и после лечения. Объем сетчатки в перифовеа составил в основной группе 6,00±0,10 mm^3 до лечения и 5,92±0,09 mm^3 после лечения, в группе сравнения 6,80±0,26 mm^3 до лечения и 6,57±0,24 mm^3 после лечения.

Толщина хориоидеи в основной группе составила до лечения 367,37±1,66 μm , после лечения 253,34±6,94 μm , в группе сравнения толщина

хориоидеи составила до лечения $320,41 \pm 4,65 \text{ }\mu\text{m}$ и $279,20 \pm 5,57 \text{ }\mu\text{m}$ после лечения. Количественные показатели ОКТ представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Количественные показатели ОКТ у пациентов обеих групп в динамике ($M \pm m$)

Параметры ОКТ	До лечения		После лечения (10 день)	
	Основная группа ($M \pm m$)	Группа сравнения ($M \pm m$)	Основная группа ($M \pm m$)	Группа сравнения ($M \pm m$)
Полная толщина сетчатки, μm	$395,94 \pm 18,04$ *	$340,30 \pm 14,80$	$271,26 \pm 9,85$ **,*	$338,15 \pm 15,05$
Полный объем сетчатки, mm^3	$10,19 \pm 0,27$	$9,88 \pm 0,24$	$8,89 \pm 0,22$ **,*	$9,53 \pm 0,22$
Толщина внутренних слоев сетчатки, μm	$109,54 \pm 10,72$	$96,54 \pm 11,68$	$42,53 \pm 3,89$ **,*	$110,31 \pm 15,07$
Объем внутренних слоев сетчатки, mm^3	$3,18 \pm 0,03$ *	$2,87 \pm 0,05$	$2,83 \pm 0,05$ **,*	$2,91 \pm 0,09$
Толщина наружных слоев сетчатки, μm	$365,0 \pm 23,94$ *	$266,93 \pm 17,43$	$212,61 \pm 16,44$ **,*	$247,65 \pm 20,28$
Объем наружных слоев сетчатки, mm^3	$5,47 \pm 0,21$	$5,70 \pm 0,30$	$4,84 \pm 0,17$ **,*	$4,91 \pm 0,26$ **
Толщина сетчатки в фовеа, 1 мм, μm	$453,21 \pm 16,97$ *	$361,57 \pm 14,09$	$299,17 \pm 9,39$ **,*	$323,57 \pm 9,41$ **
Объем сетчатки в фовеа, 1 мм, mm^3	$0,33 \pm 0,01$ *	$0,28 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,005$ **,*	$0,28 \pm 0,01$
Толщина сетчатки в парафовеа, 3 мм, μm	$338,60 \pm 5,16$	$371,83 \pm 8,84$	$339,10 \pm 5,20$	$353,65 \pm 8,23$
Объем сетчатки в парафовеа, 3 мм, mm^3	$2,29 \pm 0,04$ *	$2,84 \pm 0,13$	$2,25 \pm 0,04$	$2,64 \pm 0,11$
Толщина сетчатки в перифовеа, 5 мм, μm	$304,18 \pm 4,16$	$317,32 \pm 6,12$	$305,11 \pm 4,21$	$315,83 \pm 6,11$
Объем сетчатки в перифовеа, 5 мм, mm^3	$6,00 \pm 0,10$ *	$6,80 \pm 0,26$	$5,92 \pm 0,09$ *	$6,57 \pm 0,24$
Толщина хориоидеи, μm	$367,37 \pm 1,66$ *	$320,41 \pm 4,65$	$253,34 \pm 6,94$ **,*	$279,20 \pm 5,57$

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в группе сравнения $p < 0,05$

** - Статистически значимо отличается от значений показателя до лечения $p < 0,05$

Необходимо отметить, что полная толщина сетчатки, толщина наружных и внутренних слоев сетчатки, толщина сетчатки в фовеа и толщина хориоидеи в основной группе до лечения были значительно выше, чем в группе сравнения.

В динамике после лечения отмечалось снижение полной толщины сетчатки в основной группе на 124,68 μm , а в группе сравнения на 2,15 μm ; уменьшение полного объема сетчатки в основной группе наблюдалось на 1,3 mm^3 , в группе сравнения наблюдалось уменьшение полного объема сетчатки на 0,35 mm^3 .

Уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки в основной группе наблюдалось на 67,01 μm , а в группе сравнения отмечалось увеличение внутренних слоев сетчатки на 13,77 μm ; уменьшение объема внутренних слоев сетчатки отмечалось в основной группе на 0,35 mm^3 , а в группе сравнения наблюдалось увеличение на 0,04 mm^3 . Увеличение толщины и объема внутренних слоев сетчатки в группе сравнения связано с особенностью купирования макулярного отека на фоне противовоспалительной схемы лечения.

Уменьшение толщины наружных слоев сетчатки в основной группе было зафиксировано на 152,39 μm , а в группе сравнения на 19,28 μm ; уменьшение объема наружных слоев сетчатки отмечалось в основной группе на 0,63 mm^3 , а в группе сравнения наблюдалось уменьшение на 0,79 mm^3 .

Уменьшение толщины сетчатки в фовеа в основной группе составило на 154,04 μm , а в группе сравнения на 38,0 μm ; уменьшение объема сетчатки в фовеа составило на 0,12 mm^3 в основной группе и отсутствие динамики в группе сравнения.

В динамике увеличение толщины сетчатки в парафовеа составило в основной группе на 0,5 μm , а в группе сравнения уменьшение на 18,18 μm ; уменьшение объема сетчатки в парафовеа в основной группе составило на 0,04 mm^3 в основной группе и уменьшение на 0,20 mm^3 в группе сравнения.

Увеличение толщины сетчатки в перифовеа в основной группе составило на 0,93 μm , в группе сравнения уменьшение на 1,49 μm ; уменьшение

объема сетчатки в перифовеа в основной группе составило на $0,08 \text{ mm}^3$, а в группе сравнения наблюдалось уменьшение объема на $0,23 \text{ mm}^3$.

Уменьшение толщины хориоидеи отмечалось в основной группе на $114,03 \text{ }\mu\text{m}$, а в группе сравнения на $41,21 \text{ }\mu\text{m}$. Динамика количественных показателей ОКТ представлена в таблице 23.

Таблица 23 – Динамика количественных показателей ОКТ (n=120 глаз)

Динамика параметров ОКТ	Основная группа	Группа сравнения
Полная толщина сетчатки, μm	-124,68	-2,15
Полный объем сетчатки, mm^3	-1,3	-0,35
Толщина внутренних слоев сетчатки, μm	-67,01	13,77
Объем внутренних слоев сетчатки, mm^3	-0,35	0,04
Толщина наружных слоев сетчатки, μm	-152,39	-19,28
Объем наружных слоев сетчатки, mm^3	-0,63	-0,79
Толщина сетчатки в фовеа, 1 мм, μm	-154,04	-38,0
Объем сетчатки в фовеа, 1 мм, mm^3	-0,12	-
Толщина сетчатки в парафовеа, 3 мм, μm	0,5	-18,18
Объем сетчатки в парафовеа, 3 мм, mm^3	-0,04	-0,20
Толщина сетчатки в перифовеа, 5 мм, μm	0,93	-1,49
Объем сетчатки в перифовеа, 5 мм, mm^3	-0,08	-0,23
Толщина хориоидеи, μm	-114,03	-41,21

В процессе проводимого лечения наблюдалось уменьшение полной толщины сетчатки в основной группе в 1,45 раза, а в группе сравнения в 1,00 раза. Уменьшение полного объема сетчатки наблюдалось в 1,14 раза в основной группе, а в группе сравнения в 1,03 раза. Уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки наблюдалось в основной группе в 2,57 раза, а в группе сравнения наблюдалось увеличение толщины внутренних слоев сетчатки в 1,14 раза. Уменьшение объема внутренних слоев сетчатки в основной группе отмечалось в 1,12 раза, а в группе сравнения наблюдалось увеличение объема внутренних слоев сетчатки в 1,01 раза. Уменьшение толщины наружных слоев сетчатки в основной группе наблюдалось в 1,71 раза, а в группе сравнения

в 1,07 раза. Уменьшение объема наружных слоев сетчатки в основной группе наблюдалось в 1,13 раза, а в группе сравнения регистрировалось в 1,16 раза. Уменьшение толщины сетчатки в фовеа отмечалось в основной группе в 1,51 раза, а в группе сравнения в 1,11 раза. Уменьшение объема сетчатки в фовеа в основной группе регистрировалось в 1,57 раза, а в группе сравнения динамика отсутствовала. В основной группе наблюдалось увеличение толщины сетчатки в парафовеа в 1,00 раза, а в группе сравнения наблюдалось уменьшение в 1,05 раза. Уменьшение объема сетчатки в парафовеа в основной группе отмечалось в 1,01 раза, а в группе сравнения в 1,07 раза. В основной группе наблюдалось увеличение толщины сетчатки в перифовеа в 1,00 раза, а в группе сравнения отмечалось уменьшение в 1,00 раза. Уменьшение объема сетчатки в перифовеа в основной группе наблюдалось в 1,01 раза, а в группе сравнения в 1,03 раза. Уменьшение толщины хориоидеи было зафиксировано в основной группе в 1,45 раза (на 31%), а в группе сравнения в 1,14 раза (на 12%).

6.5.1.2. Оценка качественных показателей ОКТ-исследования у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

В данном разделе отражены результаты качественных показателей ОКТ макулярной зоны до и после проведенного лечения у пациентов основной группы и группы сравнения. Первое исследование ОКТ макулярной зоны проводилось в 1 день лечения, последующее на 10 день лечения.

Из качественных характеристик ОКТ были проанализированы параметры: локализация скопления жидкости в слоях сетчатки, формирование эпиретинальной мембраны, наличие гиперрефлективного очага, нарушение эллипсоидной зоны фоторецепторов и слоя пигментного эпителия сетчатки, нарушение дифференцировки слоев. Форма и локализация скопления жидкости оценивалась в соответствии с данными Лумбросо Б. и соавт. (2012, 2014) [91,92]. Качественные показатели ОКТ представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Качественный анализ показателей ОКТ у пациентов обеих групп до лечения (n=120 глаз)

Показатели ОКТ	Основная группа		Группа сравнения	
	Количество глаз (n)	%	Количество глаз (n)	%
1. Скопление жидкости в слоях сетчатки:				
А. Интравитреальное:				
Диффузный макулярный отек (диаметр интравитреальных полостей < 50 μm)	12	17	8	16
Кистозный макулярный отек (диаметр интравитреальных полостей > 50 μm)	58	83	42	84
Б. Субретинальное (отслойка нейроэпителия)	26	37	20	40
В. Субпигментное (отслойка пигментного эпителия)	2	3	-	-
2. Формирование эпиретинальной мембраны	21	30	10	20
3. Наличие гиперрефлективного очага	12	17	8	16
4. Нарушение эллипсоидной зоны фоторецепторов (отсутствие линии IS/OS)	16	23	15	30
5. Нарушение слоя пигментного эпителия сетчатки (деструкция)	31	44	15	30
6. Нарушение дифференцировки слоев	1	1	-	-
Всего	70	100	50	100

До лечения у пациентов основной группы наблюдался диффузный макулярный отек в 17% случаев, а в группе сравнения в 16%; кистозный макулярный отек в 83% случаев в основной группе и в 84% в группе сравнения. Наличие отслойки нейроэпителия было зафиксировано в основной группе в 37% случаев, а в группе сравнения в 40%, наличие отслойки пигментного эпителия отмечалось в 3% случаев в основной группе. Формирование эпиретинальной мембраны отмечалось в основной группе в 30% случаев, а в группе сравнения в 20%. Гиперрефлективный очаг наблюдался в основной группе в 17% случаев, а в группе сравнения в 16%. Нарушение эллипсоидной зоны фоторецепторов отмечалось в основной группе в 23% случаев, а в группе сравнения в 30%; деструкция слоя пигментного эпителия сетчатки встречалась в основной группе в 44% случаев, а в группе сравнения в 30%. Наруше-

ние дифференцировки слоев наблюдалось в основной группе в 1% случаев. Динамика качественных показателей ОКТ представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Динамика качественных показателей ОКТ пациентов обеих групп после лечения (n=120 глаз)

Динамика показателей ОКТ	Основная группа		Группа сравнения	
	Количество глаз (n)	%	Количество глаз (n)	%
Уменьшение кистозных изменений	20	34	23	55
Отсутствие кистозных изменений	38	66	19	45
Всего	58	100	42	100
Уменьшение отслойки нейроэпителля	17	65	16	80
Отсутствие отслойки нейроэпителля	9	35	4	20
Всего	26	100	20	100
Отсутствие отслойки пигментного эпителия	2	100	-	-
Всего	2	100	-	-
Уменьшение размеров гиперрефлективного очага	12	100	8	100
Всего	12	100	8	100
Отсутствие динамики	-	-	4	8
Полное восстановление профиля фoveолярной впадины	5	7	-	-
Всего глаз в группе	70	100	50	100

В динамике после лечения отмечалось уменьшение кистозных изменений в основной группе в 34% случаев, в группе сравнения в 55%; купирование кистозных изменений наблюдалось в основной группе в 66% случаев, в группе сравнения в 45%. Уменьшение отслойки нейроэпителля было зафиксировано в 65% случаев в основной группе, в 80% в группе сравнения. Отсутствие отслойки нейроэпителля отмечалось в 35% случаев в основной группе и в 20% в группе сравнения; отсутствие отслойки пигментного эпителия наблюдалось в 100% случаев в основной группе. В обеих группах в 100% случаев отмечалось уменьшение размеров гиперрефлективного очага. Динамики нарушения эллипсоидной зоны фоторецепторов (отсутствие линии IS/OS), деструкции слоя пигментного эпителия сетчатки, уменьшения вит-

реоретинальных тракций, восстановления дифференцировки слоев не наблюдалось. В 8% случаев в группе сравнения динамика по данным ОКТ отсутствовала. В 7% случаев у пациентов основной группы после лечения отмечалось полное восстановление профиля фовеолярной впадины.

Более выраженная динамика в виде исчезновения кистозных изменений, отслойки нейроэпителия сетчатки наблюдалась у пациентов основной группы.

6.5.2. Оценка показателей компьютерной микропериметрии у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

В данном разделе работы отражены результаты КМ до и после проведенного лечения у пациентов основной группы и группы сравнения. КМ проводилась у пациентов в 1 и 10 дни лечения.

До лечения у пациентов основной группы был зарегистрирован сниженный порог чувствительности до $93,92 \pm 1,23\%$, а в группе сравнения до $96,92 \pm 1,29\%$; после лечения в основной группе - $88,17 \pm 2,31\%$, а в группе сравнения - $94,08 \pm 1,79\%$.

Средний порог чувствительности до лечения наблюдался в основной группе $19,22 \pm 0,51$ dB, в группе сравнения $20,75 \pm 0,84$ dB; после лечения $22,86 \pm 0,38$ dB в основной группе и $21,09 \pm 0,99$ dB в группе сравнения.

В основной группе до лечения в 75% наблюдалась устойчивая фиксация, в 19% относительно неустойчивая фиксация и в 6% неустойчивая фиксация. В группе сравнения до лечения устойчивая фиксация встречалась в 78%, в 15% относительно неустойчивая фиксация и в 7% неустойчивая фиксация. После лечения в основной группе устойчивая фиксация наблюдалась в 90%, относительно неустойчивая в 6%, неустойчивая в 4%, а в группе сравнения в 85% зафиксирована устойчивая фиксация, в 11% относительно неустойчивая фиксация, в 4% неустойчивая фиксация. Показатели КМ представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Показатели компьютерной микропериметрии в обеих группах (M±m)

Параметры КМ	До лечения		После лечения (10 день)	
	Основная группа (M±m)	Группа сравнения (M±m)	Основная группа (M±m)	Группа сравнения (M±m)
Сниженный порог чувствительности, %	93,92±1,23	96,92±1,29	88,17±2,31 **,*	94,08±1,79
Средний порог чувствительности, dB	19,22±0,51*	20,75±0,84	22,86±0,38 **,*	21,09±0,99
Индекс устойчивости фиксации, %	Основная группа (%)	Группа сравнения (%)	Основная группа (%)	Группа сравнения (%)
Устойчивая фиксация, %	75	78	90	85
Относительно неустойчивая фиксация, %	19	15	6	11
Неустойчивая фиксация, %	6	7	4	4

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в группе сравнения $p < 0,05$

** - Статистически значимо отличается от значений показателя до лечения $p < 0,05$

В динамике после лечения отмечалось уменьшение сниженного порога чувствительности в основной группе на 5,75%, а в группе сравнения уменьшение на 2,84%. Повышение среднего порога чувствительности отмечалось в основной группе на 3,64 dB, а в группе сравнения на 0,34 dB. Повышение устойчивой фиксации наблюдалось в основной группе на 15%, а в группе сравнения на 7%, уменьшение относительно неустойчивой фиксации в основной группе на 13%, а в группе сравнения на 4%, уменьшение неустойчивой фиксации в основной группе наблюдалось на 2%, а в группе сравнения на 3%. Динамика показателей КМ представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика показателей компьютерной микропериметрии (n=120 глаз)

Динамика параметров КМ	Основная группа	Группа сравнения
Сниженный порог чувствительности, %	-5,75	-2,84
Средний порог чувствительности, dB	3,64	0,34
Устойчивая фиксация, %	15	7
Относительно неустойчивая фиксация, %	-13	-4
Неустойчивая фиксация, %	-2	-3

Уменьшение сниженного порога чувствительности сетчатки наблюдалось в основной группе в 1,06 раза, а в группе сравнения в 1,03 раза. Повышение среднего порога чувствительности сетчатки в основной группе наблюдалось в 1,18 раза, а в группе сравнения в 1,01 раза. Повышение устойчивой фиксации отмечалось в 1,2 раза в основной группе, а в группе сравнения в 1,08 раза. Уменьшение относительно неустойчивой фиксации в основной группе встречалось в 3,16 раза, а в группе сравнения в 1,36 раза. Уменьшение неустойчивой фиксации в основной группе было зафиксировано в 1,5 раза, а в группе сравнения в 1,75 раза.

6.6. Коррелятивные взаимосвязи между клиническими показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, до и после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

Установлено, что корреляционные взаимосвязи между показателями характеризуются силой (r), направленностью связи (прямая и обратная) и её достоверностью (p), которая определяет случайность или закономерность наличия конкретной корреляционной взаимосвязи между изучаемыми рядами показателей. Полученные в результате проведенного статистического анализа, наиболее значимые коррелятивные взаимосвязи, обладающие достаточной выраженностью и достоверностью, представлены в таблицах 28, 29.

Таблица 28 – Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком (основная группа)

Сравниваемые показатели		Основная группа	
Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Критерий значимости различий (p)
МКОЗ до лечения	МКОЗ после лечения	0,75	$p < 0,05$
Сниженный порог чувствительности до лечения	Средний порог чувствительности до лечения	- 0,31	$p < 0,05$
Сниженный порог чувствительности до лечения	Средний порог чувствительности после лечения	- 0,51	$p < 0,05$

Таблица 28А – Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком (основная группа)

Сравниваемые показатели		Основная группа	
Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Критерий значимости различий (p)
Толщина внутренних слоев сетчатки после лечения	Сниженный порог чувствительности после лечения	0,31	p<0,05
Полная толщина сетчатки до лечения	Полный объем сетчатки до лечения	0,38	p<0,05
Полная толщина сетчатки до лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	0,72	p<0,05
Полная толщина сетчатки после лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,37	p<0,05
Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	Полный объем сетчатки до лечения	0,47	p<0,05
Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Полный объем сетчатки до лечения	0,44	p<0,05
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	Полный объем сетчатки до лечения	0,36	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	Толщина наружных слоев сетчатки до лечения	0,36	p<0,05
Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	0,77	p<0,05
Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	0,61	p<0,05
Полный объем сетчатки после лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,33	p<0,05
Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,50	p<0,05
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,34	p<0,05
Полная толщина сетчатки после лечения	Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,61	p<0,05
Полный объем сетчатки после лечения	Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,62	p<0,05

Таблица 28Б – Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком (основная группа)

Сравниваемые показатели		Основная группа	
Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Критерий значимости различий (p)
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Полная толщина сетчатки после лечения	0,54	p<0,05
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Полный объем сетчатки после лечения	0,66	p<0,05
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,77	p<0,05
Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	0,53	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,58	p<0,05
Полный объем сетчатки до лечения	МКОЗ до лечения	- 0,32	p<0,05
Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	МКОЗ до лечения	- 0,39	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	Средний порог чувствительности после лечения	- 0,42	p<0,05
Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	МКОЗ после лечения	- 0,34	p<0,05
Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Объем наружных слоев сетчатки до лечения	0,30	p<0,05
Полная толщина сетчатки после лечения	Полный объем сетчатки после лечения	0,83	p<0,05
Объем внутренних слоев сетчатки после лечения	Объем наружных слоев сетчатки после лечения	0,36	p<0,05
Толщина наружных слоев сетчатки после лечения	Объем наружных слоев сетчатки после лечения	0,50	p<0,05
Толщина наружных слоев сетчатки после лечения	Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,30	p<0,05
Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	Объем наружных слоев сетчатки после лечения	0,59	p<0,05
Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Объем наружных слоев сетчатки после лечения	0,36	p<0,05

Таблица 28В – Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком (основная группа)

Сравниваемые показатели		Основная группа	
Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Критерий значимости различий (p)
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	Толщина наружных слоев сетчатки после лечения	0,46	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	Объем наружных слоев сетчатки после лечения	0,39	p<0,05

В результате проведенного исследования были выявлены статистически значимые прямые коррелятивные взаимосвязи у пациентов в основной группе. Наиболее важные показатели представлены ниже.

Высокая корреляционная взаимосвязь была обнаружена между показателями: МКОЗ до и после лечения ($r=0,75$, $p<0,05$); полной толщины сетчатки и толщины сетчатки в фовеа до лечения ($r=0,72$, $p<0,05$); толщины сетчатки в парафовеа и перифовеа до и после лечения ($r=0,77$, $p<0,05$); полной толщины сетчатки и полного объема сетчатки после лечения ($r=0,83$, $p<0,05$).

Средняя корреляционная взаимосвязь была выявлена между показателями: толщины сетчатки в фовеа и парафовеа после лечения ($r=0,50$, $p<0,05$); объема сетчатки в фовеа и парафовеа после лечения ($r=0,58$, $p<0,05$); толщины и объема наружных слоев сетчатки после лечения ($r=0,50$, $p<0,05$); объема наружных слоев сетчатки и объема сетчатки в парафовеа после лечения ($r=0,59$, $p<0,05$).

Слабая корреляционная взаимосвязь была выявлена между показателями: толщины внутренних слоев сетчатки и сниженного порога чувствительности сетчатки после лечения ($r=0,31$, $p<0,05$); полной толщины сетчатки и полного объема сетчатки до лечения ($r=0,38$, $p<0,05$); полной толщины и толщины сетчатки в фовеа после лечения ($r=0,37$, $p<0,05$); толщины сетчатки в фовеа и полного объема сетчатки до лечения ($r=0,47$, $p<0,05$); объема сет-

чатки в фовеа и толщины наружных слоев сетчатки до лечения ($r=0,36$, $p<0,05$); полного объема сетчатки и толщины сетчатки в фовеа после лечения ($r=0,33$, $p<0,05$); толщины сетчатки в перифовеа и в фовеа после лечения ($r=0,34$, $p<0,05$); объема сетчатки наружных и внутренних слоев после лечения ($r=0,36$, $p<0,05$); толщины наружных слоев сетчатки и объема сетчатки в фовеа после лечения ($r=0,46$, $p<0,05$); объема наружных слоев сетчатки и объема сетчатки в фовеа после лечения ($r=0,39$, $p<0,05$).

В результате проведенного исследования были выявлены статистически значимые обратные корреляционные взаимосвязи у пациентов основной группы. Средняя корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями сниженного порога чувствительности сетчатки до лечения и среднего порога чувствительности сетчатки после лечения ($r = - 0,51$, $p<0,05$).

Слабая корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями: сниженного порога чувствительности сетчатки до лечения и среднего порога чувствительности сетчатки до лечения ($r = - 0,31$, $p<0,05$); полного объема сетчатки и МКОЗ до лечения ($r = - 0,32$, $p<0,05$); толщины сетчатки в фовеа и МКОЗ до лечения ($r = - 0,39$, $p<0,05$); объема сетчатки в фовеа до лечения и среднего порога чувствительности сетчатки после лечения ($r = - 0,42$, $p<0,05$); толщины сетчатки в фовеа и МКОЗ после лечения ($r = - 0,34$, $p<0,05$).

Таблица 29 – Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком (группа сравнения)

Сравниваемые показатели		Группа сравнения	
Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Критерий значимости различий (p)
МКОЗ до лечения	МКОЗ после лечения	0,85	$p<0,05$
Сниженный порог чувствительности после лечения	Средний порог чувствительности после лечения	- 0,40	$p<0,05$

Таблица 29А – Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком (группа сравнения)

Сравниваемые показатели		Группа сравнения	
Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Критерий значимости различий (p)
Полная толщина сетчатки после лечения	Сниженный порог чувствительности после лечения	0,36	p<0,05
Объем наружных слоев сетчатки после лечения	Сниженный порог чувствительности после лечения	0,40	p<0,05
Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	Сниженный порог чувствительности после лечения	0,54	p<0,05
Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Сниженный порог чувствительности после лечения	0,41	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	Сниженный порог чувствительности после лечения	0,40	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	Средний порог чувствительности после лечения	- 0,48	p<0,05
Полная толщина сетчатки до лечения	Полный объем сетчатки до лечения	0,56	p<0,05
Полная толщина сетчатки до лечения	Объем наружных слоев сетчатки до лечения	0,33	p<0,05
Полная толщина сетчатки до лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	0,56	p<0,05
Полный объем сетчатки до лечения	Объем наружных слоев сетчатки до лечения	0,40	p<0,05
Полная толщина сетчатки после лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,33	p<0,05
Объем наружных слоев сетчатки до лечения	Толщина внутренних слоев сетчатки до лечения	0,36	p<0,05
Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	Полный объем сетчатки до лечения	0,42	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	Объем наружных слоев сетчатки до лечения	0,51	p<0,05
Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Полная толщина сетчатки до лечения	0,51	p<0,05
Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Полный объем сетчатки до лечения	0,41	p<0,05
Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	0,57	p<0,05
Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Толщина наружных слоев сетчатки до лечения	0,32	p<0,05
Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	Полная толщина сетчатки до лечения	0,44	p<0,05
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	Полный объем сетчатки до лечения	0,43	p<0,05

Таблица 29Б – Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком (группа сравнения)

Сравниваемые показатели		Группа сравнения	
Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Критерий значимости различий (p)
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	0,47	p<0,05
Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	Объем внутренних слоев сетчатки до лечения	0,33	p<0,05
Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	Толщина наружных слоев сетчатки до лечения	0,58	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	Толщина наружных слоев сетчатки до лечения	0,51	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	0,46	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) до лечения	Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	0,62	p<0,05
Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	0,68	p<0,05
Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) до лечения	Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) до лечения	0,45	p<0,05
Полный объем сетчатки после лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,32	p<0,05
Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,51	p<0,05
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,48	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	Толщина сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,40	p<0,05
Полная толщина сетчатки после лечения	Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,31	p<0,05
Полный объем сетчатки после лечения	Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,49	p<0,05
Толщина наружных слоев сетчатки после лечения	Толщина внутренних слоев сетчатки после лечения	0,37	p<0,05
Объем наружных слоев сетчатки после лечения	Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,44	p<0,05
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Полная толщина сетчатки после лечения	0,31	p<0,05
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Полный объем сетчатки после лечения	0,51	p<0,05

Таблица 29В – Коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми показателями у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком (группа сравнения)

Сравниваемые показатели		Группа сравнения	
Показатель 1	Показатель 2	Коэффициент корреляции (r)	Критерий значимости различий (p)
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,76	p<0,05
Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Полный объем сетчатки после лечения	0,39	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	Толщина сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,36	p<0,05
Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	0,79	p<0,05
Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	Объем сетчатки в парафовеа (3,0 mm) после лечения	0,52	p<0,05
Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,42	p<0,05
Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Толщина сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	0,41	p<0,05
Объем сетчатки в перифовеа (5,0 mm) после лечения	Объем сетчатки в фовеа (1,0 mm) после лечения	0,48	p<0,05

В результате проведенного исследования были выявлены статистически значимые прямые коррелятивные взаимосвязи у пациентов в группе сравнения. Ниже приведены наиболее значимые из них.

Высокая корреляционная взаимосвязь была выявлена между показателями: МКОЗ до и после лечения ($r=0,85$, $p<0,05$); толщины сетчатки в парафовеа и перифовеа после лечения ($r=0,76$, $p<0,05$); объема сетчатки в парафовеа и перифовеа после лечения ($r=0,79$, $p<0,05$).

Средняя корреляционная взаимосвязь была выявлена между показателями: объема сетчатки в парафовеа и сниженного порога чувствительности сетчатки после лечения ($r=0,54$, $p<0,05$); полной толщины сетчатки и полного объема сетчатки до лечения ($r=0,56$, $p<0,05$); полной толщины сетчатки и толщины сетчатки в фовеа до лечения ($r=0,56$, $p<0,05$); объема наружных

слоев сетчатки и объема сетчатки в фовеа до лечения ($r=0,51$, $p<0,05$); толщины сетчатки в фовеа и парафовеа до лечения ($r=0,57$, $p<0,05$); толщины наружных слоев сетчатки и объема сетчатки в фовеа до лечения ($r=0,51$, $p<0,05$); толщины сетчатки в парафовеа и перифовеа до лечения ($r=0,68$, $p<0,05$); толщины сетчатки в фовеа и парафовеа после лечения ($r=0,51$, $p<0,05$); объема сетчатки в фовеа и парафовеа после лечения ($r=0,52$, $p<0,05$).

Слабая корреляционная взаимосвязь была выявлена между показателями: полной толщины сетчатки и сниженного порога чувствительности сетчатки после лечения ($r=0,36$, $p<0,05$); объема наружных слоев сетчатки и сниженного порога чувствительности сетчатки после лечения ($r=0,40$, $p<0,05$); объема сетчатки в перифовеа и сниженного порога чувствительности сетчатки после лечения ($r=0,41$, $p<0,05$); объема сетчатки в фовеа и сниженного порога чувствительности сетчатки после лечения ($r=0,40$, $p<0,05$); полной толщины сетчатки и объема наружных слоев сетчатки до лечения ($r=0,33$, $p<0,05$); полного объема сетчатки и объема наружных слоев сетчатки до лечения ($r=0,40$, $p<0,05$); полной толщины сетчатки и толщины сетчатки в фовеа после лечения ($r=0,33$, $p<0,05$); объема наружных слоев сетчатки и толщины внутренних слоев сетчатки до лечения ($r=0,36$, $p<0,05$); толщины сетчатки в фовеа и полного объема сетчатки до лечения ($r=0,42$, $p<0,05$); толщины сетчатки в фовеа и перифовеа до лечения ($r=0,47$, $p<0,05$); объема сетчатки в фовеа и парафовеа до лечения ($r=0,46$, $p<0,05$); полного объема сетчатки и толщины сетчатки в фовеа после лечения ($r=0,32$, $p<0,05$); толщины сетчатки в фовеа и перифовеа после лечения ($r=0,48$, $p<0,05$); толщины сетчатки в фовеа и объема сетчатки в фовеа после лечения ($r=0,40$, $p<0,05$); толщины наружных и внутренних слоев сетчатки после лечения ($r=0,37$, $p<0,05$); толщины сетчатки в перифовеа и объема сетчатки в фовеа после лечения ($r=0,42$, $p<0,05$); объема сетчатки в фовеа и перифовеа после лечения ($r=0,48$, $p<0,05$).

В результате проведенного исследования были выявлены статистически значимые обратные корреляционные взаимосвязи у пациентов группы

сравнения. Средняя корреляционная взаимосвязь выявлена между показателями: сниженного порога чувствительности сетчатки и среднего порога чувствительности сетчатки после лечения ($r = -0,40$, $p < 0,05$); объема сетчатки в фовеа и среднего порога чувствительности сетчатки после лечения ($r = -0,48$, $p < 0,05$).

6.7. Частота развития осложнений у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в процессе лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

Среди осложнений в процессе проведения лечения у пациентов основной группы и группы сравнения наблюдалась офтальмогипертензия (повышение ВГД до 26 мм рт. ст.): у пациентов основной группы – 1 глаз (1,4%), у пациентов группы сравнения – 1 глаз (2%), которая купировалась назначением 2% раствора дорзоламида гидрохлорида 2 раза в сутки. После проводимой терапии 2% раствор дорзоламида гидрохлорид был отменен, отмена не сопровождалась повышением ВГД, признаков развития глаукомы не было выявлено. Других осложнений во время и после проводимой терапии не отмечалось.

В процессе и после проводимого лечения изменений со стороны соматического статуса выявлено не было, лабораторные показатели были стабильными, все пациенты находились под регулярным наблюдением ревматолога.

6.8. Анализ частоты возникновения рецидивов у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

Данный раздел исследования отражает показатели частоты возникновения рецидивов увеита после проводимого лечения в обеих группах. Оценка частоты развития рецидива увеита проводилась с помощью биомикроофт-

тальмоскопии через 1, 3, 4, 6, 12, 18 мес. после лечения. Характеристика частоты развития рецидивов увеита после проведенного лечения представлена в таблице 30.

Таблица 30 – Анализ частоты развития рецидивов у пациентов обеих групп после проведенного лечения (n=120 глаз)

Признаки	Основная группа		Группа сравнения	
	Количество глаз (n)	%	Количество глаз (n)	%
Рецидив через 4 мес.	-	-	12	24
Рецидив через 6 мес.	25	36	27	54
Рецидив через 12 мес.	32	46	11	22
Рецидив через 18 мес.	13	18	-	-
Всего	70	100	50	100

После проведенного лечения наблюдалось развитие рецидива в группе сравнения через 4 мес. в 24% случаев, в основной группе через 4 мес. рецидив отсутствовал. Развитие рецидива через 6 мес. в основной группе наблюдалось в 36% случаев, а в группе сравнения в 54%. Через 12 мес. в основной группе рецидив развивался в 46% случаев, а в группе сравнения в 22%. Через 18 мес. в основной группе рецидив развивался в 18% случаев, в группе сравнения рецидивов не наблюдалось.

Наибольшая частота развития рецидива в основной группе наблюдалась через 12 мес. в 46% случаев, а в группе сравнения через 6 мес. в 54%.

6.9. Анализ влияния разработанной технологии лечения на выраженность местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

После проведенного лечения изучалась оценка выраженности местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в основной группе и группе сравнения, с помощью определения в СЖ концентраций цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А.

В качестве нормативных значений исследуемых лабораторных показателей в СЖ были взяты данные контрольной группы.

В данном разделе работы отражены результаты сравнительного анализа уровня цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А у пациентов основной группы и группы сравнения после проведенной терапии (на 10 день лечения) с показателями цитокинов до лечения (1 день лечения) и показателями контрольной группы; проведен сравнительный анализ уровня цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А после лечения (на 10 день) между пациентами основной группы и группы сравнения. В процессе исследования концентраций цитокинов, которые могут принимать участие в механизмах развития неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, были получены следующие данные.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-17А в СЖ пациентов до лечения составило $185,2 \pm 18,7$ пг/мл. После проведенного лечения показатели ИЛ-17А в основной группе составили $115,4 \pm 14,2$ пг/мл, а в группе сравнения $162,7 \pm 23,1$ пг/мл. Показатели ИЛ-17А в контрольной группе, принятые за нормативные, составили $18,9 \pm 3,7$ пг/мл. После проведенного лечения у пациентов основной группы обнаружено статистически значимое снижение ИЛ-17А в СЖ в 1,60 раза ($p < 0,01$), а в группе сравнения - статистически не значимое снижение ИЛ-17А в СЖ в 1,13 раза. Таким образом, полученные в основной группе после лечения значения концентраций ИЛ-17А в СЖ были достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Однако полученные значения показателей ИЛ-17А после лечения оставались достоверно выше концентраций изучаемого цитокина в контрольной группе. В графическом виде данные исследования представлены на рисунке 18.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 в СЖ пациентов до лечения составило $82,4 \pm 7,7$ пг/мл. После проведенного лечения показатели ИЛ-6 в основной группе составили $47,3 \pm 7,4$ пг/мл, а в группе сравнения $88,6 \pm 10,6$ пг/мл. Показатели ИЛ-6 в контрольной группе, принятые за нормативные, составили $9,6 \pm 2,0$ пг/мл.

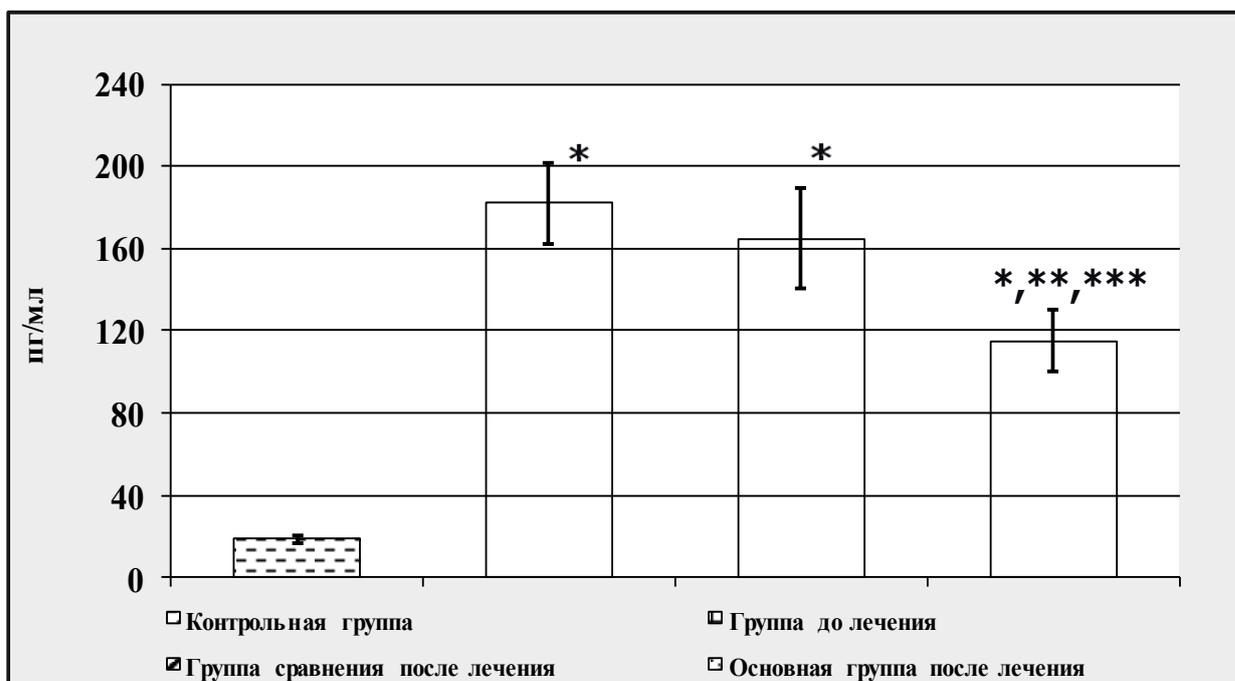


Рисунок 18 – Концентрация ИЛ-17А в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, до и после лечения, в сравнении с контрольной группой

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в контрольной группе ($p < 0,01$)

** - Статистически значимо отличается от значений показателя в группе до лечения ($p < 0,01$)

*** - Статистически значимо отличается от значений показателя в группе сравнения ($p < 0,01$)

После проведенного лечения у пациентов основной группы отмечалось статистически значимое снижение ИЛ-6 в СЖ в 1,74 раза ($p < 0,01$), а в группе сравнения – статистически не значимое повышение ИЛ-6 в СЖ в 1,07 раза. Таким образом, полученные в основной группе после лечения значения концентраций ИЛ-6 в СЖ, были достоверно ниже, чем группе сравнения ($p < 0,01$). Однако полученные значения показателя ИЛ-6 после лечения у пациентов основной группы оставались достоверно выше нормы.

В графическом виде данные исследования представлены на рисунке 19.

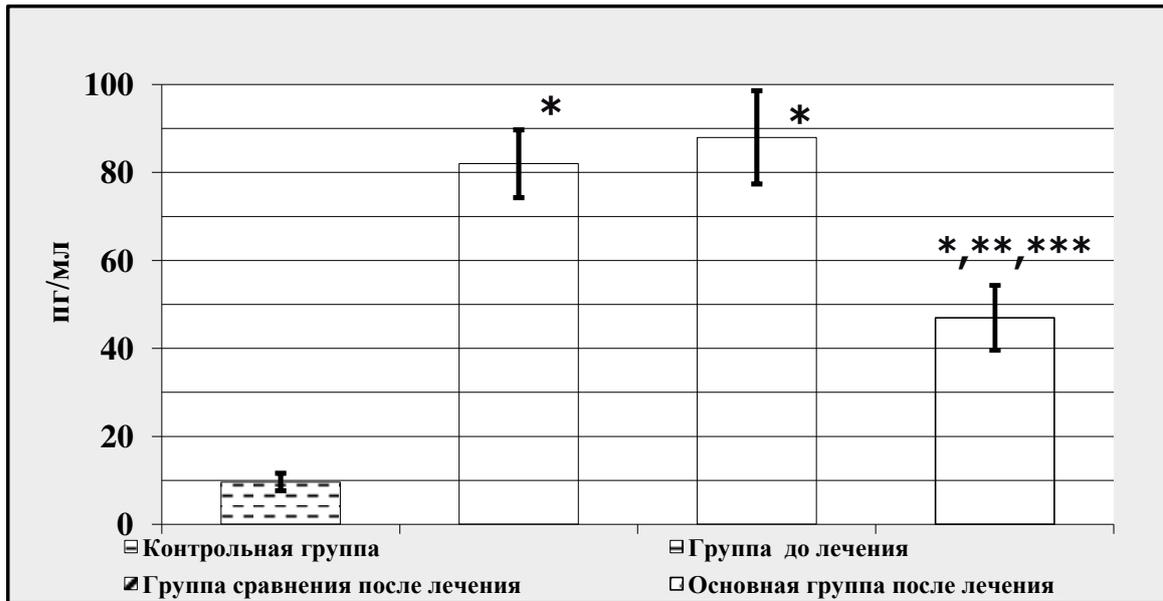


Рисунок 19 – Концентрация ИЛ-6 в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, до и после лечения, в сравнении с контрольной группой

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в контрольной группе ($p < 0,01$)

** - Статистически значимо отличается от значений показателя в группе до лечения ($p < 0,01$)

*** - Статистически значимо отличается от значений показателя в группе сравнения ($p < 0,01$)

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 в СЖ пациентов до лечения составило $79,5 \pm 8,6$ пг/мл. После проведенного лечения показатели ИЛ-8 в основной группе составили $41,3 \pm 6,4$ пг/мл, а в группе сравнения $74,8 \pm 14,7$ пг/мл. Показатели ИЛ-8 в контрольной группе, принятые за нормативные, составили $12,6 \pm 4,2$ пг/мл. После проведенного лечения у пациентов основной группы отмечалось статистически значимое снижение ИЛ-8 в СЖ в 1,92 раза ($p < 0,01$), а в группе сравнения статистически не значимое снижение ИЛ-8 в СЖ в 1,06 раза. Полученные значения показателей после лечения оставались достоверно выше нормы. В графическом виде данные исследования представлены на рисунке 20.

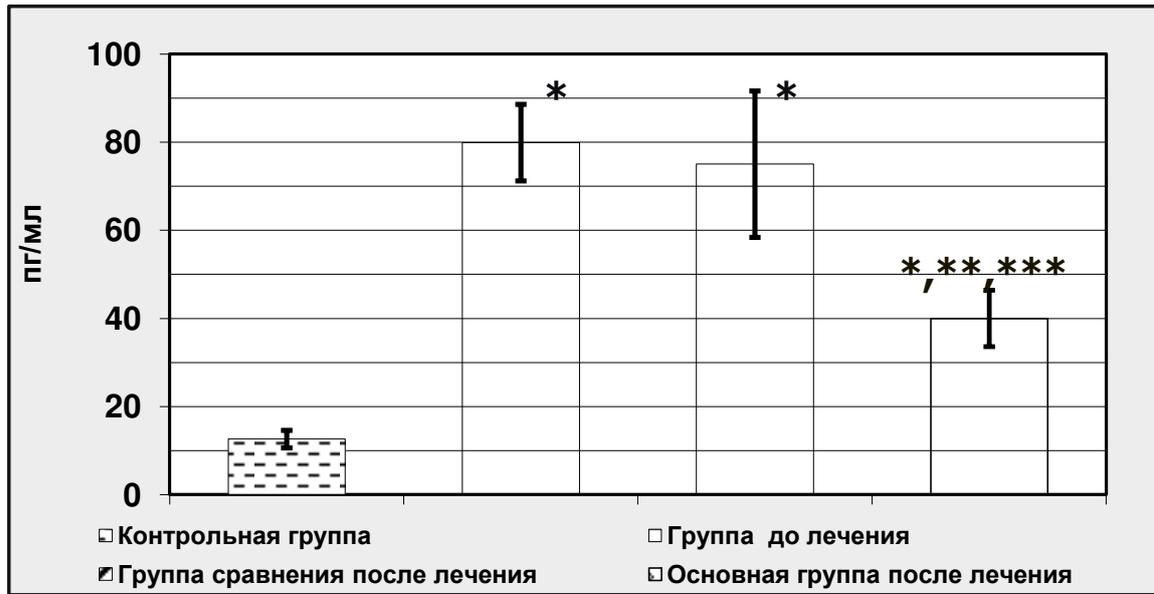


Рисунок 20 – Концентрация ИЛ-8 в слезной жидкости пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, до и после лечения, в сравнении с контрольной группой

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в контрольной группе ($p < 0,01$)

** - Статистически значимо отличается от значений показателя в группе до лечения ($p < 0,01$)

*** - Статистически значимо отличается от значений показателя в группе сравнения ($p < 0,01$)

Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в СЖ пациентов до лечения составило $29,3 \pm 4,4$ пг/мл. После проведенного лечения показатели ИЛ-4 в основной группе составили $19,2 \pm 2,4$ пг/мл, а в группе сравнения $27,1 \pm 4,2$ пг/мл. Показатели ИЛ-4 в контрольной группе, принятые за нормативные, составили $11,3 \pm 3,1$ пг/мл. После проведенного лечения у пациентов основной группы отмечалось статистически значимое снижение ИЛ-4 в СЖ в 1,52 раза ($p < 0,01$), а в группе сравнения статистически не значимое снижение ИЛ-4 в СЖ в 1,08 раза. Однако полученные значения показателей после лечения оставались достоверно выше нормы. В графическом виде данные исследования представлены на рисунке 21.

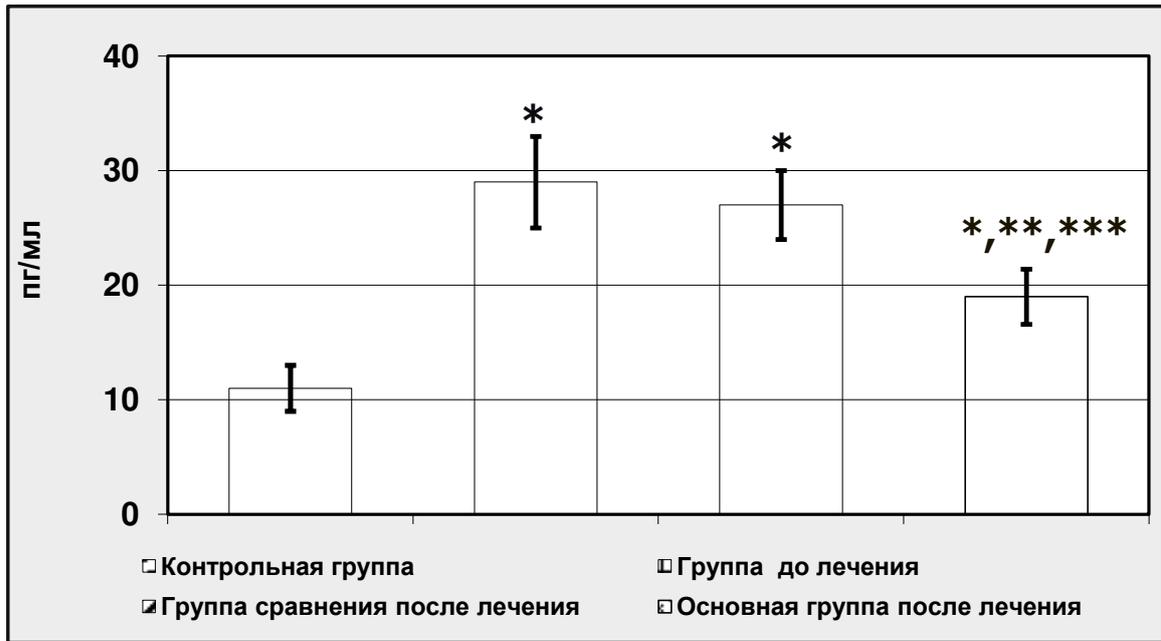


Рисунок 21 – Концентрация ИЛ-4 в слезной жидкости пациентов обеих групп с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, до и после лечения в сравнении с контрольной группой

*- Статистически значимо отличается от значений показателя в контрольной группе ($p < 0,01$)

** - Статистически значимо отличается от значений показателя в группе до лечения ($p < 0,01$)

*** - Статистически значимо отличается от значений показателя в группе сравнения ($p < 0,01$)

Полученные данные можно рассматривать с нескольких позиций. Повышение концентраций ИЛ-4 в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, может быть связано с его участием в развитии процессов аутоиммунного реагирования, пролиферативных и фибропластических, а его снижение в основной группе после лечения можно расценить как положительный феномен влияния аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, на активность местного аутоиммунного воспаления.

Таким образом, на основании анализа полученных данных была проведена сравнительная оценка эффективности разработанного метода комплекс-

ного лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, с использованием PRP в регион гемолимфоциркуляции (проекцию крылонебной ямки) на стороне пораженного глаза. После лечения у пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика в виде повышения МКОЗ, более выраженная у пациентов основной группы, показатели остроты зрения оставались стабильными в течение 3 мес. После проведенного лечения у пациентов обеих групп наблюдалось снижение уровня ВГД. По данным биомикроофтальмоскопии в основной группе в процессе лечения отмечалось более быстрое уменьшение воспалительной реакции по сравнению с группой сравнения; после лечения у пациентов обеих групп по данным УЗИ в 100% случаев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения помутнений по интенсивности и площади, уменьшение толщины внутренних оболочек глаза. После лечения по данным ОКТ макулярной зоны регистрировалось уменьшение полной толщины сетчатки в основной группе в 1,45 раза, а в группе сравнения в 1,00 раза, уменьшение полного объема сетчатки наблюдалось в 1,14 раза в основной группе, а в группе сравнения в 1,03 раза, уменьшение толщины сетчатки в фовеа отмечалось в основной группе в 1,51 раза, а в группе сравнения в 1,11 раза, уменьшение объема сетчатки в фовеа в основной группе регистрировалось в 1,57 раза, а в группе сравнения динамика отсутствовала. После проведенной терапии наблюдалась более выраженная динамика качественных показателей ОКТ макулярной зоны у пациентов основной группы в виде купирования кистозных изменений (в основной группе в 66% случаев наблюдения, а в группе сравнения в 45% соответственно), купирования отслойки нейроэпителия сетчатки (в основной группе в 35% случаев наблюдения, а в группе сравнения в 20%). Согласно данным КМ после лечения было зафиксировано повышение среднего порога чувствительности сетчатки в основной группе в 1,18 раза, а в группе сравнения в 1,01 раза, повышение устойчивой фиксации отмечалось в 1,2 раза в основной группе, а в группе сравнения в 1,08 раза. По данным корреляционного анализа можно констатировать, что установленные коррелятивные взаимосвязи

между изучаемыми клиническими показателями МКОЗ, параметрами ОКТ и КМ, свидетельствуют о сопряженности функциональных и морфологических изменений до и после лечения у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком. Среди осложнений в процессе проведения лечения у пациентов обеих групп наблюдалась офтальмогипертензия (повышение ВГД до 26 мм рт. ст.): у пациентов основной группы – 1 глаз (1,4%), у пациентов группы сравнения – 1 глаз (2%), которая купировалась назначением 2% раствора дорзоламида гидрохлорида 2 раза в сутки. Других осложнений во время и после проводимой терапии не отмечалось, изменений со стороны соматического статуса выявлено не было, лабораторные показатели были стабильными, все пациенты находились под наблюдением ревматолога. Наибольшая частота развития рецидивов увеита в основной группе наблюдалась через 12 мес. (46%), а в группе сравнения - через 6 мес. (54%).

В результате проведенного исследования было установлено статистически значимое снижение концентраций цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами (ИЛ-17А, ИЛ-6, ИЛ-8), в СЖ пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком. Снижение концентрации ИЛ-4 (обладающего противовоспалительными свойствами) в основной группе после лечения, можно расценить как положительный феномен влияния комплексного лечения с использованием введения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, на активность локального аутоиммунного воспалительного процесса. Проведенное исследование показало, что в процессе проводимого лечения отмечается статистически значимое снижение показателей цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, в большей степени среди пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения, что может судить о большей эффективности лечения пациентов основной группы в сравнении с группой сравнения согласно данным цитокинового ряда.

Однако концентрации изучаемых цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4) после проведенного лечения оставались статистически значимо выше

нормативных значений, что свидетельствует о наличии у пациентов с неинфекционным увеитом системной ревматической патологии, требующей коррекции с помощью базисной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы диагностики, лечения и определение прогноза течения увеального процесса остаются актуальными на протяжении многих лет. Актуальность объясняется нарастанием частоты встречаемости увеитов в мире, по данным научной литературы ежегодно заболеваемость увеитами в развитых странах составляет 15-50 человек на 100 тыс. населения [42, 98, 99, 128, 159].

Обобщая данные, представленные в обзоре научной литературы, можно утверждать, что последствия увеита приводят к инвалидности по зрению в общей структуре глазных болезней до 20-50% [25, 26, 137, 140, 159, 196].

В настоящее время многими исследователями отмечается высокая частота развития макулярного отека как причины стойкого нарушения зрения у пациентов с увеитом любой локализации [28, 29, 185, 217, 254, 280].

Многие авторы акцентируют внимание на то, что в развитии увеального процесса иммунные нарушения занимают важное место, поэтому в лечении неинфекционного увеита существенную роль следует отводить иммуносупрессии. Для подавления локального иммунного ответа применяется местная и системная иммуносупрессия с помощью ГКС, ИД, иФНО-а, направленная на угнетение деятельности провоспалительных цитокинов или их рецепторов [84]. Известно, что применяемая базисная терапия РЗ, достоверно влияет на частоту развития рецидивов суставного синдрома, но статистически значимо не влияет на течение увеита [140].

В настоящее время многими исследователями отмечается неудовлетворенность результатами лечения неинфекционного увеита, вследствие его хронического рецидивирующего течения, приводящего к большому количеству осложнений, поэтому в научном сообществе продолжается поиск новых методов терапии. Все вышеизложенное позволило считать перспективным разработку и оценку эффективности новых патогенетически обоснованных методов лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным оте-

ком. Проведенный анализ научных публикаций, посвященных изучению воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза, позволил установить наиболее значимые проблемы, стоящие перед офтальмологами, что предоставило возможность сформулировать цель и задачи диссертационной работы, проанализировать полученные в ней результаты и сопоставить их с данными научной литературы.

В связи с вышеперечисленным, целью данной работы явилась разработка патогенетически ориентированной технологии комплексного лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, с использованием аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, и клинико-лабораторная оценка ее эффективности.

Работа состояла из четырех этапов, выполнение которых было направлено на решение поставленных задач. Для этого в исследование были включены 120 пациентов (120 глаз), обратившихся в Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2016 по 2018 годы.

В проводимом исследовании пациенты были разделены на 2 группы по типу проводимого лечения, основную группу составили пациенты, получавшие применение противовоспалительного лечения и введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, группу сравнения - пациенты, получавшие только противовоспалительное лечение. Назначение противовоспалительной терапии было обосновано наличием воспалительного процесса в увеальной ткани, а также тем, что согласно данным научной литературы, выявление макулярного отека на фоне увеита является показанием к назначению противовоспалительной терапии даже при отсутствии других признаков активности увеита [59, 101]. Критерием включения служило наличие неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком.

Исключали пациентов с серьезной соматической патологией (злокачественное новообразование, аллергическая реакция, выраженное нарушение

системы гемостаза, состояние после перенесенной трансплантации органов, ВИЧ инфекция, психиатрические заболевания, алкогольная/наркотическая зависимость), а также беременных женщин и кормящих матерей.

Всем пациентам проводились стандартные (авторефрактометрия, визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроофтальмоскопия, биомикрогониоскопия) и специальные (тест Амслера, УЗИ, ОКТ, КМ, фоторегистрация переднего и заднего отрезков глаза) методы исследования.

В основную группу вошло 70 пациентов (70 глаз), средний возраст составил $30,67 \pm 1,12$ лет, среди них 35 мужчин и 35 женщин. В группу сравнения были включены 50 человек (50 глаз), средний возраст составил $32,17 \pm 1,40$ лет, среди них 16 мужчин и 34 женщины.

Исследование включало в себя четыре этапа. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ клинических проявлений увеита, частоты развития и структуры осложнений, эффективности влияния наиболее распространенных схем базисной терапии системного ревматического заболевания на течение увеального процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.

Согласно проведенному анализу средний возраст обследованных пациентов составил $31,29 \pm 1,02$ года, что находит свое подтверждение в работах, представленных Дубининой Т.В. и соавт. (2014), Дроздовой Е.А. (2016), в которых имеются сведения, что развитие увеита наиболее часто приходилось на 30,7-45 лет [42, 47].

По результатам проведенного исследования, касающегося частоты встречаемости различных форм увеитов, выявлен в 74,2% случаев генерализованный увеит, в 13,3% передний увеит, в 8,3% задний увеит и в 4,2% срединный увеит. Однако согласно работе Дроздовой Е.А. (2016) наиболее распространенной формой увеита является передний (37–62%), далее следует задний (9–38%) и панувеит (7–38%), реже диагностируется срединный увеит (4-17%) [42]. Полученный результат объясняется тем, что в Новосибирский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федо-

рова» Министерства здравоохранения РФ обращались пациенты со средней длительностью увеита $27,57 \pm 1,61$ мес., получавшие ранее лечение в других учреждениях, а также более тяжелые увеиты, требующие назначения комплексной терапии.

Наименьшие разночтения в процессе сопоставления данных, представленных в научной литературе, с результатами собственных исследований, возникли при анализе распространенности типов течения увеита. У пациентов обеих групп чаще наблюдался хронический увеит (87,5%), реже острый (12,5%), при хроническом течении увеита чаще встречалось рецидивирующее течение (86%), реже персистирующее (14%). Согласно данным Дроздовой Е.А. (2016) хронические увеиты встречаются чаще, чем острые и составляют 50–60% случаев среди всех неинфекционных увеитов [42]. В проведенном исследовании у пациентов обеих групп двусторонний процесс был диагностирован в 70% случаев, односторонний в 30%. Согласно данным Дроздовой Е.А. (2006) неинфекционные увеиты характеризуются двусторонним поражением (45,7%), рецидивирующим течением (63,5%), с частыми обострениями и развитием осложнений (44,9%) [35].

У всех пациентов, включенных в настоящее исследование, наблюдался макулярный отек (100%). По данным научной литературы макулярный отек является наиболее распространенной причиной нарушения зрения у пациентов с неинфекционным увеитом, ассоциированным с системными ревматическими заболеваниями, и может возникнуть при любой локализации воспалительного процесса [28, 29, 185, 217, 254].

Согласно данным диссертационной работы было выявлено, что при длительности увеита > 24 мес. вторичная поствоспалительная макулодистрофия развивалась в 65% случаев, а при длительности увеита < 24 мес. в 29%. При увеличении длительности увеита > 24 мес. развивались осложнения, которые в 69% случаев явились причиной низкой остроты зрения ($< 0,3$). Полученные в настоящем исследовании результаты нашли подтверждение в научной литературе, согласно которым частота развития осложнений зависит от

продолжительности течения увеита и напрямую коррелирует с тяжестью, активностью и частотой обострения увеита [64, 140].

В результате проведенного исследования у пациентов обеих групп регистрировались увеальные осложнения в 66% случаев, спектр осложнений соответствовал данным научной литературы, однако, лидирующие позиции среди осложнений у пациентов занимали вторичная макулодистрофия (38%), эпиретинальная мембрана (26%), периферические витреоретинальные тракции (20%), лентовидная дегенерация роговицы (18%). Согласно данным многих исследователей, среди увеальных осложнений наиболее часто встречались лентовидная дистрофия роговицы (4-82,5%) и катаракта (23-58,7%) [16, 24, 27, 38, 39, 58, 137,138].

В настоящем диссертационном исследовании было установлено, что наиболее часто увеит регистрировался на фоне АС (69%). По данным научных публикаций ведущими причинами неинфекционного увеита являлись системно-синдромальные заболевания (9,4-42%), из них увеит встречался чаще у больных АС (20-60%) [42, 47, 69, 87, 111, 122, 290].

Согласно полученным в исследовании результатам у 83% пациентов с АС наблюдался HLA-B27-позитивный увеит, а у 17% HLA-B27-негативный увеит. Эти данные нашли свое подтверждение в работе, представленной Zeboulon N. et al. (2008), в которой было отмечено, что распространенность увеита наблюдалась в 40 - 48% случаев среди HLA-B27-позитивных больных с АС и в 15–25% среди HLA-B27-негативных [290].

Необходимо отметить, что полученные в диссертационном исследовании результаты, касающиеся гендерных различий, не совпадают с данными, представленными в работе Agnani S. et al. (2010), согласно которым соотношение мужчин/женщин среди пациентов с увеитом, ассоциированным со спондилоартритом, составляет 1,1–2,5/1. Выявленное в проведенной работе соотношение мужчин/женщин составило 1/1,35 [141].

Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию по поводу системного ревматического заболевания, назначенную ревма-

тологом. В связи с этим была проведена оценка влияния базисной терапии на развитие и клинические особенности течения неинфекционного увеита, оценка проводилась не ранее 3 месяцев после ее назначения.

В результате проведенного исследования обнаружено, что увеит тяжелой степени тяжести чаще развивался при применении преднизолона (36,3%), сульфасалазина (18,2%), а также при сочетании метотрексата с цертолизумабом пэгол (9,1%) и голимумабом (9,1%). Увеит легкой степени чаще развивался при применении циклоспорина (31%), и при сочетании метотрексата с ГИБП: инфликсимаб (6%), адалимумаб (19%), этанерцепт (13%). Очевидно, что базисная терапия способствовала ремиссии суставного синдрома, однако, эффективность лечения увеального процесса была недостаточной. Полученные данные соответствуют данным научной литературы, согласно которым основными препаратами базисного лечения увеитов являются ГКС, циклоспорин, метотрексат, однако, их эффективность даже при комбинированном применении составляет 48-71% случаев [66]. Включение ГИБП в схему лечения неинфекционного увеита, ассоциированного с системными ревматическими заболеваниями, оказывает положительное влияние на течение увеального процесса, однако, ремиссия наступает в 21,6-81% случаев [84, 102, 103].

У пациентов обеих групп наиболее редкое развитие рецидивов увеита (1 раз в 2-3 года) наблюдалось при сочетанном применении метотрексата и адалимумаба (2,85%). Полученный результат также соответствует данным научной литературы, согласно которым наиболее эффективным из ГИБП в настоящее время является адалимумаб, который способствует наступлению ремиссии в 45,5%, уменьшению активности заболевания в 38,6%; индуцирует стойкую ремиссию увеита, резистентного к терапии ГКС и циклоспорином [102, 103, 275].

В результате проведенного исследования проанализировано влияние базисной терапии на частоту развития рецидивов увеита. Часторецидивирующее течение увеита (≥ 3 р/год) чаще развивалось при приеме метотрексата

(4,8%), сульфасалазина (3,8%) и преднизолона (2,85%). Редкоррецидивирующее течение увеита (< 3 р/год) чаще наблюдалось при приеме метотрексата (13,3%), сульфасалазина (12,4%), плаквенила (7,65%), азатиоприна (7,6%), преднизолона (5,7%), циклоспорина (6,7%). Непрерывное течение увеита наиболее часто наблюдалось при приеме сульфасалазина (6,7%). При сочетанном назначении метотрексата с иФНО- α рецидивы наблюдались в 22,8% случаев, из них чаще при сочетании с этанерцептом (5,7%), инфликсимабом (4,75%) и реже с адалимумабом (2,85%). По данным Ядыкиной Е.В. (2016) базисная терапия системного ревматического заболевания достоверно влияет на частоту развития рецидивов суставного синдрома, однако, статистически значимой разницы влияния иммуносупрессивной терапии на течение увеита не выявлено [140].

Особенности клинического течения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, в основном соответствовали данным, представленным в научной литературе.

На втором этапе для оценки влияния на выраженность местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, было проведено исследование уровня про-, противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А) в слезной жидкости по данным лабораторного анализа. С целью определения иммуноопосредованных механизмов в развитии неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, были изучены показатели цитокинов в СЖ.

В настоящее время в научной литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что при аутоиммунных заболеваниях бесконтрольно увеличивается продукция про- и противовоспалительных цитокинов, дисбаланс различных классов цитокинов занимает ведущую роль в патогенезе неинфекционных увеитов. В результате действия медиаторов воспаления наступает структурно-функциональная дезорганизация соединительной ткани и нарушается микроциркуляция, что обуславливает появление гипоксии и приводит к развитию внутриглазных осложнений [71, 72, 84]. Многими ис-

следователями выявлено повышение концентрации ИЛ-17А в СК и СЖ у пациентов с неинфекционным увеитом [36, 204].

В представленном диссертационном исследовании содержание ИЛ-17А, обладающего выраженной провоспалительной активностью и способного активировать синтез цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, молекул клеточной и межклеточной адгезии, в СЖ у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, было статистически значимо ($p < 0,01$) в 9,79 раз выше, чем в контрольной группе. Результаты находят свое подтверждение в ряде научных публикаций, так в работе Ядыкиной Е.В. (2016) было показано, что концентрация ИФН- γ , ИЛ-17А и ИЛ-10 коррелирует с тяжестью воспаления увеального тракта [140]. Прединдикторами развития неинфекционного увеита на фоне базисной терапии являются повышенный уровень ИЛ-17А, наряду с ФНО- α , ИФН- γ и наличием IgG к CMV в СК.

В настоящем исследовании было установлено, что содержание ИЛ-8 в СЖ у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, было статистически значимо ($p < 0,01$) в 6,3 раза выше, чем в контрольной группе. Полученные в процессе диссертационного исследования, результаты находят свое подтверждение в работах Колеченковой И.В. (2014), Еричева В.П. и соавт. (2017), согласно которым ИЛ-8 способствует усилению хемотаксиса и привлечению в очаг воспаления полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов [50, 71, 72]. ИЛ-8 обнаруживается в стекловидном теле у пациентов с увеитом и играет ключевую роль при Болезни Бехчета, вызывая сильную воспалительную реакцию в организме, обладает увеитогенным эффектом, наряду с ИЛ-6 и ФНО- α .

В исследовании Колеченковой И.В. (2014) предложено использовать ИЛ-6 и ФНО- α в качестве маркеров воспалительного процесса сосудистой оболочки, изменение их концентрации в СК и СЖ прогнозирует течение неинфекционного увеита [71, 72]. В проведенном исследовании при оценке содержания ИЛ-6 в СЖ у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным

макулярным отеком, было выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) повышение в 8,58 раз этого показателя в сравнении с группой контроля. Полученные результаты находят свое подтверждение в ряде научных публикаций, согласно которым основным фактором трансформации острого иммунного воспаления в хроническое является увеличение концентрации ИЛ-6, наряду с ИЛ-10, ФНО- α , ИЛ-17А [139,140].

В настоящем диссертационном исследовании было установлено, что содержание ИЛ-4 в СЖ у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, было статистически значимо ($p < 0,01$) в 2,59 раза выше, чем в контрольной группе. Складывается впечатление, что повышение концентрации провоспалительных цитокинов является причиной повышения ИЛ-4, подавляющего выработку провоспалительных цитокинов. Что согласуется с данными научной литературы, в которых говорится о том, что повышение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-17А и ФНО- α) индуцирует повышенную выработку противовоспалительного цитокина (ИЛ-10), поддерживая развитие аутоиммунного воспаления с переходом в хронический процесс [140]. Согласно исследованию Колеченковой И.В. (2014) при увеите установлено возрастание в СК про- и противовоспалительных цитокинов, связанное с высоким уровнем реагирования на воспаление и объясняется аутоиммунным характером воспаления [71, 72].

На третьем этапе работы разрабатывалась патогенетически ориентированная технология комплексного лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком. Технология включала применение противовоспалительной терапии, дополняя ее введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки).

Предлагаемая технология позволяет повысить эффективность лечения у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, и представляет собой введение PRP в регион гемолимфоциркуляции (проекция крылонебной ямки) на стороне пораженного глаза в количестве 4,0

мл № 3 инъекции с интервалом в 72 часа, дополняя процесс противовоспалительной терапии. Разработанная технология лечения является простым, безопасным и минимально инвазивным методом, позволяющим получить естественную концентрацию аутологичных факторов роста для ускорения репаративных процессов в поврежденной ткани, не дает аллергических реакций и позволяет исключить риск развития осложнений.

На четвертом этапе были изучены результаты лечения у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, по предлагаемой технологии лечения в сравнении со схемой противовоспалительной терапии согласно данным клинико-инструментального исследования. С целью оценки патогенетической обоснованности применения разработанного метода лечения было проведено сравнительное исследование уровня про-, противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А) в слезной жидкости по данным лабораторного анализа у пациентов основной группы и группы сравнения.

В обеих группах был проведен сравнительный анализ клинико-функциональных результатов лечения. В результате проведенного исследования после лечения у пациентов обеих групп наблюдалась положительная динамика в виде повышения МКОЗ, более выраженная у пациентов основной группы (повышение на 0,17) в сравнении с группой сравнения (повышение на 0,14), показатели остроты зрения были стабильными в течение 3 месяцев. Необходимо отметить, что изначально (до проводимого лечения) низкие показатели МКОЗ ($< 0,2$) наблюдались у пациентов основной группы в 23% случаев, а в группе сравнения в 28%, что объясняется наличием у пациентов обеих групп увеальных осложнений (66%). Положительная динамика в виде повышения МКОЗ наблюдалась в 70% случаев в основной группе и в 64% в группе сравнения.

При оценке уровня ВГД в динамике после лечения наблюдалось снижение ВГД у пациентов основной группы на 2,16 мм рт. ст., в 1,11 раза; в группе сравнения на 2,03 мм рт. ст., в 1,10 раза. В сравнении с группой срав-

нения у пациентов основной группы наблюдалось снижение ВГД в среднем на 0,13. У пациентов с увеальной глаукомой в основной группе наблюдалось снижение на 7,83 мм рт. ст., в 1,42 раза; а в группе сравнения - на 7,1 мм рт. ст., в 1,38 раза. У пациентов с увеальной глаукомой в сравнении с группой сравнения в основной группе наблюдалось снижение уровня ВГД на 0,73.

В процессе проводимого лечения в обеих группах по данным биомикророфтальмоскопии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения активности воспалительного процесса и макулярного отека, однако, темпы стихания клинических проявлений у пациентов основной группы и группы сравнения были разными, более быстрое восстановление наблюдалось у пациентов основной группы. Клинические данные были подтверждены результатами функциональных методов исследования (УЗИ, ОКТ макулярной зоны, КМ), а также фоторегистрацией изображений переднего и заднего отрезков глаза.

По результатам УЗИ было выявлено, что после лечения у пациентов обеих групп в 100% случаев отмечалась положительная динамика в виде уменьшения помутнений по интенсивности и площади, уменьшение толщины внутренних оболочек глаза.

Согласно количественным данным ОКТ макулярной зоны в процессе проводимого лечения в основной группе наблюдалось уменьшение полной толщины сетчатки в 1,45 раза. В большей степени регистрировалось уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки в 2,57 раза, а уменьшение толщины наружных слоев сетчатки отмечалось в 1,71 раза. В группе сравнения наблюдалось уменьшение полной толщины сетчатки в 1,00 раза, уменьшение толщины наружных слоев сетчатки фиксировалось в 1,07 раза и отмечалось увеличение толщины внутренних слоев сетчатки в 1,14 раза, что связано с особенностью купирования макулярного отека на фоне противовоспалительной терапии. Наиболее важный в функциональном отношении показатель толщины сетчатки в фовеа снижался в основной группе в 1,51 раза, а в группе сравнения в 1,11 раза. Уменьшение толщины хориоидеи было зафиксиро-

вано в основной группе в 1,45 раза (на 31%), а в группе сравнения в 1,14 раза (на 12%).

В динамике качественных показателей ОКТ макулы после лечения отмечалось уменьшение кистозных изменений и отслойки нейроэпителлия сетчатки в большей степени в основной группе. Динамики нарушения эллипсоидной зоны фоторецепторов (отсутствие линии IS/OS), деструкции слоя пигментного эпителия сетчатки, уменьшения витреоретинальных тракций, восстановления дифференцировки слоев не наблюдалось.

В 8% случаев в группе сравнения динамика по данным ОКТ отсутствовала, а у пациентов основной группы в 7% случаев после лечения отмечалось полное восстановление фовеального профиля.

Согласно данным КМ после проведенного лечения повышение среднего порога чувствительности сетчатки в основной группе наблюдалось в 1,18 раза, а группе сравнения в 1,01 раза. А также отмечалось повышение устойчивой фиксации в 1,2 раза в основной группе, а в группе сравнения в 1,08 раза.

Помимо анализа клинических данных в настоящем исследовании было проанализировано наличие осложнений и частоты развития рецидивов увеита в течение 18 мес. после проведенного лечения. Среди осложнений в процессе проводимой терапии наблюдалась офтальмогипертензия: у пациентов основной группы (1,4%), у пациентов группы сравнения (2%), которая купировалась назначением 2% раствора дорзоламида гидрохлорида 2 раза в сутки. Других осложнений не отмечалось, изменений со стороны соматического статуса выявлено не было, лабораторные показатели были стабильными, все пациенты находились под наблюдением ревматолога.

Наибольшая частота развития рецидивов в основной группе наблюдалась через 12 мес. (46%), а в группе сравнения - через 6 мес. (54%). Частота развития рецидивов увеита через 18 мес. наблюдалась у пациентов основной группы (18%), через 4 мес. отмечались рецидивы увеита у пациентов группы сравнения (24%).

Обобщая полученные данные, следует сделать заключение о положительном влиянии PRP на функциональные и морфологические показатели сетчатки в макуле в сравнении с пациентами группы сравнения, получавшими только противовоспалительное лечение. Однако показатели КМ после проведенного лечения не достигали нормальных значений в связи с наличием у пациентов обеих групп по данным ОКТ: эпиретинальной мембраны (в основной группе (30%) и в группе сравнения (20%)), гиперрефлективного очага (в основной группе (17%) и в группе сравнения (16%)), а также нарушения эллипсоидной зоны фоторецепторов (в основной группе (23%) и в группе сравнения (30%)), деструкции пигментного эпителия сетчатки (в основной группе (44%) и в группе сравнения (30%)) и нарушения дифференцировки слоев (в основной группе (1%)).

В процессе анализа полученных в исследовании данных у пациентов группы сравнения была выявлена статистически незначимая тенденция к снижению концентрации ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-4 и не было выявлено снижения концентрации ИЛ-6 после проведенного лечения. У пациентов основной группы после лечения наблюдалось статистически значимое снижение концентраций ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-4, однако, концентрации цитокинов не достигали уровня значений в контрольной группе. Указанное находит свое подтверждение в работе Колеченковой И.В. (2014), согласно которой повышенный уровень про- и противовоспалительных цитокинов объясняется аутоиммунным характером воспаления [71, 72].

Таким образом, заключая раздел обсуждения полученных результатов, хотелось сделать следующее обобщение. Характеристика течения увеита у пациентов обследованных групп в основном соответствовала литературным данным. Необходимо отметить, что назначение базисной терапии с целью лечения системной ревматической патологии недостаточно эффективно влияло на частоту развития рецидивов увеита. Наиболее эффективной в плане уменьшения частоты рецидивов и более легкого течения увеита являлась комбинация метотрексата и адалимумаба. Для неинфекционного увеита,

осложненного макулярным отеком, характерна активность местного воспалительного процесса, о чем свидетельствуют высокие концентрации в слезной жидкости провоспалительных цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-6). В результате проведенного сравнительного клинико-инструментального и лабораторного исследования результатов лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, установлено, что использование патогенетически ориентированной технологии введения PRP в составе комплексного противовоспалительного лечения увеитов показало более высокую эффективность и безопасность по сравнению с противовоспалительной терапией. Предложенная методика лечения способствует более быстрому купированию воспалительных явлений, более редкому развитию рецидивов заболевания, а также приводит к уменьшению толщины сетчатки и повышению среднего порога чувствительности сетчатки, хорошо переносится и не приводит к серьезным осложнениям, сопровождается уменьшением активности локального воспалительного процесса, проявляющегося снижением уровня про- и противовоспалительных цитокинов.

Учитывая все вышеуказанное, использование PRP и применение противовоспалительного лечения у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, представляется патогенетически обоснованным.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что неинфекционный увеит, осложненный макулярным отеком, чаще встречается у лиц молодого возраста (средний возраст $31,29 \pm 1,02$ года) и для его развития характерно преимущественно хроническое рецидивирующее течение патологического процесса (86%), с двусторонним поражением (70%) и частым развитием осложнений (66%): вторичной макулодистрофии (38%), эпиретинальной мембраны (26%), периферических витреоретинальных тракций (20%), лентовидной дегенерации роговицы (18%). С увеличением длительности заболевания возрастает частота развития увеальных осложнений: при длительности менее 24 мес. вторичная поствоспалительная макулодистрофия развивается в 29% случаев, свыше 24 мес. – в 65%.

2. Оценка эффективности влияния схем базисной терапии системного ревматического заболевания у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, показала, что в подавляющем большинстве случаев наиболее эффективным является сочетание иммунодепрессанта (метотрексат) и генно-инженерного биологического препарата (рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО- α – адалимумаб), что приводит к снижению частоты развития рецидивов увеита (1 раз в 2-3 года). Использование в качестве монотерапии иммунодепрессанта (метотрексат) способствует более частому развитию рецидивов патологического процесса (≥ 3 раз в год), а сульфаниламида (сульфасалазин) к непрерывному течению заболевания.

3. Выявлено, что для пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, характерна активность местного воспалительного процесса, о чем свидетельствуют высокие концентрации в слезной жидкости провоспалительных цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-6).

4. Разработана и внедрена в клиническую практику патогенетически ориентированная методика комплексного лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, включающая введение

на стороне поражённого органа обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы в проекцию крылонёбной ямки, являющейся регионом гемолимфоциркуляции, и применение противовоспалительной терапии, что позволило повысить эффективность лечебных мероприятий (патент на изобретение № 2635083 от 08.11.2017).

5. Предлагаемая патогенетически ориентированная технология комплексного лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, является клинически эффективной, поскольку приводит к купированию воспалительного процесса и снижению частоты развития рецидивов увеита: наибольшая частота возникновения рецидивов заболевания в основной группе наблюдалась через 12 мес. (46%), в группе сравнения - через 6 мес. (54%). А также способствует уменьшению макулярного отека (по данным ОКТ уменьшение толщины сетчатки в фовеа отмечалось в основной группе в 1,51 раза, а в группе сравнения в 1,11 раза соответственно), вызывает улучшение функциональных показателей сетчатки (по данным компьютерной микропериметрии повышение среднего порога чувствительности сетчатки в основной группе выявлялось в 1,18 раза, а в группе сравнения в 1,01 раза соответственно).

6. Включение в противовоспалительное лечение заболевания комплексной схемы с применением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, патогенетически обосновано, поскольку приводит к снижению активности местного воспалительного процесса, что проявляется в статистически значимом снижении концентраций провоспалительных цитокинов в слезной жидкости (ИЛ-17А в 1,60 раза; ИЛ-8 в 1,92 раза; ИЛ-6 в 1,74 раза), по сравнению с данными пациентов группы сравнения ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения клинической эффективности лечения неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, рекомендуется использование разработанной патогенетически ориентированной технологии комплексного лечения (противовоспалительная терапия с введением аутоло-

гичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в проекцию крылонёбной ямки, являющуюся регионом гемолимфоциркуляции, на стороне поражённого органа) (патент на изобретение № 2635083 от 08.11.2017).

2. Для оценки активности местного воспалительного процесса и контроля эффективности проводимых лечебных мероприятий у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, рекомендовано включить исследование в слезной жидкости уровня цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами (ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-6).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- aVEGF – антагонист VEGF
- АГ – антиген
- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- АС – анкилозирующий спондилоартрит
- АТ – антитело
- ВГД – внутриглазное давление
- ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГОб – гематоофтальмический барьер
- ДЗН – диск зрительного нерва
- ИВВ – интравитреальное введение
- ИД – иммунодепрессанты
- ИЛ – интерлейкины
- ИФА – иммуноферментный анализ
- иФНО- α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа
- ИФН – интерферон
- КМ – компьютерная микропериметрия
- МКОЗ – максимально скорректированная острота зрения
- Мп – мегапиксель
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ПГ – простагландины
- Пг/мл – пикограмм в 1 мл
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- РА – ревматоидный артрит
- РЗ – ревматические заболевания
- СЖ – слезная жидкость
- СК – сыворотка крови

УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
ЦОГ – циклооксигеназа
ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
CGRP – кальцитонин ген связанный пептид
CMV – цитомегаловирус
EBV – вирус Эпштейна-Барр
EGF – эпидермальный фактор роста
FGF – фактор роста фибробластов
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген
HSV-1,2 – вирус простого герпеса 1, 2 типов
HZV – вирус опоясывающего герпеса
IGF – инсулиноподобный фактор роста
IRBP – интерфоторецепторный ретиноид-связывающий протеин
MHC – главный комплекс гистосовместимости
MMPS – матриксные металлопротеиназы
 α -MSH – альфа меланоцитстимулирующий гормон
NO – оксид азота
NO-синтаза – синтаза оксида азота
PDEGF – тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
PEDF – фактор роста пигментного эпителия
PLGF – плацентарные ростовые факторы
PRP – плазма, обогащенная тромбоцитами
TGF – трансформирующий фактор роста
Th – Т-хелпер
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
VIP – вазоактивный интестинальный полипептид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсаликова, Д.К. Исследование роли PGE2 при экспериментальном иммуногенном увеите / Д.К.Абсаликова, В.Б.Мальханов, Н.Е.Шевчук. - Текст: непосредственный // Вестник Новосибирского государственного университета. Сер.: биология, клиническая медицина. – 2012. – Том 10; Вып. 1. – С. 98-102.
2. Авдеева, О.Н. Роль методов инструментальной диагностики в верификации активности хориоретинитов различной этиологии / О.Н.Авдеева. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Том 9; № 2. – С. 154-156.
3. Азнабаев, Б.М. Микропериметрия и морфометрические показатели диска зрительного нерва и макулярной области у больных первичной открытоугольной глаукомой / Б.М.Азнабаев, А.Ш.Загидуллина, А.А.Александров. - Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2017. – № 3. – С. 2-12.
4. Анджелова, Д.В. Ультразвуковые методы диагностики и мониторинга патологических состояний стекловидного тела / Д.В.Анджелова. - Текст: непосредственный: автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 2010. – 27 с.
5. Апаркина, А.В. Сбор субъективной информации у пациентов со спондилоартритами: современные реалии и перспективы / А.В.Апаркина, А.И.Акулова, М.Ю.Спицына, И.З.Гайдукова. - Текст: непосредственный // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150) – 2013. – Том 3; № 2. – С. 144-145. ID: 2013-02-8-A-2339.
6. Артемьева, О.В. Описание опыта клинического применения препарата Озурдекс / О.В.Артемьева, А.Н. Самойлов, С.В.Жернаков. - Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология: РМЖ.– 2013. – № 3. – С. 104–108.
7. Ахмеров, Р.Р. Аутоstimуляция регенеративных процессов в челюстно-лицевой хирургии и косметологии / Р.Р.Ахмеров, Р.Ф.Зарудий,

И.Н.Рычкова, М.Г.Исаева, А.Ф.Алтыева. - Текст: непосредственный: Сборник тезисов X международного симпозиума по эстетической медицине. — М., 2011. — С. 16.

8. Ачкасов, Е.Е. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике / Е.Е.Ачкасов, Э.Н.Безуглов, А.А.Ульянов, В.В.Куршев, А.Д.Репетюк, О.Н.Егорова. - Текст: непосредственный // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 46-60.

9. Бабушкин, А.Э. Динамика некоторых воспалительных заболеваний глаз в республике Башкортостан за 2001-2013 годы / А.Э.Бабушкин, Г.Х.Зайнутдинова. - Текст: непосредственный: // Точка Зрения. Восток-Запад. – 2015. – № 1. – С. 173-176.

10. Балабанова, Р.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России / Р.М.Балабанова, Ш.Ф.Эрдес. - Текст: непосредственный: // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т.52; №1. – С. 5-7.

11. Балабанова, Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. / Р.М.Балабанова, Ш.Ф.Эрдес. - Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2015. – 53 (2). – С. 120-124.

12. Баранов, В.И. Современные аспекты в лечении инфекционных заболеваний переднего отрезка глаза (обзор литературы) / В.И.Баранов, М.В.Медведева, В.А.Липатов, А.А.Новикова, Д.М.Ярмамедов - Текст: электронный: // Научный электронный журнал «Innova». – 2016. – № 2 (3). – С. 60-63. doi:[10.21626/innova/2016.2/06](https://doi.org/10.21626/innova/2016.2/06).

13. Бейшенова, Г.А. Роль изменений биохимических показателей в слезе и во влаге передней камеры в патогенезе увеита у кроликов (экспериментальное исследование) / Г.А.Бейшенова, Н.Б.Чеснокова, В.В.Нероев, О.В.Безнос. - Текст: непосредственный // Актуальные вопросы современной медицины: Сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф. – Екатеринбург, 2015. – № 2. – С. 17-19.

14. Бикбов, М.М. Анализ динамики некоторых воспалительных заболеваний переднегоотрезка глаза в Республике Башкортостан. - Текст: непосредственный / М.М.Бикбов, А.Э.Бабушкин, Г.Х.Зайнутдинова, Е.Н.Матюхина // Клиническая офтальмология: РМЖ. – 2016. – Т. 16; № 1. – С. 34-39.

15. Братко, В.И. Лимфотропные и эфферентные технологии в коррекции воспалительного процесса у пациентов с катарактой и ретинопатией на фоне сахарного диабета / Братко В.И. - Текст: непосредственный: автореф. дис... докт. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 42 с.

16. Бузруков, Б. Т. Офтальмологическая реабилитация больных ювенильным ревматоидным артритом / Б. Т.Бузруков, Ш. Б.Мухамедова, З. А.Ниязова - Текст: непосредственный: // Молодой ученый. — 2016. — № 18. — С. 124-126.

17. Быкова, Е.В. Применение аутолимфосорбции в комплексном лечении увеита / Е.В.Быкова, А.В.Клоков, Е.Е.Соголовская, Т.О.Сотникова, Т.П. Габриэль, А.В.Киселев. - Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2014. – № 12 (173). – С. 86-89.

18. Величко, Т.В. Коррекция атипичной реакции на стероидную терапию у детей с иммуновоспалительными заболеваниями / Т.В.Величко, В.В.Лебедев, Л.А.Катаргина, О.С.Слепова. - Текст: непосредственный // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. - 2013. - № 2. - С. 34-37.

19. Габдрахманова, А.Ф. Анализ структуры заболеваний органа зрения по данным поликлиники № 33 г. Уфы за 2012-2015 гг. / А.Ф.Габдрахманова, Л.И.Мавлетдинова, Р.А.Батыршин. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11; № 1. – С. 90-93.

20. Гаврилова, Т.В. Определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с увеитами / Т.В.Гаврилова, А.Ю.Конькова, Д.Ю. Соснин, М.В.Черешнева. - Текст: непосредственный // Медицинский альманах. – 2016. – № 1. – С. 92-95.

21. Гайдукова, И.З. Концентрация интерлейкина-17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года / И.З.Гайдукова, А.П.Ребров, А.В.Апаркина, Э.В.Хондкарян - Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – № 4. – С. 80-85.

22. Галстян, Л.А. Эффективность терапии абатацептом у пациентки с ювенильным идиопатическим артритом и двухсторонним увеитом / Л.А.Галстян, Е. С.Жолобова, А.В.Старикова, Е.В.Денисова. - Текст: непосредственный // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 307–310.

23. Галушко, Е.А. Что может остановить развитие спондилоартритов? / Е.А.Галушко, А.В.Гордеев, Е.Л.Насонов. - Текст: непосредственный // Медицина (Алма-Аты). – 2018. – № 3 – С. 67-72.

24. Годзенко, А.А. Особенности клинических проявлений и лечения увеита при анкилозирующем спондилите / А.А.Годзенко. - Текст: непосредственный // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. – 2013. - № 2. – С. 26-35.

25. Годзенко, А.А. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом / А.А.Годзенко, А.Г.Бочкова, О.А.Румянцева, И.Ю.Разумова, В.В.Бадокин, Ш.Ф.Эрдес. - Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 5. – С. 520-525.

26. Годзенко, А.А. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли - α на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом / А.А.Годзенко, А.Г.Бочкова, О.А.Румянцева. - Текст:

непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 1. – С. 27–30.

27. Гусева, М.Р. Особенности течения увеитов у детей / Гусева М.Р. - Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2013. – № 1. – С. 22-25.

28. Данилова, Л.П. Оценка эффективности хирургической детоксикации в лечении воспалительной и сосудистой патологии глаза / Л.П.Данилова, В.В.Егоров, Г.П.Смолякова, Л.П.Еманова, Д.А.Поваляева. - Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2015. – № 4. – С. 34-38.

29. Данилова, Л.П. Новые перспективы в лечении неинфекционных увеитов, осложненных кистозным макулярным отеком / Л.П.Данилова, В.В.Егоров, Г.П.Смолякова, Л.П.Еманова, Д.А.Поваляева, Н.С. Жайворонок. - Текст: непосредственный // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2017. – № 3. – С. 20-23.

30. Данько, В.В. Патоморфологическое обоснование применения пролонгированного кортикостероида при лечении макулярного отека сетчатки глаза (экспериментальное исследование) / В.В.Данько. - Текст: непосредственный: автореф. дис... канд. мед. наук. – Челябинск, 2010.– 22 с.

31. Демина, А.Б. HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии / А.Б.Демина, Т.В.Дубинина, Ш.Ф.Эрдес. - Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2015. – № 4. – С. 98-105.

32. Джалавян, Я.В. Встречаемость и специфика увеитов у больных с ревматическими болезнями: особенности обследования и ведения пациента в современных условиях / Я. В.Джалавян, Т.Г.Каменских, К.А.Гамаюнова, И.З.Гайдукова. - Текст: непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 358–361.

33. Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом: клинические рекомендации / под ред. Нероева В.В. – Текст: непосредственный. - М., 2015. – 35 с.

34. Дикинов, З.Х. Молекулярные маркеры воспаления при эндогенном увеите / Дикинов З.Х. – Текст: непосредственный // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 3. – С. 22-26.

35. Дроздова, Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение / Е.А.Дроздова. - Текст: непосредственный : автореф. дис. ...докт. мед. наук. – М., 2006. – 46 с.

36. Дроздова, Е.А. Роль цитокинов в иммунопатогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями / Е.А.Дроздова, С.Н.Теплова. – Текст: непосредственный // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 1. – С. 15-19.

37. Дроздова, Е.А. Роль нарушения процессов регуляции иммунного ответа в патогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями / Е.А.Дроздова, С.Н.Теплова. – Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 3. – С. 23-26.

38. Дроздова, Е.А. Анализ частоты развития и тяжести осложнений при ревматических увеитах / Е.А.Дроздова, Е.В.Ядыкина, Л.А.Патласова. – Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология: РМЖ. – 2013. – № 1. – С. 2-4.

39. Дроздова, Е.А. Влияние базисной терапии ювенильного идиопатического артрита на развитие и особенности клинического течения увеита / Е.А.Дроздова, Е.В.Ядыкина. - Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмологи. – 2014. – № 3. – С. 48.

40. Дроздова, Е.А. Роль фактора некроза опухоли-альфа в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом / Е.А.Дроздова, Е.В.Ядыкина. - Текст: непосредственный // Точка зрения. Восток - Запад. Детская офтальмопатология. – 2015. – № 1. С. 2–11.

41. Дроздова, Е.А. Значение интерлейкина –17 в развитии увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом / Е.А.Дроздова, Е.В.Ядыкина.

- Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 12. – С. 64-67.

42. Дроздова, Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов / Е.А.Дроздова. - Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология: РМЖ. – 2016. – № 3. – С. 155-159.

43. Дроздова, Е.А. Клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости неинфекционными увеитами в Челябинской области / Е.А.Дроздова, Е.В.Ильинская. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – № 2. – С. 132-134.

44. Дроздова, Е.А. Изменения витреоретинального интерфейса, сетчатки и хориоидеи при переднем увеите по данным спектральной оптической когерентной томографии / Е.А.Дроздова, Е.В.Ильинская, Г.М.Хакимова. - Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 1. – С. 92-96.

45. Дроздова, Е.А. Применение оптической когерентной томографии для визуализации оптических сред при увеитах / Е.А.Дроздова, Е.В.Ильинская. - Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2019. – № 1. – С. 255-259.

46. Дубиков, А.И. К вопросу о «золотом стандарте» в биологической терапии ревматических заболеваний / А.И.Дубиков, Ж.В.Бондарева, Л.А.Левашева, Е.А.Борисенко. - Текст: непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 17-20.

47. Дубинина, Т.В. HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения (лекция) / Т.В.Дубинина, А.Б.Демина, Ш.В.Эрдес. - Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 3. – С. 304-310.

48. Дубинина, Т.В. Эффективность голимумаба в лечении увеита у больных анкилозирующим спондилитом / Т.В.Дубинина, Ш.В.Эрдес. - Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2016. – № 3. – С. 77–80.

49. Елисеева, В.И. Клинические особенности HLA-B27-положительных передних увеитов / В.И.Елисеева. - Текст: непосредственный // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Приложение: мат-лы III Евразийского конгресса ревматологов. – 2016. – С. 127-131.

50. Еричев, В.П. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней / В.П.Еричев, С.Ю.Петров, А.М.Суббот, А.В.Волжанин, В.Н.Германова, Е.В.Карлова. - Текст: непосредственный // Национальный журнал глаукома. – 2017. – № 1. – С. 85-99.

51. Ермакова, Н.А. Общие представления о патогенезе увеитов / Н.А.Ермакова. Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология: РМЖ. – 2003. – № 4. – С. 141.

52. Ермакова, Н.А. Классификация и клиническая оценка увеитов / Н.А.Ермакова. - Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология: РМЖ. – 2003. - № 4. - С. 146.

53. Зайнутдинова, Г.Х. Иммуно-гормональные нарушения при острых передних увеитах, значение для прогноза и терапии / Г.Х.Зайнутдинова. - Текст: непосредственный: автореф. дис... докт. мед. наук. – Уфа, 2012. – 46 с.

54. Занин, С.А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов / С.А.Занин, В.В.Онищук, А.Х.Каде, Д.В.Кадомцев, Е.А.Пасечникова. - Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26398>.

55. Жабоедов, Г.Д. Передние эндогенные увеиты и HLA -B27 антиген / Г.Д.Жабоедов, Н.В.Иванова, А.И.Копаненко. - Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 61-66.

56. Иванова, Н.В. Перспективы диагностики и лечения передних эндогенных увеитов (обзор литературы) / Н.В.Иванова, А.И.Копаненко. -

Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология: РМЖ. – 2014. – № 3. – С. 172-176.

57. Ильшев, А.М. Общая теория статистики / А.М.Ильшев, О.М.Шубат. - Текст: непосредственный : учеб. пособие. - М.: КНОРУС, 2013. – 432 с.

58. Ильина, А.В. Клинико-офтальмологическая характеристика хронического течения периферического увеита у лошадей спортивного направления / А.В.Ильина, Л.Ф.Сотникова. - Текст: непосредственный // RJOAS. – 2016. – № 5. – С. 48-55.

59. Ильинская, Е.В. Патогенез развития макулярного отека при воспалительных заболеваниях глаз (обзор литературы) / Е.В.Ильинская, Е.В.Ядыкина. - Текст: непосредственный // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2015. – № 4. – С. 24-27.

60. Иошин, И.Э. Безопасность интравитреальных инъекций / И.Э.Иошин - Текст: непосредственный // Офтальмохирургия. – № 3. – 2017. – С. 71-79.

61. Калюжин, О.В. Модели интраокулярного воспаления / О.В.Калюжин, З.Х.Дикинов, И.В.Евсегнеева. - Текст: непосредственный // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 14-19.

62. Карга, Г.Н. Особенности течения увеита при ревматических заболеваниях у детей / Г.Н. Карга. - Текст: непосредственный // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150). - 2017. - Vol. 7. - Issue 5.

63. Карим-Заде, Х.Д. Этиологические, гендерные и когортные аспекты увеитов в Таджикской популяции / Х.Д.Карим-Заде, С.А.Юлдашева, С.С.Саторов. - Текст: непосредственный // Здравоохранение Таджикистана. – 2016. – № 3. – С.22-28.

64. Катаргина, Л.А. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия / Л.А.Катаргина, Л.Т.Архипова. – Текст: непосредственный. - Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2004. – 100 с.

65. Катаргина, Л.А. Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли альфа на течение ревматоидных увеитов и динамику иммунологических показателей / Л.А.Катаргина, Е.В.Денисова, О.С.Слепова, А.В.Старикова, Н.В.Любимова, Н.А.Осипова, М.С.Петровская. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2012. – № 2. – С. 11-14.

66. Катаргина, Л.А. Генно-инженерные биологические препараты в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, у детей / Л.А.Катаргина, Е.В.Денисова, А.В.Старикова, Н.В.Любимова, Я.О.Веклич, Н.А.Осипова. – Текст: непосредственный // Эффективная факрмакотерапия. Офтальмология. – 2013. - № 1. – С. 18-26.

67. Катаргина, Л.А. Влияние ингибиторов фактора некроза альфа на показатели общего цитокинового статуса у детей с неинфекционными увеитами / Л.А.Катаргина, О.С.Слепова, Е.В.Денисова. – Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 28-31.

68. Катаргина, Л.А. Увеиты при болезни Бехчета у детей. Анализ литературы и описание случаев / Л.А.Катаргина, Е.В.Денисова, А.В.Старикова, Н.В.Любимова, Н.А.Гвоздюк. – Текст: непосредственный // Российская педиатрическая офтальмология. – 2014. – № 1. – С. 17-21.

69. Кириллук, Т.И. Особенности коморбидной патологии у больных анкилозирующим спондилитом / Т.И.Кириллук, А.А.Чопикян, А.А.Заяева, Г.Н.Кошукова. – Текст: непосредственный // Дни науки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского: сб. тр. II науч. конф. – 2016. – С. 21-26.

70. Колеченкова, И.В. Отдаленные результаты транскутанного облучения крови у детей с воспалительными заболеваниями сосудистой оболочки / И.В.Колеченкова, Е.Ю.Жильцова, А.В.Захарченко, Е.Д.Горбунова, М.В. Муравьев. – Текст: непосредственный // Современные технологии в диагностике и лечении. – 2013. – № 2. – С. 49-51.

71. Колеченкова, И.В. Клинико-иммунологические аспекты в комплексном лечении увеитов у детей с применением транскутанного светодиодного облучения крови / И.В.Колеченкова: автореф. дис... канд. мед. наук. – Текст: непосредственный. – М., 2014. – 25 с.

72. Колеченкова, И.В. Современные взгляды на патогенез увеитов / И.В.Колеченкова. - Текст: непосредственный // Российская детская офтальмология. – 2014. – № 4. – С. 42.

73. Коненков, В.И. Лимфология / В.И.Коненков, Ю.И.Бородин, М.С. Любарский - Новосибирск: Манускрипт, 2012. - 1103 с.

74. Конькова, А.Ю. Состояние заболеваемости увеитами в Пермском крае / А.Ю.Конькова, Т.В Гаврилова, М.В.Черешнева. - Текст: непосредственный // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.– 2015. – № 4. – С. 31-35.

75. Конькова, А.Ю. Заболеваемость увеитами населения Пермского края / А.Ю.Конькова, Т.В.Гаврилова, М.В.Черешнева. - Текст: непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 51-55.

76. Коновалова, Н.В. Уровень интерферонов α и γ в крови больных увеитами с разной клинической характеристикой и течением заболевания / Н.В. Коновалова. - Текст: непосредственный // Точка зрения. Восток-Запад. – 2015. – № 1. – С. 188.

77. Коновалова, Н.А. Сравнительный анализ динамики заболеваемости пациентов с увеитами / Н.А.Коновалова, М.Н.Пономарева, Л.Е.Гнатенко, С.В.Сахарова, Е.М.Починок. - Текст: непосредственный // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – № 1. – С. 92-94.

78. Коновалова, Н.В. Уровень интерферонов α и γ в крови больных увеитами с разной клинической характеристикой и течением заболевания / Н.В.Коновалова, А.Шайби. - Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 24-29.

79. Копаенко, А.И. Значение изменений общего и антиэндотоксинового иммунитета в патогенезе HLA - B27 ассоциированных передних эндогенных увеитов / А.И.Копаенко - Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – № 3, ч. 2. – С. 94-99.

80. Копаенко, А.И. Особенности макулярной области сетчатки у пациентов с передними эндогенными увеитами / А.И.Копаенко, Н.В.Иванова. - Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – № 3. – С. 30-36.

81. Копаенко, А.И. Клиническая значимость определения HLA-B27 у пациентов с передними эндогенными увеитами / А.И.Копаенко, Н.В.Иванова. - Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – № 1. – С. 75-77.

82. Коровкина, Т.И. Опыт применения ингибиторов TNF- α (этанерцепта и адалимумаба) в терапии пациента с юношеским артритом с поражением глаз / Т.И.Коровкина. - Текст: непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Том 12; № 4. – С. 462-466.

83. Клячко, Н.Л. Супероксиддисмутаза-1 в составе полимерных наночастиц – перспективный терапевтический агент для лечения воспалительных заболеваний глаз / Н.Л.Клячко, Е.А.Зайцева, А.Д.Алексашкин, Н.Л.Еремеев, И.И.Никольская, П.В.Биневский, Н.Б.Чеснокова, О.В.Безнос, Д.Маникам, Н.В.Нуколова, А.Н.Ванеев, А.Г.Мажуга, А.Б.Белова, П.В.Горелкин, Л.Ю.Филатова, А.В.Кабанов, О.А. Кост. - Текст: непосредственный // Биотехнология: состояние и перспективы развития: мат-лы IX междунар. конгресса. – 2017. – С. 173-175.

84. Крахмалева, Д.А. Современные тенденции в лечении увеитов / Д.А.Крахмалева, Е.А.Пивин, С.В.Труфанов, С.А.Маложен. - Текст: непосредственный // Офтальмология. – 2017. – № 2. – С. 113–119.

85. Кричевская, Г.И. Особенности цитокинового статуса при генерализованных увеитах, ассоциированных с хроническими инфекциями /

Г.И.Кричевская, В.Э.Танковский, Г.А.Давыдова. - Текст: непосредственный // Бюллетень СО РАМН. – 2014. Том 34; № 3. - С. 119-123.

86. Куприянова, И.Н. Офтальмологические проявления системных заболеваний как междисциплинарная проблема / И.Н.Куприянова, В.И.Флягина, Е.Ю.Зайкова. - Текст: непосредственный // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Медицинские науки. – 2015. – № 7. – С. 61-65.

87. Куприянова, И.Н. Опыт диагностики и лечения анкилозирующего спондилоартрита врачами офтальмологического отделения / И.Н.Куприянова, В.И.Флягина, О.Л.Орлова. - Текст: непосредственный // Трудный пациент. – 2017. – № 4-5. – С. 40-43.

88. Лапшина, С.А. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит) / С.А.Лапшина, Т.В.Дубинина, В.В.Бадюкин. - Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (Приложение 1). – С. 75-79.

89. Латыпова, Э.А. К вопросу о диагностике и лечении увеитов / Э.А.Латыпова, А.Г.Ямлиханов, Г.А.Катаулина, С.М.Исмагилова. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – № 2. – С. 141-145.

90. Лебедев, О.И. Иммуноterapia увеитов, ассоциированных с системными заболеваниями / О.И.Лебедев, А.В.Суров, Т.Ю.Матненко, М.М.Салихов. - Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология. – 2013. – № 2. – С. 69-71.

91. Лумбросо, Б. ОКТ сетчатки. Метод анализа и интерпретации / Б.Лумбросо, М.Рисполи / Под ред. В.В.Нероева, О.В.Зайцевой / Пер. с англ. - Текст: непосредственный. – М., 2012. – 84 с.

92. Лумбросо, Б. ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома): практич. рук-во / Б.Лумбросо, М.Рисполи / Пер. с англ. - Текст: непосредственный. – М., 2014. – 201 с.

93. Лыков, А.П. Сравнительный эффект обогащенной тромбоцитами плазмы, лизата тромбоцитов и эмбриональной телячьей сыворотки на мезенхимные стволовые клетки / А.П.Лыков, Н.А.Бондаренко, М.А.Суровцева. - Текст: непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2017. — № 6 — С. 722–725.

94. Лыков, А.П. Лечение идиопатической возрастной макулярной дегенерации аутологичной плазмой, обогащенной лизатом тромбоцитов: проспективное исследование / А.П.Лыков, М.А.Суровцева, О.В.Повещенко, О.М.Станишевская, Д.В.Черных, В.И.Братко. - Текст: непосредственный // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. — 2018. — № 1. — С. 40-48.

95. Мазуров, В.И. Эффективность и безопасность голимумаба в лечении анкилозирующего спондилита / В.И.Мазуров, Р.Р.Самигуллина, Я.А.Лейнеман. - Текст: непосредственный // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2013. — № 3. — С. 136-144.

96. Мальханов, В.Б. Эффективность применения препарата панавир при передних увеитах ревматической рубрики / В.Б. Мальханов, Г.Х.Зайнутдинова, Н.Е.Шевчук. - Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2011. — № 14. — С. 235-238.

97. Меджидова, С.Р. Роль комплексного иммуноферментного тестирования в диагностике увеитов на фоне герпетической инфекции / С.Р. Меджидова. - Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. — 2015. — № 3. — С. 11-16.

98. Меджидова, С.Р. Анализ эффективности комбинированного физиотерапевтического лечения при задних увеитах / С.Р.Меджидова. - Текст: непосредственный // Точка зрения. Восток-Запад. — 2016. — № 3. — С. 116-119.

99. Меджидова, С.Р. Увеиты: результаты проспективного рандомизированного клинико-иммунологического исследования /

С.Р.Меджидова. - Текст: непосредственный // Вестник офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 15-22.

100. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в начале XXI века: российский и международный опыт / Е.Л.Насонов, Д.Е.Каратеев, Г.В.Лукина. - Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2013. – № 8. – С. 20-28.

101. Нероев, В.В. Состояние и функции макулы при периферических увеитах у детей и подростков / В.В.Нероев, Л.А.Катаргина, Е.В.Денисова, Г.И.Мешкова, Н.А.Гвоздюк. - Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 21-27.

102. Нероев, В.В. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей / В.В.Нероев, Л.А.Катаргина, Е.В.Денисова, А.В.Старикова, Н.В.Любимова. - Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 4. – С. 91-95.

103. Нероев, В.В. Результаты и перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении эндогенных увеитов у детей / В.В.Нероев, Л.А.Катаргина, Е.В.Денисова, А.В.Старикова, Н.В.Любимова. - Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 39-44.

104. Никитина, Т.Н. Комбинированный подход в лечении увеитов у детей с ювенильным идиопатическим артритом / Т.Н.Никитина, Е.Д.Серогородская, М.М.Костик, Е.В.Гайдар. - Текст: непосредственный // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37. – № 2. – С. 34-37.

105. Панова, И.Е. Увеиты. / И.Е.Панова, Е.А.Дроздова. - Текст: непосредственный. – М.: 2014. – 144 с.

106. Панченко, Н.В. Содержание противовоспалительных цитокинов при различном течении увеита, осложненного воспалением зрительного

нерва / Н.В.Панченко, М.Н.Самофалова, М.В.Флянцева - Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 2016. – № 1 – С. 24-26.

107. Пленкина, О.С. Значение ИЛ-10 в развитии иммунного воспаления при увеите у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / О.С.Пленкина, Е.В.Ядыкина. - Текст: непосредственный // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2015. – № 4. – С. 36-40.

108. Пономарева, М.Н. Анализ структуры увеитов / М.Н. Пономарева, Н.А.Коновалова, Л.Е.Гнатенко, С.В.Сахарова, Е.М.Починок, Е.Ю.Пономарева. - Текст: непосредственный // Отражение. – 2015. – № 1. – С. 79-80.

109. Разумова, И.Ю. Увеиты и спондилоартриты и их ассоциация с антигенами гистосовместимости HLA-B27 / И.Ю.Разумова, А.А.Годзенко, О.К.Воробьева, И.А.Гусева. - Текст: непосредственный // Отражение. – 2017. – № 1. – С. 24-29.

110. Раманан, А.В. Экстраартикулярные проявления ювенильного идиопатического артрита / А.В.Раманан. - Текст: непосредственный // Педиатрия. Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 3. – С. 22-24.

111. Ребров, А.П. Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола / А.П.Ребров, А.В.Апаркина, А.И.Акулова, И.З.Гайдукова. - Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2014. – № 4. – С. 14–16.

112. Ревматология: Национальное руководство / под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. - Текст: непосредственный. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 720 с.

113. Руднева, Л.Ф. Соматическая патология и группы крови по системе АВО при увеитах / Л.Ф.Руднева, М.Н.Пономарева, Н.А.Коновалова, Е.Ю.Пономарева, О.А.Мартюшева. - Текст: непосредственный // Отражение. – 2015. – № 1. – С. 86-87.

114. Рябцева, А.А. Современные представления о патогенезе аутоиммунных увеитов / А.А.Рябцева, Е.Б.Третьяк, С.В.Сучков, О.Н.Сыроедова. - Текст: непосредственный // Клиническая офтальмология: РМЖ. – 2016. – № 13. – С. 144.

115. Сакович, В.Н. Влияние пробиотика субалина на процессы свободно-радикального окисления липидов и ферменты антиоксидантной системы при экспериментальном увеите / В.Н.Сакович, А.К.Ф.Закария. - Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. - 2012. – № 1. – С. 56-61.

116. Сафонова, О.В. Опыт применения имплантата дексаметазона для лечения кистозного макулярного отека у пациентов с хроническим неинфекционным увеитом и артификацией / О.В.Сафонова, О.В.Шиловских, С.В.Носов. // Практическая медицина. – 2016. – № 6. – С. 149-152.

117. Сенченко, Н.Я. Увеиты: Руководство / Н.Я.Сенченко, А.Г.Щуко, В.В.Малышев. - Текст: непосредственный. - М.:ГЭОТР-Медиа, 2014. – 160 с.

118. Сидорова, М.В. Иммунные механизмы клинических особенностей неинфекционных увеитов / М.В.Сидорова, В.Э.Кондратюк, Н.Г.Бичкова. - Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 58-67.

119. Слепова, О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выработки тактики иммунокорректирующего лечения / О.С.Слепова. - Текст: непосредственный // Российский офтальмологический журнал. – 2008. – № 1 – С. 4-6.

120. Слепцова, Т.В. Эффективность и безопасность ингибитора ФНОα – инфликсимаба при раннем ювенильном ревматоидном артрите / Слепцова Т.В. - Текст: непосредственный : автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2011. – 26 с.

121. Станишевская, О.М. Сочетание методик субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия на лазере с длиной волны 577 нм с крылонебными инъекциями тромбоцитарной аутоплазмы в лечении

центральной серозной хориоретинопатии / О.М.Станишевская, В.В.Черных, А.Н.Трунов, В.И.Братко, М.А.Малиновская. - Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2017. - № 1. – С. 270-272.

122. Танковский, В.Э. Значение иммунологических методов исследования в диагностике и лечении тяжелых генерализованных увеитов / В.Э.Танковский, О.С.Слепова, Г.И.Кричевская. - Текст: непосредственный // Российский общенациональный офтальмологический форум; 8-й: сб. науч. трудов / под ред. В.В.Нероева.– М.: Апрель, 2015. – Т. 1. – С. 262–265.

123. Устинова, Е.И. К классификации эндогенных увеитов / Е.И.Устинова. - Текст: непосредственный // Офтальмологические ведомости. – 2016. – № 2. – С.74-80.

124. Устинова, Е.И. Эндогенные увеиты (избранные лекции для врачей-офтальмологов) / Е.И.Устинова. - Текст: непосредственный. – СПб.: ООО «Издательство «Эко-Вектор», 2017. – 204 с.

125. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы / Р.М.Хаитов: учебное пособие. - Текст: непосредственный. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 277 с.

126. Храменко, Н.И. Изучение состояния сенсорной части сетчатки и сосудистой оболочки глаза больных увеитами при помощи оптической когерентной томографии / Н.И.Храменко, Н.В.Коновалова, А.Шайби. - Текст: непосредственный // Восток-Запад. Точка зрения. – 2014. – Вып. 1. – С. 200-203.

127. Храменко, Н.И. Состояние гемодинамики глаза и активности вегетативной нервной системы при передних увеитах в разные периоды его течения / Н.И.Храменко. - Текст: непосредственный // Офтальмологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 25-29.

128. Часнык, В.Г. Протеомный профиль слезы в диагностике увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом: от постановки задач до первых результатов / В.Г.Часнык, Е.В.Гайдар, А.В.Кононов, Т.Аммосова, А.Хайнес, М.Ф.Дубко, М.М.Костик, Т.Н.Никитина,

Е.Д.Серогодская, О.В.Калашникова, В.В.Масалова, Л.С.Снегирева, В.А.Кельцев, Л.И. Гребенкина, Ю.Обухов, К.Лин, С.Нехай. - Текст: непосредственный // Педиатрия. – 2017. – № 1. – С. 5-26.

129. Черных, В.В. Лимфатические структуры органа зрения человека и их изменения при первичной открытоугольной глаукоме / В.В.Черных, Н.П.Бгатова. - Текст: непосредственный. – М., 2019. – 79 с.

130. Чеснокова, Н.Б. Влияние инстилляций мелатонина на характер течения экспериментального увеита и биохимические процессы в слезной и внутриглазной жидкостях / Н.Б.Чеснокова, О.В.Безнос, Н.А.Лозинская, Г.А.Бейшенова, Т.В.Нестерова. - Текст: непосредственный // Биомедицинская химия. – 2016. –Том 62; вып. 2. – С. 164-168.

131. Чомахидзе, А.М. Опыт успешного применения адалимумаба у пациента с ювенильным артритом, ассоциированным с энтезитом и увеитом / А.М.Чомахидзе, Е.И. Алексеева, Р.В. Денисова. - Текст: непосредственный // Педиатрическая фармакология. – 2017. – № 4. – С. 294–299.

132. Шкворченко, Д.О. Наш первый опыт применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярных разрывов / Д.О.Шкворченко, В.Д.Захаров, А.А.Шпак. - Текст: непосредственный // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – № 1. – С. 245-247.

133. Шустеров, Ю.А. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении увеита (клиническое исследование) / Ю.А.Шустеров, Б.С.Ахмадьярова. - Текст: непосредственный // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – № 5. – С. 82.

134. Щуко, А.Г. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии / А.Г.Щуко, С.И.Жукова, Т.Н.Юрьева. - Текст: непосредственный – М., 2013. – 121 с.

135. Эрдес, Ш.Ф. Эффективность адалимумаба при увеитах у больных анкилозирующим спондилитом / Ш.Ф.Эрдес. - Текст: непосредственный // Современная ревматология. – 2012. – № 1. – С. 65-68.

136. Юлдашева, С.А. Современный взгляд на этиологию, патогенез и распространённость увеитов / С.А.Юлдашева, Х.Д.Карим-Заде, С.Саторов. - Текст: непосредственный // Вестник Авиценны: научно-медицинский журнал Таджикского государственного медицинского университета им. Абу Али Ибн Сино. – 2015. – № 1. – С. 141-146.

137. Ядыкина, Е.В. Предрасполагающие факторы риска развития увеита при ювенильном идиопатическом артрите / Е.В.Ядыкина, Е.А.Дроздова, Е.А.Ивановская. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 2. – С. 190-193.

138. Ядыкина, Е.В. Современные подходы к хирургии осложненной катаракты у детей с увеитом при ювенильном идиопатическом артрите / Е.В.Ядыкина, Е.А.Дроздова. - Текст: непосредственный // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2014. – № 12. – С. 361-364.

139. Ядыкина, Е.В. Значение ряда клинико-иммунологических факторов в развитии увеита при ювенильном идиопатическом артрите у детей / Е.В.Ядыкина. - Текст: непосредственный // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. – 2015. – № 1. – С. 75–79.

140. Ядыкина, Е.В. Увеит при ювенильном идиопатическом артрите: факторы риска развития, особенности клинического течения и прогноз: автореф. дис...канд. мед. наук. / Е.В.Ядыкина. - Текст: непосредственный. – Челябинск, 2016. – 24 с.

141. Agnani, S. Gender and laterality affect recurrences of acute anterior uveitis / S.Agnan, D.Choi, T.M.Martin, C.R.Austin, J.R.Smith, J.R.Lutt, J.T.Rosenbaum // Br. J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 94; No 12. – P. 1643-1647.

142. Al Zamil, W. Acute Bacterial Endophthalmitis Following Dexamethasone Intravitreal Implant: A Case Report / W.Al Zamil, S.A.Yassin // Saudi J. Med. Med. Sci. – 2019. – Vol. 7; No 2. – P. 110-113.

143. Alba-Linero, C. Long-Term Intravitreal Dexamethasone Implant Outcomes in Uveitis / C.Alba-Linero, A.Sala-Puigdollers, B.Romero, V.Llorenç,

A.Adan, J.Zarranz-Ventura // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2019. – Vol. 17. – P.1-10.

144. Alio, J.L. Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study / J.L.Alio, A.E.Rodriguez, R.Ferreira-Oliveira, D.Wróbel-Dudzińska, A.A.Abdelghany // *Ophthalmol. Ther.* – 2017. – Vol. 6; No 2. – P. 285-293.

145. Alizadeh, S. Autologous Platelet-rich Plasma Eye Drops Accelerate Re-epithelialization of Post-keratoplasty Persistent Corneal Epithelial Defects / S.Alizadeh, S.Balagholi, A.Baradaran-Rafii, S.Delfaza-Baher, S.Safi, H.Safi, R.Dabbaghi, M.R.Kanavi // *J. Ophthalmic. Vis. Res.* – 2019. – Vol. 14; No 2. – P. 131-135.

146. Amaril, G. IL-17 promotes murine lupus / G. Amarilyo, E.V.Lourenço, F.D.Shi, A.La Cava // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 15; 193(2). – P. 540-543.

147. Anitua, E. Effects of heattreatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop / E.Anitua, F.Muruzabal, M.De la Fuente // *Exp. Eye Res.* – 2014. – Vol. 119. – P. 27–34.

148. Anitua, E. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies / E.Anitua, F.Muruzabal, A.Tayebba, A.Riestra, V.L.Perez, J.Merayo-Lloves, G.Orive // *Acta Ophthalmol.* – 2015. – No 8. – P. 605-614.

149. Anitua, E. Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases / E.Anitua, F.Muruzabal, M.de la Fuente, J.Merayo, J.Durán, G.Orive // *Curr. Eye. Res.* – 2016. – Vol. 7. – P. 875-882.

150. Anitua, E. Personalized plasmabased medicine to treat age-related diseases / E.Anitua, M.Troya, M.Zalduendo, G. Orive // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* – 2017. – Vol. 74. – P. 459–464.

151. Arslan, U. Effects of subtenon-injected autologous platelet-rich plasma on visual functions in eyes with retinitis pigmentosa: preliminary clinical

results / U.Arslan, E.Özmert, S.Demirel, F.Örnek, F.Şermet // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 256; No 5. – P. 893-908.

152. Avila, M.Y. Randomised, prospective clinical trial of platelet-rich plasma injection in the management of severe dry eye / M.Y.Avila, A.M.Igua, A.M.Mora // Br. J. Ophthalmol. – 2018. – Jul 3. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312072.

153. Bagwell, M.S. The use of serial platelet rich plasma injections with early rehabilitation to expedite grade III medial collateral ligament injuru in a professional athlete: a case report / M.S.Bagwell, K.E.Wilk, R.E.Colberg, J.R.Dugas // Int. J. Sports. Phys. Ther. – 2018. – Vol. 13; No 3. – P. 520-525.

154. Bahadorani, S. The effects of repeated Ozurdex injections on ocular hypertension / S.Bahadorani, C.Krambeer, K.Wannamaker, W.Tie, M.Jansen, J.Espitia, J.H.Sohn, M.A.Singer // Clin. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 3; No 12. – P. 639-642.

155. Barbour, M. IL-33 attenuates the development of experimental autoimmune uveitis / M. Barbour, D.Allan, H.Xu, C.Pei, M.Chen, W.Niedbala, S.Y.Fukada, A.G.Besnard, J.C.Alves-Filho, X.Tong, J.V.Forrester, F.Y.Liew, H.R.Jiang // Eur. J. Immunol. – 2014. – Vol. 44; No 11. – P. 3320-3329.

156. Battaglia Parodi, M. Microperimetric assessment of the two optical coherence tomography subtypes of acute macular neuroretinopathy / M.Battaglia Parodi, P.Iacono, D.Panico, M.Cascavilla, F.Bandello // Clin. Exp. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 43; No 7. – P. 637-642.

157. Blake, S.J. Role of IL-17 and IL-22 in autoimmunity and cancer / S.J.Blake, M.W.Teng // Actas. Dermosifiliogr. – 2014. – Vol. 105; Suppl. 1. – P. 41-50.

158. Borrelli, E. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders / E.Borrelli, D.Sarraf, K.B.Freund, S.R.Sadda // Prog. Retin. Eye Res. – 2018. – Jul 27. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.002.

159. Böttner, K. Social Medical Consequences of Uveitis in Childhood and Adolescence: Results of a Pilot Study / K.Böttne, P.Mussinghoff, M.Meyer Zur

Hörste, C.Heinz, A.Heiligenhaus // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2017. – Jan 13. doi: 10.1055/s-0042-120276.

160. Brandes, A. Real-world biologic treatment and associated cost in patients with inflammatory bowel disease / A.Brandes, A.Groth, F.Gottschalk, T.Wilke, B.A.Ratsch, H.D.Orzechowski, A.Fuchs, B.Deiters, B.Bokemeyer // *Z. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 57; No 7. – P. 843-851.

161. Burgos-Alons, N. Autologous platelet-rich plasma in the treatment of venous leg ulcers in primary care: a randomised controlled, pilot study / N. Burgos-Alonso, I.Lobato, I.Hernández, K.S.Sebastian, B.Rodríguez, A.G.March, A.Perez-Salvador, V.Arce, A.Garcia-Alvarez, M.C.Gomez-Fernandez, G.Grandes, I. Andia // *J. Wound. Care.* – 2018. – Jun 1; Vol. 27; Sup. 6. – S. 20-24.

162. Burkholder, B.M. The Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious uveitis: practice patterns among uveitis specialists / B.M.Burkholder, A.Moradi, J.E.Thorne, J.P. Dunn // *Ocular Immunology and Inflammation.* – 2015. – Vol. 23; No 6. – P. 444–453.

163. Cakmak, H.B. A novel graft option after pterygium excision: platelet-rich fibrin for conjunctivoplasty / H.B.Cakmak, G. Dereli Can, M.E.Can, N.Cagil // *Eye (Lond).* – 2017. – Vol. 31; No 11. – P.1606-1612.

164. Calamia, K.T. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study / K.T.Calamia, F.C.Wilson, M.Icen, C.S.Crowson, Gabriel S.E., Kremers H.M. // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61; No 5. – P. 600-604.

165. Camurcu, Y. Single-dose intra-articular corticosteroid injection prior to platelet-rich plasma injection resulted in better clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis: A pilot study / Y.Camurcu, H.Sofu, H.Ucpunar, N.Kockara, A.Cobden, S.Duman // *J. Back Musculoskelet Rehabil.* – 2018. – Apr 20. doi: 10.3233/BMR-171066.

166. Carbonnière, C. Treatment of macular edema: Comparison of efficacy and tolerability of subconjunctival triamcinolone injections, sub-tenon's

triamcinolone injections and intravitreal dexamethasone implant / C.Carbonnière, C.Couret, A.Blériot, O.Lebreton, H.Massé, G.Le Meur, P.Lebranchu, WeberM. // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2017. – 40; No 3. – P. 177-186.

167. Cengiz, I.F. PRP Therapy / I.F.Cengiz, J.M.Oliveira, R.L.Reis // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 1059. – P. 241-253.

168. Chen, E.J. Ocular Autoimmune Systemic Inflammatory Infectious Study (OASIS) - Report 1: Epidemiology and Classification / E.J.Chen, M.A.Bin Ismail, H.Mi, S.L.Ho, W.K.Lim, S.C.Teoh, R.Agrawal // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2018. – Vol. 26; No 5. – P.732-746.

169. Chen, J.X. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Androgenic Alopecia: A Systematic Review / J.X.Chen, N.Justicz, L.N.Lee // *Facial. Plast. Surg.* – 2018. – Jun 28. doi: 10.1055/s-0038-1660845.

170. Chen, N.F. Therapeutic Effect of Platelet-Rich Plasma in Rat Spinal Cord Injuries / N.F.Chen, C.S.Sung, Z.H.Wen, C.H.Chen, C.W.Feng, H.C.Hung, S.N.Yang, K.H.Tsui, W.F.Chen // *Front. Neurosci.* – 2018. – Vol. 12. – P. 252.

171. Daglioglu, Y.K. Comparison of platelet rich plasma versus fibrin glue on colonic anastomoses in rats / Y.K.Daglioglu, O.Duzgun, I.S.Sarici, K.T.Ulutas // *Acta Cir Bras.* – 2018. – Vol. 33; No 4. – P. 333-340.

172. Davis, J.L. Scale for photographic grading of vitreous haze in uveitis / J.L.Davis, B.Madow, J.Cornett, R.Stratton, D.Hess, V.Porciatti, W.J.Feuer // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 150. – No 5. – P. 637-641.

173. Dawood, A.S. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice / A.S.Dawood, H.A.Salem // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2018. – Vol. 45; No 2. – P. 67-74.

174. De Oliveira Dias, J.R. New Drugs and New Posterior Delivery Methods in CME / J.R.De Oliveira Dias, R.P.Nunes, R.Goldhardt // *Curr. Ophthalmol. Rep.* – 2017. – Vol. 5; No 2. – P. 160-168.

175. Dehghani, F. Effect of Platelet-Rich Plasma (PRP) on Ovarian Structures in Cyclophosphamide-induced Ovarian Failure in Female Rats: A

Stereological Study / F.Deighani, Aboutalebi H., Esmailpour T., Panjeh Shahin M.R., Bordbar H. // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2018. – Vol. 3. – P. 1-24.

176. Didangelos, T. Accelerated healing of a diabetic foot ulcer using autologous stromal vascular fraction suspended in platelet-rich plasma / T.Didangelos, G.Koliakos, K.Kouzi, G.Arsos, K.Kotzampassi, K. Tziomalos, D.Karamanos, A.I.Hatzitolios // *Regen. Med.* – 2018. – Vol. 13; No 3. – P. 277-281.

177. Dogra, M. Epidemiology of Uveitis in a Tertiary-care Referral Institute in North India / M.Dogra, R.Singh, A.Agarwal, A.Sharma, S.R.Singh, N.Gautam, S.Yangzes, R.Samanta, M.Sharma, K.Aggarwal, A.Sharma, K.Sharma, R.Bansal, A.Gupta, V.Gupta // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2017. – 25; Sup 1. – P. S46-S53.

178. Dügeregger, K. Development and evaluation of a spray applicator for platelet-rich plasma / K.Dügeregger, A.Gäble, M.Eblenkamp // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* – 2018. – Vol. 171. – P. 214-223.

179. Errera, M.H. A Comparison of the Dexamethasone Implant (Ozurdex®) and Inferior Fornix-based sub-Tenon Triamcinolone Acetonide for Treatment of Inflammatory Ocular Diseases / M.H.Errera, M.Westcott, J.Benesty, S.Falah, J.Smadja, R.Orès, A.C.Pratas, N.Sedira, A.Bensemlali, E.Héron, P.Goldschmidt, B.Bodaghi, J.A.Sahel // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2018. – Aug 6. – P. 1-11. doi: 10.1080/09273948.2018.1501492.

180. Etugov, D. Autologous platelet-rich plasma for treatment of venous leg ulcers: a prospective controlled study / D.Etugov, V.Mateeva, G.Mateev // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2018. – Vol. 32; No 3. – P. 593-597.

181. Etxebarria, J. Serum from plasma rich in growth factors regenerates rabbit corneas by promoting cell proliferation, migration, differentiation, adhesion and limbal stemness / J.Etxebarria, S.Sanz-Lázaro, R.Hernández-Moya, V.Freire, J.A.Durán, M.C.Morales, N.Andollo // *Acta Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 95; No 8. – P. e693-e705.

182. Evanson, J.R. Gender and age differences in growth factor concentrations from platelet-rich plasma in adults / J.R.Evanson, M.K.Guyton, D.L.Oliver, J.M.Hire, R.L.Topolski, S.D.Zumbrun, J.C.McPherson, J.F.Bojescul // *Mil Med.* – 2014. – Vol. 179; No 7. – P. 799–805.

183. Fabiani, C. Intravitreal Dexamethasone Implant as an Adjunct Weapon for Severe and Refractory Uveitis in Behçet's Disease / C.Fabiani, G.Emmi, G.Lopalco, L.Vannozzi, D.Bacherini, S.Guerriero, R.Franceschini, B.Frediani, F.Iannone, G.Marco Tosi, D.Rigante, L.Cantarini // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2017. – Vol. 19; No 7. – P. 415-419.

184. Fanlo, P. Profile of patients with uveitis referred to a multidisciplinary unit in northern Spain / P.Fanlo, H.Heras, D.Pérez, G.Tiberio, G.Espinosa, A.Adan // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* – 2017. – Vol. 92; No 5. – P. 202-209. doi: 10.1016/j.oftal.2016.10.023.

185. Fardeau, C. Uveitic macular edema / C.Fardeau, E.Champion, N.Massamba, P.Le Hoang // *Eye (Lond).* – 2016. – Vol. 30; No 10. – P. 1277-1292.

186. Figueroa, M.S. A rescue therapy for persistent optic disk pit maculopathy in previously vitrectomized eyes / M.S.Figueroa, J.Nadal, I.Contreras // *Retin. Cases. Brief. Rep.* – 2018. – Vol. 12; No 1. – P. 68-74.

187. Frère, A. Dexamethasone Intravitreal Implant in the Treatment of Noninfectious Uveitis / A.Frère, L.Caspers, D.Makhoul, L.Judice, L.Postelmans, X.Janssens, P.Lefebvre, C.Mélot, F.Willermain // *J. Ocul Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 33; No 4. – P. 290-297.

188. Ganapathy, P.S. Treatment duration and side effect profile of long-term use of intravitreal preservative-free triamcinolone acetonide in uveitis / Ganapathy P.S., C.Y.Lowder, S.Arepathi, K.Baynes, M.Li, J.Bena, S.K.Srivastava // *Am. J. Ophthalmol.* – 2018. – Jul 24. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.003.

189. García-Conca, V. Efficacy and safety of treatment of hyposecretory dry eye with platelet-rich plasma / V.García-Conca, M.Abad-Collado, J.R.Hueso-

Abancens, E.Mengual-Verdú, D.P.Piñero, F.Aguirre-Balsalobre, J.C. Molina // *Acta Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 97; No 2. – P. e170-e178.

190. Garg, S. Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Recalcitrant Melasma / S.Garg, K.Khillan, S.C.Bharija // *Dermatol. Surg.* – 2018. – Jun 5. doi: 10.1097/DSS.0000000000001559.

191. Garweg, J.G. Response of Postoperative and Chronic Uveitic Cystoid Macular Edema to a Dexamethasone-Based Intravitreal Implant (Ozurdex) / J.G.Garweg, E.Baglivo, F.J.Freiberg, M.Pfau, J.B.Pfister, S.Michels, S.Zandi // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2016. – May 18. – P.1-8.

192. Gentile, P. Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet-Rich Plasma: Basic and Clinical Implications for Tissue Engineering Therapies in Regenerative Surgery / P.Gentile, V.Cervelli // *Methods. Mol. Biol.* – 2018. – P. 107-122.

193. Giannaccare, G. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases / G.Giannaccare, P.Versura, M.Buzzi, L.Primavera, M.Pellegrini, E.C.Campos // *Transfus Apher Sci.* – 2017. – Vol. 56; No 4. – P. 595-604.

194. Gilbertie, J.M. Pooled Platelet-Rich Plasma Lysate Therapy Increases Synoviocyte Proliferation and Hyaluronic Acid Production While Protecting Chondrocytes From Synoviocyte-Derived Inflammatory Mediators / J.M.Gilbertie, J.M.Long, A.G.Schubert, A.K.Berglund, T.P.Schaer, L.V.Schnabel // *Front. Vet. Sci.* – 2018. – Vol. 5. – P. 150.

195. Glynn, L.G. Platelet-rich plasma (PRP) therapy for knee arthritis: a feasibility study in primary care / L.G.Glynn, A.Mustafa, M.Casey, J.Krawczyk, J.Blom, R.Galvin, A.Hannigan, C.P.Dunne, A.W.Murphy, C.Mallen // *Pilot Feasibility Stud.* – 2018. – Vol. 4. – P.93.

196. Gritz, D.C. Complications of Uveitis: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study / D.C.Gritz, E.J.Schwaber, I.G.Wong // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2018. – Vol. 26; No 4. – P. 584-594 – doi: 10.1080 / 09273948.2016.1247174

197. Gulati, N. Vascular endothelial growth factor inhibition in uveitis: a systematic review / N.Gulati, F.Forooghian, R.Lieberman, D.A.Jabs // *Br. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 95; No 2. – P. 162–165.

198. Hassan, A.S. Treatment of atrophic acne scars using autologous platelet-rich plasma vs combined subcision and autologous platelet-rich plasma: A split-face comparative study / A.S.Hassan, M.S.El-Hawary, H.M.Abdel Raheem, S.H.Abdallah, M.M.El-Komy // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2019. – Jun 26. doi: 10.1111/jocd.13048.

199. Hazlett, L.D. IL-10 function, regulation, and in bacterial keratitis / L.D.Hazlett, X.Jiang, S.A.McClellan // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 30; No 5. – P. 373-380.

200. Heiligenhaus, A. Evidence-based, interdisciplinary guidelines for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / A.Heiligenhaus, H.Michels, C.Schumacher // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 1121-1133.

201. Hohki, S. Blockade of interleukin-6 signaling suppresses experimental autoimmune uveoretinitis by the inhibition of inflammatory Th17 responses / S.Hohki // *Exp. Eye Res.* – 2010. – Vol. 91; No 2. – P. 162-170.

202. Hou, J.H. Decline in Ocular Toxoplasmosis over 40 Years at a Tertiary Referral Practice in the United States / J.H.Hou, S.S.Patel, A.V.Farooq, A.A.Qadir, H.H.Tessler, D.A.Goldstein // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2018. – Vol. 26; No 4. – P. 577-583.

203. Jabs, D.A. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop / D.A.Jabs, R.B.Nossenblatt, J.T.Rosenbaum // *Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 140; No 3. – P. 509-516.

204. Jawad, S. Elevated serum levels of interleukin-17A in uveitis patients / S.Jawad, B.Liu, E.Agron, R.B.Nusseblat, H.N.Sen // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2013. – Vol. 21; No 6. – P. 434-439.

205. Kang, H. The clinical outcomes of surgical management of anterior chamber migration of a dexamethasone implant (Ozurdex®) / H.Kang, M.W.Lee, S.H.Byeon, H.J.Koh, S.C.Lee, M.Kim // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 255; No 9. – P. 1819-1825.

206. Kantrowitz, D.E. Defining Platelet-Rich Plasma Usage by Team Physicians in Elite Athletes / D.E.Kantrowitz, A.S.Padaki, C.S.Ahmad, T.S.Lynch // Orthop. J. Sports. Med. – 2018. – Apr. 20. – Vol. 6; No 4. – 2325967118767077. doi: 10.1177/2325967118767077.

207. Kapoor, K.G. Safety of consecutive same-day bilateral intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) / K.G.Kapoor, J.B.Colchao // Retin. Cases Brief. Rep. – 2017. – Nov 16. doi: 10.1097/ICB.0000000000000653.

208. Kawase, T. Comprehensive Quality Control of the Regenerative Therapy Using Platelet Concentrates: The Current Situation and Prospects in Japan / T.Kawase, K.Okuda // Biomed. Res. Int. – 2018. – May 21. 2018:6389157. doi: 10.1155/2018/6389157.

209. Ke, Q.S. Therapeutic potential of intravesical injections of platelet-rich plasma in the treatment of lower urinary tract disorders due to regenerative deficiency / Q.S.Ke, J.F.Jhang, T.Y.Lin, H.C.Ho, Y.H.Jiang, Y.H.Hsu, H.C.Kuo // Ci Ji Yi Xue Za Zhi. – 2019. – Vol. 31; No 3. – P. 135-143.

210. Kearsley-Fleet, L. Effectiveness and safety of TNF inhibitors in adults with juvenile idiopathic arthritis / L.Kearsley-Fleet, F.McErlane, H.E.Foster, M.Lunt, K.D.Watson, D.P.Symmons, K.L.Hyrich // RMD Open. – 2016. – Vol. 2; No 2. – e 000273.

211. Kezic, J.M. Neutralization of IL-17 ameliorates uveitis but damages photoreceptors in a murine model of spondyloarthritis / J.M.Kezic, T.T.Glant, J.T.Rosenbaum, H.L.Rosenzweig // Arthritis Res. Ther. – 2012. – Jan 23. – Vol.14; No1. – R18. doi: 10.1186/ar3697.

212. Khurana, R.N. Prospective evaluation of sustained-release dexamethasone Intravitreal Implant for cystoid macular edema in quiescent uveitis

/ R.N.Khurana, A.S.Bansal, L.K.Chang, P.J.Dalmer, C.Wu, M.R.Wieland // *Retina*. – 2017. – Vol. 37; No 9. – P. 1692-1699.

213. Kim, K.M. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis / K.M.Kim, Y.T.Shin, H.K.Kim // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 56; No 6. – P. 544–550.

214. Kim, M. Intravitreal Dexamethasone Implant for Treatment of Sarcoidosis-Related Uveitis / M.Kim, S.A.Kim, W.Park, R.Y.Kim, Y.H.Park // *Adv. Ther.* – 2019. – May 28. doi: 10.1007/s12325-019-00989-4.

215. Kobayashi, Y. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations / Y.Kobayashi, Y.Saita, H.Nishio // *J. Orthop. Sci.* – 2016. – Vol. 21; No 5. – P. 683–689.

216. Konstantinidis, A. Efficacy of autologous platelets in macular hole surgery / A.Konstantinidis, M.Hero, P.Nanos, G.D.Panos // *Clin. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 7. – P. 745–750.

217. Kozak, I. Intravitreal Antiangiogenic Therapy of Uveitic Macular Edema: A Review / I.Kozak, S.S.Shoughy, D.U.Stone // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 33; No 4. – P. 235-239.

218. Larochelle, M.B. Dexamethasone Intravitreal Implant in the Treatment of Uveitic Macular Edema in the Perioperative Cataract Setting: A Case Series / M.B.Larochelle, J.Smith, M.S.Dacey // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 166. – P. 149-153.

219. Li, A.L. Эндофтальмит после интравитреальных инъекций / A.L.Li, C.C.Wykoff, R.Wang // *Новое в офтальмол.* – 2016. – № 4. – С. 16-18.

220. Li, A.L. Endophthalmitis after intravitreal injection: role of prophylactic topical ophthalmic antibiotics / A.L.Li, C.C.Wykoff, R.Wang, E.Chen, M.S.Benz, R.H.Fish, T.P.Wong, J.C.Jr.Major, D.M.Brown, A.C.Scheffler, R.Y.Kim, R.E.O'Malley // *Retina*. – 2016. – Vol. 36; No 7. – P. 1349-1356.

221. Limoli, P.G. Cell surgery and growth factors in dry age-related macular degeneration: visual prognosis and morphological study / P.G.Limoli,

C.Limoli, E.M.Vingolo, S.Z.Scalinci, M.Nebbioso // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7; No 30. – P. 46913–46923.

222. Liou, J.J. Effect of Platelet-Rich Plasma on Chondrogenic Differentiation of Adipose- and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells / J.J.Liou, B.B.Rothrauff, P.G.Alexander, R.S.Tuan // *Tissue Eng. Part. A*. – 2018. – Jul 23. doi: 10.1089/ten.tea.2018.0065.

223. Loh, A.R. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27- associated uveitis / A.R.Loh, N.R.Acharya // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol.150; No 4. – P.534-542.

224. Lu, H.B. Experimental study of using chitosan nerve conduit combined with PRP to repair facial nerve defect / H.B.Lu, Y.S.Jia, X.L.Guo., H.Yu, S.J.Wu // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. – 2017. – Vol. 31; No 19. – P. 1496-1500; 1503.

225. Luca, C. Changes in patterns of uveitis at a tertiary referral center in Northern Italy: analysis of 990 consecutive cases / C. Luca, A.Raffaella, M.Sylvia, M.Valentina, V.Fabiana, C.Marco, S.Annamaria, S.Luisa, F.Alessandro, B.Lucia, Z.Alessandro, P.Maria, C.Mathew, S.Alessandra, S.Carlo, F.Luigi // *Int. Ophthalmol.* – 2018. – Feb. 38(1): 133-142.

226. Lykov, A.P. Biomedical cellular product for wound healing / A.P.Lykov, N.A.Bondarenko, O.V.Poveshchenko // *Integr. Obesity Diabetes*. – 2015. – Vol. 2; No 1. – P. 176–179.

227. Madi, H.A. Corneal graft failure due to migration of Ozurdex™ implant into the anterior chamber / H.A.Madi, S.J.Morgan, S.Ghosh // *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* – 2017. – Vol. 1; No 8. – P. 25-27.

228. Majumder, P.D. Anterior chamber migration of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant: A case report and review of literature / P.D.Majumder, A.H.Palkar, N.Pathare, J.Biswas // *Oman. J. Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 12; No 2. – P. 133-137.

229. Malahias, M.A. Platelet-rich plasma injections for carpal tunnel syndrome: a systematic and comprehensive review / M.A.Malahias, D.Chytas,

A.F.Mavrogenis, V.S.Nikolaou, E.O. Johnson, G.C.Babis // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* – 2018. Jul 18. – doi: 10.1007/s00590-018-2278-8.

230. Malclès, A. Safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex): the safodex study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension / A.Malclès, C.Dot, N.Voirin, A.L.Vié, É.Agard, D.Bellocq, P.Denis, L.Kodjikian // *Retina.* – 2017. – Vol. 37; No 7. – P. 1352-1359.

231. Mandour, M.F. Platelet-Rich Plasma Fat Graft versus Cartilage Perichondrium for Repair of Medium-Size Tympanic Membrane Perforations / M.F.Mandour, M.N.Elsheikh, M.F.Khalil // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2018. – Jul 1:194599818789146. doi: 10.1177/0194599818789146.

232. Mao, G. Platelet-Rich Plasma for Treating Androgenic Alopecia: A Systematic Review / G.Mao, G.Zhang, W.Fan // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 2019. – Jun 11. doi: 10.1007/s00266-019-01391-9.

233. Márquez-de-Aracena, R. Subconjunctival application of plasma platelet concentrate in the treatment of ocular burns. Preliminary results. (In Spanish) / R.Márquez-de-Aracena, I.Montero-de-Espinosa, M.Muñoz, G.Pereira // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* – 2007. – Vol. 82; No 8. – P. 475–481.

234. Massa, H. Dexamethasone intravitreal implant (OZURDEX®) for macular edema secondary to noninfectious uveitis: a review of the literature / H.Massa, P.Georgoudis, G.D.Panos // *Ther Deliv.* – 2019. – Vol. 10; No 6. – P. 343-351.

235. Nagpal, M. Dexamethasone implant (0.7 mg) in Indian patients with macular edema: Real-life scenario / M.Nagpal, N.Mehrotra, R.Juneja, H.Jain // *Taiwan J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 8; No 3. – P. 141-148.

236. Nguyen, P.A. Effects of platelet-rich plasma on human gingival fibroblast proliferation and migration in vitro / P.A.Nguyen, T.A.V.Pharm // *J. Appl. Oral. Sci.* – 2018. – Vol. 10; No 26. – e20180077. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0077.

237. Nguyen, Q.D. Intravitreal Sirolimus for the Treatment of Noninfectious Uveitis: Evolution through Preclinical and Clinical Studies /

Q.D.Nguyen, P.T.Merrill, Y.J.Sepah, M.A.Ibrahim, A.Banker, A.Leonardi, M.Chernock, S.Mudumba, D.V.Do // *Ophthalmology*. – 2018. – Jul 27. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.06.015.

238. Nobre-Cardoso, J. Treatment of Noninfectious Uveitic Macular Edema with the Intravitreal Dexamethasone Implant / J.Nobre-Cardoso, E.Champion, A.Darugar // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2016. – Vol. 22. – P. 1–8.

239. Nussenblatt, R.B. Uveitis: fundamental and clinical practice / R.B.Nussenblatt, S.M.Whitcup – 4-th ed. - Elsevier Inc., 2010. – 433 p.

240. Özgürsoy, S.K. Histopathologic Evaluation of Hyaluronic Acid and Plasma-Rich Platelet Injection into Rabbit Vocal Cords: An Experimental Study / S.K.Özgürsoy, F.Tunçkaşık, M.E.Tunçkaşık, E.Akıncıoğlu, H.Doğan, G.K.Beriat // *Turk. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2018. – Vol. 56; No 1. – P. 30-35.

241. Oztan, M.O. The effect of platelet-rich plasma on motility changes in experimental caustic esophageal burn / M.O.Oztan, S.Oztan, N.Duzenli, M.Olukman, G.Koyluoglu // *Esophagus*. – 2018. – Vol. 15; No 3. – P. 198-204.

242. Padilla-Mart, E.M. Drug levels and antibodies against TNF-blockers in spondyloarthritis and rheumatoid arthritis are associated with the activity but they do not predict it / E.M.Padilla-Mart, S.C.Romero, J.M. Bello-Gualtero, A.M.Mesa-Betancourt, W.Bautista-Molano, R.Valle-O // *Curr Rheumatol. Rev.* – 2019. – Jul 8. doi: 10.2174/1573397115666190708113601.

243. Palla, S. Efficacy of Ozurdex implant in treatment of noninfectious intermediate uveitis / S.Palla, J.Biswas, C.K.Nagesha // *Indian J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 63; No 10. — P. 767-770.

244. Parra, F. Effect of platelet-rich plasma on patients after blepharoplasty surgery / F.Parra, D.E.Morales-Rome, R.Campos-Rodríguez, T.R.Cruz-Hernández, M.E.Drago-Serrano // *Orbit*. – 2018. – Vol. 37; No 2. – P. 81-86.

245. Paterson, K.L. Efficacy of intra-articular injections of platelet-rich plasma as a symptom- and disease-modifying treatment for knee osteoarthritis - the RESTORE trial protocol / K.L.Paterson, D.J.Hunter, B.R. Metcalf, J.Eyles,

V.Duong, J.Kazsa, Y.Wang, R.Buchbinder, F.Cicuttini, A.Forbes, A.Harris, S.P.Yu, B.H.Wang, D.Connell, J.Linklater, K.L.Bennell // *BMC Musculoskeletal Disord.* – 2018. – Vol. 19; No 1. – P. 272.

246. Pato, E. Development of an activity disease score in patients with uveitis (UVEDAI) / E.Pato, M.A.Martin-Martinez, A.Castelló, R.Méndez-Fernandez, S.Muñoz-Fernández, M.Cordero-Coma, L.Martinez-Costa, E.Valls, M.Reyes, F.Francisco, M.Esteban, A.Fonollosa, F.Sanchez-Alonso, C.Fernández-Espartero, T.Diaz-Valle, J.M.Carrasco, E.Beltran-Catalán, M.Hernández-Garfella, M.V.Hernández, L.Pelegri, R.Blanco, D.Diaz-Valle // *Rheumatol Int.* – 2017. – Vol. 37; No 4. – P. 647-656.

247. Paroli, M.P. Retinal complications of juvenile idiopathic arthritis-related uveitis: a microperimetry and optical coherence tomography study / M.P.Paroli, G.Spnucci, C.Fabiani, P.Pivetti-Pezzi // *Ocular Immunol. Inflam.* – 2010. – Vol. 18; No1. – P. 54-59.

248. Parravano, M. Exploring the morphological and functional retinal changes after Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) in macular edema due to retinal vein occlusion / M.Parravan, F.Oddone, B.Boccassini // *Ophthalmic Res.* – 2014. – Vol. 51; No 3. – P. 153–160.

249. Peng, G.L. Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation: Facts, Fiction, and Pearls for Practice / G.L.Peng // *Facial. Plast. Surg. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 27; No 3. – P. 405-411.

250. Pohlmann, D. Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis: A Single-Center Experience / D.Pohlmann, G.A.Vom Brocke, S.Winterhalter, T.Steurer, S.Thees, U.Pleyer // *Ophthalmology.* – 2018. – Vol. 125; No 7. – P. 1088-1099.

251. Prasad, J. Comparison between the Outcomes of Two Platelet-Rich Concentrates on Apexogenesis in Young Permanent Incisors Requiring Endodontic Retreatment / J.Prasad, I.N.de Ataide, P.Chalakkal, L.K.Likhyani // *Contemp. Clin. Dent.* – 2018. – Jun; 9 (Suppl 1). – S156-S159. doi: 10.4103/ccd.ccd_9_18.

252. Rezkallah, A. Evaluation of Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implants of Vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes in a Real-World Study / A.Rezkallah, A.Malclès, C.Dot, N.Voirin, É.Agard, A.L.Vié, P.Denis, T.Mathis, L.Kodjikian // *J. Ocul. Pharmacol.Ther.* – 2018. – Vol. 34; No 8. – P. 596-602.

253. Ronci, C. Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects / C.Ronci, A.S.Ferraro, A.Lanti // *Transfus. Apher. Sci.* – 2015. – Vol. 52; No3. – P. 300–304.

254. Rochepeau, C. Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis / C.Rochepeau, Y.Jamilloux, S.Kerever, C.Febvay, L.Perard, C.Broussolle, C.Burillon, L.Kodjikian, P.Seve // *Br. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 101; No 7. – P. 856-861.

255. Rossetto, J.D. Treatment of cystoid macular edema secondary to chronic non-infectious intermediate uveitis with an intraocular dexamethasone implant / J.D.Rossetto, H.Nascimento, R.Belfort, C.Muccioli // *Arq. Bras. Oftalmol.* – 2015. – Vol. 78; No 3. – P. 190-193.

256. Ruiz, A. Early intervention in scar management and cutaneous burns with autologous platelet-rich plasma / A.Ruiz, D.Cuestas, P.García, J.Quintero, Y.Forero, I.Galvis, O.Velasquez // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2018. – Apr 22. doi: 10.1111/jocd.12554.

257. Sanchez-Avila, R.M. The Effect of Immunologically Safe Plasma Rich in Growth Factor Eye Drops in Patients with Sjögren Syndrome / R.M.Sanchez-Avila, J.Merayo-Lloves, A.C.Riestra, E.Anitua, F.Muruzabal, G.Orive, L.Fernández-Vega // *J. Ocul. Pharmacol.Ther.* – 2017. – Vol. 33; No 5. – P. 391-399.

258. Sanchez-Avila, R.M. Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) eye-drops / R.M.Sanchez-Avila, J.Merayo-Lloves, A.C.Riestra, L.Fernandez-Vega Cueto, E.Anitua, L.Begoña, F.Muruzabal, G.Orive // *Int. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 38; No 3. – P. 1193-1204.

259. Sanchez-Avila, R.M. Plasma rich in growth factors membrane as coadjuvant treatment in the surgery of ocular surface disorders / R.M.Sanchez-Avila, J.Merayo-Lloves, A.C.Riestra, S.Berisa, C.Lisa, J.A.Sánchez, F.Muruzabal, G.Orive, E.Anitua // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97; No 17. – e0242. doi: 10.1097/MD.00000000000010242

260. Sánchez-Avila, R.M. Plasma rich in growth factors eye drops to treat secondary ocular surface disorders in patients with glaucoma / R.M.Sánchez-Avila, J.Merayo-Lloves, M.L.Fernández, L.A.Rodríguez-Gutiérrez, P.P.Rodríguez-Calvo, A.Fernández-Vega Cueto, F.Muruzabal, G.Orive, E.Anitua // *Int. Med. Case. Rep. J.* – 2018. – Vol. 11. – P. 97-103.

261. Sandri, G. Thermosensitive eye drops containing plateletlysate for the treatment of corneal ulcers / Sandri G., M.C.Bonferoni, S.Rossi, F.Ferrari, M.Mori, C.Del Fante, C.Perotti, C.Caramella // *Int. J. Pharm.* – 2012. – Vol. 426; No 1–2. – P. 1-6.

262. Schiavone, G. Injectable Platelet-, Leukocyte-, and Fibrin-Rich Plasma (iL-PRF) in the Management of Androgenetic Alopecia / G.Schiavone, A.Paradisi, F.Ricci, D.Abeni // *Dermatol. Surg.* – 2018. – Jul 17. doi: 10.1097/DSS.0000000000001584.

263. Shantha, J.G. Ophthalmic Manifestations and Causes of Vision Impairment in Ebola Virus Disease Survivors in Monrovia, Liberia / J.G.Shantha, I.Crozier, B.R.Hayek, B.B.Bruce, C.Gargu, J.Brown, J.Fankhauser, S.Yeh // *Ophthalmology*. – 2017. – Vol. 124; No 2. – P.170-177.

264. Sen, E.S. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis / E.S.Sen, A.D.Dick, A.V.Ramanan // *Nature Rev. Rheumat.* – 2015. – Vol. 11; No 6. – P. 338-348.

265. Sergeeva, N.S. Analysis of reparative activity of platelet lysate: effect on cell monolayer recovery in vitro and skin wound healing in vivo / N.S.Sergeeva, Y.D.Shanskii, I.K.Sviridova // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 162; No1. – P.138–145.

266. Simental-Mendía, M. Intraarticular injection of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: single versus triple application approach. Pilot study / M.Simental-Mendía, C.A.Acosta-Olivo, A.N.Hernández-Rodríguez, O.R.Santos-Santos, S.de la Garza-Castro, V.M.Peña-Martínez, F.Vilchez-Cavazos // *Acta Reumatol. Port.* – 2019. – Apr 23.

267. Singer, A.J. The effects of platelet rich plasma on healing of full thickness burns in swine / A.J.Singer, J.Toussaint, W.T.Chung, S.McClain, V.Raut, L.Rosenberg // *Burns.* – 2018. – May 21. doi: 10.1016/j.burns.2018.04.021.

268. Shirata, T. Can intra-articular injection of freeze-dried platelet-derived factor concentrate regenerate articular cartilage in the knee joint? / T.Shirata, Y.Kato // *Regen Ther.* – 2019. – Vol. 10; No11. – P. 5-7. doi: 10.1016/j.reth.2019.03.005.

269. Squires, H. A systematic review and economic evaluation of adalimumab and dexamethasone for treating non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis or panuveitis in adults / H.Squires, E.Poku, I.Bermejo, K.Cooper, J.Stevens, J.Hamilton, R.Wong, A.Denniston, I.Pearce, F.Quhill // *Health Technol Assess.* – 2017. – Vol. 21(68) doi: 10.3310/hta21680.

270. Srinivas, B. Wound Healing and Bone Regeneration in Postextraction Sockets with and without Platelet-rich Fibrin / B.Srinivas, P.Das, M.M.Rana, A.Q.Qureshi, K.C.Vaidya, S.J.Ahmed Raziuddin // *Ann. Maxillofac. Surg.* – 2018. – Vol. 8; No1. – P. 28-34.

271. Striz, I. Cytokine networking of innate immunity cells: a potential target of therapy / I.Striz, E.Brabcova, L.Kolesar, A.Sekerkova // *Clin. Sci.* – 2014. – Vol. 126; No 9. – P. 593-612.

272. Suárez-Barrio, C. Hyaluronic Acid Combined with Serum Rich in Growth Factors in Corneal Epithelial Defects / C.Suárez-Barrio, J.Etxebarria, R.Hernández-Moya, M.Del Val-Alonso, M.Rodríguez-Astigarraga, A.Urkaregi, V.Freire, M.C.Morales, J.A.Durán, M.Vicario, I.Molina, R.Herrero-Vanrell, N.Andollo // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20; No 7. doi: 10.3390/ijms20071655.

273. Sugaya, H. Comparative Analysis of Cellular and Growth Factor Composition in Bone Marrow Aspirate Concentrate and Platelet-Rich Plasma / H.Sugaya, T.Yoshioka, T.Kato, Y.Taniguchi, H.Kumagai, K.Hyodo, O.Ohneda, M.Yamazaki, H.Mishima // *Bone Marrow Res.* – 2018. – Feb 25; 2018: 1549826. doi: 10.1155/2018/1549826.

274. Sun, Y. Research of acellular xenogeneic nerve combined with adipose-derived stem cells and platelet rich plasma in repair of rabbit facial nerve injury / Y.Sun, R.Zhang, X.Mao, M.Zhang // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* – 2018. – Vol. 32; No 6. – P. 736-744.

275. Takayama, K. Efficacy of Adalimumab for Chronic Vogt-Koyanagi-Harada Disease Refractory to Conventional Corticosteroids and Immunosuppressive Therapy and Complicated by Central Serous Chorioretinopathy / K.Takayama, H.Obata, M.Takeuchi // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2019. – Vol. 3. – P. 1-4.

276. Takeda, A. Epidemiology of Uveitis, Caused by HTLV-1, Toxoplasmosis, and Tuberculosis; the Three Leading Causes of Endemic Infectious Uveitis in Japan / A.Takeda, T.Ishibashi, K.H.Sonoda // *Ocul. Immunol. Inflamm.* – 2017. Vol. 25 (sup1). – S 19-23.

277. Taschieri, S. Minimally-invasive osteotome sinus floor elevation combined with short implants and platelet-rich plasma for edentulous atrophic posterior maxilla: a five-year follow-up prospective study / S.Taschieri, L.Karaxha, L.Francetti, R.Weinstein, A.B.Gianni, M.Del Fabbro // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2018. – Vol. 32; No 4. – P. 1015-1020.

278. Theys, T. Plasma-rich fibrin in neurosurgery: a feasibility study / T.Theys, A.Van Hoylandt, C.E.Broeckx, L.Van Gerven, J.Jonkergouw, M.Quiryrenen, J.Van Loon // *Acta Neurochir. (Wien).* – 2018. – Jun 6. doi: 10.1007/s00701-018-3579-8.

279. Todorich, B. Successful repair of recurrent optic disk pit maculopathy with autologous platelet rich plasma: report of a surgical technique / B.Todorich, S.Sharma, L.Vajzovic // *Retin. Cases. Brief. Rep.* – 2017. – Vol. 11; No1. – P. 15.

280. Tomkins-Netzer, O. Outcome of treatment of uveitic macular edema. The multicenter uveitis steroid treatment trial: 2-year results / O.Tomkins-Netzer, S.Lightman, L.Drye, J.Kempen, G.H.Holland, N.A.Rao, R.J.Stawell, A.Vitale, D.A.Jabs // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122. – P. 2351–2359.

281. Torul, D. Comparison of the Regenerative Effects of Platelet-Rich Fibrin and Plasma Rich in Growth Factors on Injured Peripheral Nerve: An Experimental Study / D.Torul, M.C.Bereket, M.E.Onger, G.Altun // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2018. – Vol. 76; No 8. – P. 1823.e1-1823.e12.

282. Trusko, B. The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Project. Development of clinical evidence base utilizing informatics tools and techniques / B.Trusko, J.Thort, D.Jabs, R.Belfort, A.Dick, S.Gangaputra, R.Nussenblatt, A.Okada, J.Rosenbaum // *Methods Inf. Med.* – 2013. – Vol. 7. 52; No 3. – P. 259–265.

283. Tsai, W.C. Platelet-Rich Plasma Releasate Promotes Regeneration and Decreases Inflammation and Apoptosis of Injured Skeletal Muscle / W.C.Tsai, T.Y.Yu, G.J.Chang, L.P.Lin, M.S.Lin, J.S.Pang // *Am. J. Sports. Med.* – 2018. – Vol. 46; No 8. – P. 1980-1986.

284. Urits, I. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Low Back Pain: a Comprehensive Review / I.Urits, O.Viswanath, A.C.Galasso, E.R.Sottosani, K.M.Mahan, C.M.Aiudi, A.D.Kaye, V.J.Orhurhu // *Curr Pain Headache Rep.* – 2019. – Vol. 23; No 7. – P. 52.

285. Valentini, C.G. Cytokine profile of autologous platelet-derived eye drops in patients with ocular chronic graft-versus-host disease / C.G.Valentini, E.R.Nuzzolo, N.Orlando, E.Metafuni, M.Bianchi, P.Chiusolo, G.Zini, L.Teofili // *Vox. Sang.* – 2016. – Vol. 110; No 2. – P. 189–192.

286. Veronesi, F. Pulsed electromagnetic fields and platelet rich plasma alone and combined for the treatment of wear-mediated periprosthetic osteolysis: An in vivo study / F.Veronesi, M.Fini, M.Sartori, A.Parrilli, L.Martini, M.Tschon // *Acta Biomater.* – 2018. – Jul 6. doi: 10.1016/j.actbio.2018.07.012.

287. Yang, Y. Clinical evaluations of anterior cruciate ligament

reconstruction with platelet rich plasma / Y.Yang, Q.Ji, H.Chen, W.Geng, H.Dong, Q.Yu // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* – 2017. – Vol. 31; No 4. – P. 410-416.

288. You, C. A review and update on orphan drugs for the treatment of noninfectious uveitis / C.You, H.F.Sahawneh, L.Ma, B.Kubaisi, A.Schmidt, C.S.Foster // *Clin Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 257-265.

289. Zagora, S.L. Etiology and Clinical Features of Ocular Inflammatory Diseases in a Tertiary Referral Centre in Sydney, Australia / S.L.Zagora, R.Symes, A.Yeung, W.Yates, D.Wakefield, P.J.McCluskey // *Ocul. Immuno.l Inflamm.* – 2017. – 25 (sup1). – S 107-114.

290. Zeboulon, N. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review / N.Zeboulon, M.Dougados, L.Gossec // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67; No 7. – P. 955-959.

291. Zelazowska-Rutkowska, D. Concentration assessment of interleukin 8 in serum at children with uveitis / D.Zelazowska-Rutkowska, M.Mrugacz, J.Wysocka // *Klin Oczna.* – 2010. – Vol. 112. – P. 301-303.

292. Zheng, A. Combined vitrectomy and intravitreal dexamethasone (Ozurdex) sustained-release implant / A.Zheng, E.K.Chin, D.R.Almeida, S.H.Tsang, V.B.Mahajan // *Retina.* – 2016. – Vol. 36; No 11. – P. 2087-2092.

293. Zygmunt, A. Comparison of uveitis in the course of juvenile idiopathic arthritis with isolated uveitis in children - own experiences / A.Zygmunt, J.Lipińska, M.Biernacka-Zielińska, E.Lipiec, A.Niwald, E.Smolewska // *Reumatologia.* – 2018. – Vol. 56; No 3. – P. 149-154.

294. Zweifel, S.A. Clinical and Histopathologic Ocular Findings in Disseminated Mycobacterium chimaera Infection after Cardiothoracic Surgery / S.A.Zweifel, D.Mihic-Probst, C.A.Curcio, D.Barthelmes, A.Thielken, P.M.Keller, B.Hasse, C.Böni // *Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 124; No 2. – P. 178-188.

295. Zhang, H. Effect of intra-articular injection of platelet-rich plasma on interleukin-17 expression in synovial fluid and venous plasma of knee osteoarthritis patients / H.Zhang, Y.Bai, C.Liu, S.Jin, K.Su, Y.Liu., Z.Lü //

Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2017. – Vol. 31; No 8. – P. 918-921.

296. Zhang, M. Applications and efficacy of platelet-rich plasma in dermatology: A clinical review / M.Zhang, G.Park, B.Zhou, D.Luo // J. Cosmet. Dermatol. – 2018. – Jul 25. doi: 10.1111/jocd.12673.

297. Wen, Y.H. Sustained or higher levels of growth factors in platelet-rich plasma during 7-day storage / Y.H.Wen, W.Y.Lin, C.J.Lin, Y.C.Sun, P.Y.Chang, H.Y.Wang, J.J.Lu, W.L.Yeh, T.S.Chiueh // Clin. Chim. Acta. – 2018. – Vol. 483. – P. 89-93.

298. Wróbel-Dudzińska, D. Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in the Treatment of Neurotrophic Corneal Ulcer / D.Wróbel-Dudzińska, J.Alio, A.Rodriguez, E.Suchodoła-Ratajewicz, E.Kosior-Jarecka, B.Rymgayłło-Jankowska, A.Ćwiklińska-Haszcz, T.Żarnowski // J. Ophthalmol. – 2018. – Jun 20; 2018: 3538764. doi: 10.1155/2018/3538764.