

АРБЕНЬЕВА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

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

3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирский филиал)

Научный руководитель: **Черных Валерий Вячеславович** - доктор медицинских наук, профессор, директор Новосибирского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ

Официальные оппоненты: **Дроздова Елена Александровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Файзрахманов Ринат Рустамович – доктор медицинских наук, заведующий центром офтальмологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Защита диссертации состоится 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.021.01 при ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, дом 59А.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.А. Мушкова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость увеитом в мире составляет 15-50 человек на 100 тыс. населения, характеризуется тяжелым течением и формированием осложнений, приводящих в 20-50% к инвалидности по зрению в общей структуре глазных болезней (Дубинина Т.В. и соавт., 2014; Дроздова Е.А., 2016; Ядыкина Е.В., 2016; Часнык В.Г. и соавт., 2017; Calamia K.T. et al., 2009; Böttner K. et al., 2017; Carbonnière C. et al., 2017; Dogra M. et al., 2017). К одним из ведущих причин, приводящих к развитию увеита, относятся системные ревматические заболевания в 9,4-42% (Танковский В.Э. и соавт., 2015; Дроздова Е.А., 2016; Dogra M. et al., 2017; Fanlo P. et al., 2017).

В основе патогенеза неинфекционного увеита лежит повреждение системы иммунной привилегированности глаза, приводящее к подавлению функции регуляторных Т-лимфоцитов, активации Т-хелперов (Th-1, Th-2, Th-17), продукции провоспалительных цитокинов и других классов биологически активных медиаторов воспаления, что вызывает нарушение проницаемости гематоофтальмического барьера и развитие макулярного отека в 4-67% (Катаргина Л.А. и соавт., 2014; Колеченкова И.В., 2014; Панова И.Е. и соавт., 2014; Дроздова Е.А. и соавт., 2015; Ильинская Е.В. и соавт., 2015; Ядыкина Е.В., 2016; Сафонова О.В. и соавт., 2016; Крахмалева Д.А. и соавт., 2017; Занин С.А. и соавт., 2017; Kearsley-Fleet L. et al., 2016; Fardeau C. et al., 2016).

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 (Нероев В.В. и соавт., 2009; Ильинская Е.В. и соавт., 2015). В лечении неинфекционного увеита, осложненного макулярным отеком, используются глюкокортикостероиды (ГКС), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), иммунодепрессанты, которые часто приводят к развитию системных нежелательных явлений, эффективность их комбинированного применения составляет 48-71% (Катаргина Л.А. и соавт., 2013; Sen E.S. et al., 2015; Pato E. et al., 2017; Padilla-Mart E.M. et al., 2019).

Интравитреальное введение ГКС при лечении неинфекционного увеита приводит к улучшению остроты зрения и уменьшению центральной толщины сетчатки, однако в среднем эффект длится 12 недель, и в ряде случаев вызывает развитие 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).

Использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в 40,5-87,5% случаев оказывает положительное влияние на течение неинфекционного увеита, 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 определяет 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 (PRP) (Ахмеров Р.Р. и соавт., 2011; Ачкасов Е.Е. и соавт., 2013; 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 клинико-лабораторную оценку её эффективности.

Задачи исследования

1. На основании данных ретроспективного клинико-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 гемолитоциркуляции 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 гемолитоциркуляции 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, обогащенной 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.

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 экзозекологического воздействия на внутреннюю среду организма», (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.

Объем и структура 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.

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»).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа проводилась в Новосибирском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г. с поправками 2000 г.) и 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 слезной жидкости (СЖ), а также использование данных исследования в научных целях.

Работа состояла из четырех этапов, выполнение которых было направлено на решение поставленных задач. Для этого в исследование были включены 120 пациентов (120 глаз) с диагнозом неинфекционный увеит, осложненный макулярным отеком, которым проводилось консервативное лечение с 2016 по 2018 годы. У всех пациентов увеит наблюдался на фоне системного ревматического заболевания, по поводу которого пациенты получали базисную терапию, назначенную ревматологом, оценка эффективности базисной терапии проводилась не ранее 3 месяцев от ее назначения.

Все пациенты были разделены на 2 группы по типу проводимого лечения: основную группу составили пациенты, получавшие в процессе противовоспалительного лечения введение PRP; группу сравнения - пациенты, получавшие только противовоспалительное лечение. Средний возраст обследованных пациентов составил $31,29 \pm 1,02$ год (диапазон 18-50 лет). Среди общего количества пациентов количество женщин составило 69 человек, мужчин - 51.

В основную группу вошло 70 пациентов (70 глаз) с диагнозом неинфекционный увеит, осложненный макулярным отеком, средний возраст составил $30,67 \pm 1,12$ 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. ($21,46 \pm 0,84$ мм рт. ст.).

В группу сравнения были включены 50 человек (50 глаз), средний возраст составил $32,17 \pm 1,40$ лет, 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. ($21,96 \pm 0,88$ мм рт. ст.).

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

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, которое включало: визометрию вдаль с максимальной оптической коррекцией (проектор знаков «EUCARIS TSCP-700» «ТОРCON», Япония); авторефрактометрию (автокераторефрактометр «HUMPHRY», США); тонометрию по Маклакову грузом 10 г; кинетическую сферопериметрию (сферический периметр Гольдмана «КРМ» «Carl Zeiss», Германия); тест Амслера с использованием сетки Амслера; биомикроофтальмоскопию (щелевая лампа «TAKAGI», Япония и бесконтактная линза «OcularMaxField» 78 Дптр); гониоскопию (четырёхзеркальный гониоскоп Ван-Бойнингена).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) («EllexEyeCubed», Австралия), 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).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области проводилась с помощью аппарата «RTVue-100 XR Avanti» («Optovue», США) по протоколу сканирования «RetinaMap», исследовались параметры толщины и объема всей сетчатки, отдельно ее внутренних и наружных слоев, толщины хориоидеи, измерение производилось в области фовеа, парафовеа и перифовеа. Полная толщина/объем всей сетчатки измерялись от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки. Толщина/объем внутренних слоев сетчатки измерялись от внутренней пограничной мембраны до внутреннего плексиформного слоя, толщина/объем наружных слоев сетчатки измерялись от слоя пигментного эпителия сетчатки до внутреннего плексиформного слоя. Форма и локализация скопления жидкости в слоях сетчатки оценивалась в соответствии с классификацией Лумбросо Б. и соавт. (2012, 2014). В норме толщина сетчатки в области фовеа составила 200-290 μm , толщина хориоидеи составила 250-350 μm .

Компьютерная микропериметрия (КМ) проводилась на конфокальном инфракрасном офтальмоскопе, объединенном с проекционной системой видимой части спектра, для проведения периметрии методом фундус-микропериметрии «Maia» («Centervue», Italy). 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. Проводилась оценка показателей сниженного порога чувствительности сетчатки в макуле (нормальные значения 0-40%, субнормальные 40-60%, ненормальные 60-100%), среднего

порога чувствительности (нормальные значения 36-27 dB, субнормальные 27-25 dB и ненормальные 25-0 dB) и индекс устойчивости фиксации зрения.

С целью исключения инфекционного характера увеита проводилось исследование сыворотки крови на инфекции методом полимеразной цепной реакции 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.

Для исследования выраженности местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, было выбрано определение цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А в СЖ, забранной на 1 и 10 день терапии. В качестве нормативных значений исследуемых лабораторных показателей в СЖ были взяты данные контрольной группы - 20 человек аналогичного возраста, без офтальмологической и системной патологии, проходившие диагностическое обследование на базе Новосибирского филиала МНТК «Микрохирургия глаза». Исследования выполняли на коммерческих тест-системах для ИФА производства «Цитокин», Россия, по инструкции производителя. Исследование проводилось в сотрудничестве с лабораторией иммунологии ФГБНУ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины СО РАН

Статистические методы исследования проводились с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10» («StatSoftInc», USA). Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Коррелятивный анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмена, различия считали статистически значимыми при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 120 пациентов (120 глаз) с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, в период с 2011 по 2018 годы.

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

Распределение увеита по локализации и типу течения проводилось согласно международной классификации увеитов Jabbs D. (2005), оценка тяжести течения увеита учитывалась в соответствии с рекомендациями рабочей группы по стандартизации номенклатуры увеитов (SUN, 2005). 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 генерализованный увеит наблюдался у 89 человек (74,2%), передний увеит у 16 человек (13,3%), задний увеит у 10 человек (8,3%) и срединный увеит у 5 человек (4,2%). 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%).

Полученные данные не в полной мере согласуются с данными научной литературы, согласно которым наиболее распространенной формой увеита является передний в 37–62%, далее следует задний в 9–38% и панuveит в 7–38%, реже диагностируется срединный увеит в 4–17%; хронические увеиты составляют 50–60% случаев среди всех неинфекционных увеитов, а также характеризуются двусторонним поражением в 45,7%, рецидивирующим течением в 63,5%, с частыми обострениями и развитием осложнений (Дроздова Е.А. 2006, 2016). Полученный результат объясняется тем, что в Новосибирский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» часто 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.

В результате проведенного исследования у пациентов обеих групп регистрировались увеальные осложнения на 79 глазах (66%), спектр осложнений соответствовал данным научной литературы, однако, лидирующие позиции среди осложнений у пациентов занимали вторичная макулодистрофия (46 глаз, 38%), эпиретинальная мембрана (31 глаз, 26%), периферические витреоретинальные тракции (24 глаза, 20%), лентовидная дегенерация роговицы (22 глаза, 18%), а также увеальная катаракта (18 глаз, 15%), увеальная глаукома (14 глаз, 12%), частичная атрофия зрительного нерва (14 глаз, 12%). Перечисленные осложнения часто встречались в сочетании. Однако, согласно данным многих исследователей, среди увеальных осложнений наиболее часто встречались лентовидная дистрофия роговицы до 82,5% и катаракта до 58,7% (Бузруков Б. Т. и соавт., 2016; Годзенко А.А., 2013; Дроздова Е.А. и соавт. 2014; Ядыкина Е.В. и соавт., 2014).

Был проведен анализ частоты возникновения осложнений в зависимости от длительности увеита. 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 (Катаргина Л.А. и соавт., 2004; Ядыкина Е.В., 2016).

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

В настоящем диссертационном исследовании было установлено, что наиболее часто увеит регистрировался на фоне анкилозирующего спондилоартрита (АС) у 82 человек

(69%). А также увеит наблюдался при псориатической артропатии у 11 человек (9%), системной красной волчанке у 10 человек (8%), недифференцированном артрите у 7 человек (6%), ревматоидном артрите у 5 человек (4%) и при болезни Бехчета у 5 человек (4%). По данным научных публикаций ведущими причинами развития неинфекционного увеита являлись системно-синдромальные заболевания в 9,4-42%, из них увеит встречался чаще у больных АС в 20-60% (Дубинина Т.В. и соавт., 2014; Ребров А.П. и соавт., 2014; Дроздова Е.А., 2016; Кириллук Т.И. и соавт., 2016; Куприянова И.Н. и соавт., 2017; Zeboulon N.et al., 2008).

В результате оценки влияния базисной терапии системного ревматического заболевания на особенности течения неинфекционного увеита было установлено: при сочетании иммунодепрессанта (метотрексат) и ГИБП (рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО- α – адалимумаб) в 2,85% наблюдалось наиболее редкое развитие рецидивов увеита (1 раз в 2-3 года), при монотерапии иммунодепрессантом (метотрексат) в 4,8% случаев регистрировалось наиболее частое развитие рецидивов патологического процесса (≥ 3 раз в год), а применение сульфаниламида (сульфасалазин) в 6,7% случаев приводило к непрерывному течению заболевания. Полученный результат 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 циклоспорина (Нероев В.В. и соавт., 2012; Takayama K.et al., 2019).

На втором этапе исследования проводилась оценка выраженности местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом по данным определения в СЖ уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А) и ИЛ-4, обладающего противовоспалительной активностью.

Изучение активности местного воспалительного процесса у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, на основании определения про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости

Установлено, что в механизмах развития неинфекционного увеита значимую роль играет активация местного воспалительного процесса с аутоиммунным компонентом, что подтверждается статистически значимым повышением концентраций в СЖ ИЛ-17А, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4. Содержание ИЛ-17А было статистически значимо выше в 9,79 раз, по сравнению с контрольной группой ($185,2 \pm 18,7$ и $18,9 \pm 3,7$, соответственно; $p < 0,01$), ИЛ-8 было статистически значимо выше в 6,3 раза ($79,5 \pm 8,6$ и $12,6 \pm 4,2$, соответственно; $p < 0,01$), ИЛ-6 было статистически значимо выше в 8,58 раз ($82,4 \pm 7,7$ и $9,6 \pm 2,0$, соответственно; $p < 0,01$). В настоящем диссертационном исследовании было установлено, что содержание ИЛ-4 в СЖ у пациентов с неинфекционным увеитом было статистически значимо в 2,59 раза выше, чем в контрольной группе ($29,3 \pm 4,4$ и $11,3 \pm 3,1$, соответственно; $p < 0,01$), что 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. Полученные данные согласуются с результатами различных исследований, 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 (Дроздова Е.А. и соавт., 2007; Колеченкова И.В., 2014; Ядыкина Е.В., 2016; Еричев В.П. и соавт., 2017; Крахмалева Д.А. и соавт., 2017; Jawad S. et al., 2013).

При анализе результатов исследования были выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи между концентрациями цитокинов. Сильная корреляционная взаимосвязь ($r=0,75$, $p<0,05$) была выявлена между концентрациями ИЛ-17А и ИЛ-6. Средняя корреляционная взаимосвязь ($r=0,5$, $p<0,05$) была выявлена между концентрациями ИЛ-17А и ИЛ-8. Средняя корреляционная взаимосвязь ($r=0,45$, $p<0,05$) была выявлена между содержанием ИЛ-4 и ИЛ-6. 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.

На третьем этапе работы разрабатывалась патогенетически ориентированная технология комплексного лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.

Разработка патогенетически ориентированной технологии комплексного лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком

Технология включала применение противовоспалительной терапии, дополняя ее введением PRP, в регион гемолимфоциркуляции на стороне пораженного органа (проекция крылонёбной ямки), предлагаемая технология позволяет повысить эффективность лечения у пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком.

Схема противовоспалительной и симптоматической 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 через день; фуросемид внутривенно 2,0 № 5 через день; электрофорез с дексаметазоном № 7 ежедневно в область пораженного глаза. Применялись инстилляции: непафенак 0,1% 3 р/д 1 мес., дексаметазон 0,1% 3 р/д 1 мес., фенилэфрин гидрохлорид 5% + тропикамид 0,8% 2 р/д 10 дней, дорзоламид гидрохлорид 2 % 2 р/д при повышении ВГД, карбомер 0,25% гель 3 р/д 1 мес. Перорально использовались мелоксикам 15 мг по 1 таблетке 1 р/д 10 дней после еды, омега-3 (ингибитор Н⁺-К⁺-АТФ-азы) 20 мг по 1 таблетке 1 р/д 20 дней за 20 минут до еды.

Процесс приготовления PRP включал забор 9 мл периферической крови в пробирку «Plasmolifting™», затем проводилось центрифугирование крови (центрифуга «ЕВА 20» «Hettich», Германия) в течение 5 минут на скорости 3500 оборотов в минуту. В дальнейшем из пробирки забирали супернатант, содержащий PRP, после этого проводили определение содержания тромбоцитов с помощью автоматического счетчика клеток «ТС20» «Bio-Rad», США. Количество тромбоцитов составляло не < 1 млн. кл./мл. Введение PRP проводилось 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.

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.

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. 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. Осложнений, аллергических реакций во время и после проведения крылонебной инъекции выявлено не было.

Стимуляция регенеративных процессов происходит под воздействием биологически активных веществ, выделяемых α -гранулами активированных тромбоцитов. Факторы роста (IGF, PDGF, EGF, FGF, TGF, PDEGF, PLGF и др.) связываются с трансмембранными рецепторами в поврежденной ткани, вызывая каскад реакций: активацию эндогенного сигнального белка, экспрессию генов, ответственных за пролиферацию клеток, образование клеточных матриц и синтез коллагена, что приводит к активации клеточной дифференцировки и пролиферации и усиливает процессы регенерации в поврежденной ткани. Разработанная технология лечения является простым, безопасным и минимально инвазивным методом, позволяющим получить естественную концентрацию аутологических 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 СЖ по данным лабораторного анализа у пациентов основной группы и группы сравнения.

Анализ клинико-функциональных результатов лечения пациентов с неинфекционным увеитом, осложненным макулярным отеком, после лечения по разработанной технологии в сравнении со схемой противовоспалительной терапии

Клинико-функциональные исследования, лабораторный анализ СЖ проводились до начала лечения на 1 день и момент окончания терапии 10 день.

До начала лечения максимально скорректированная острота зрения (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 $0,55 \pm 0,05$. 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.

Динамика клинических показателей оценивалась ежедневно с помощью биомикроофтальмоскопии. В процессе проводимого лечения в обеих группах наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения активности воспалительного процесса и уменьшения макулярного отека, однако темпы стихания клинических проявлений у пациентов основной группы и группы сравнения были разными, более быстрое восстановление наблюдалось у пациентов основной группы.

По данным УЗИ в режиме В-сканирования у пациентов обеих групп до лечения наблюдались помутнения в стекловидном теле в большей степени средней эхогенности. У пациентов основной группы помутнения в стекловидном теле располагались преимущественно тотально, а у пациентов группы сравнения в основном наблюдались распространенные помутнения. Наиболее часто наблюдалась локализация помутнений в передне-средне-задних отделах у пациентов обеих групп (Таблица 1). 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.

Таблица 1 – Характеристика изменений по данным УЗИ у пациентов обеих групп до лечения (n=120)

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

С помощью ОКТ макулярной зоны оценивались количественные и качественные показатели. Согласно количественным данным ОКТ макулярной зоны в процессе проводимого лечения в основной группе наблюдалось уменьшение полной толщины сетчатки в 1,45 раза, уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки в 2,57 раза, уменьшение толщины наружных слоев сетчатки в 1,71 раза. В группе сравнения

наблюдалось уменьшение полной толщины сетчатки в 1,00 раза, уменьшение толщины наружных слоев сетчатки 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 зафиксировано в основной группе в 1,45 раза, на 31%; а в группе сравнения в 1,14 раза, на 12% (Таблица 2).

Таблица 2– Количественные показатели ОКТ у пациентов обеих групп в динамике (M±m)

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

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

Согласно качественным характеристикам ОКТ до лечения у пациентов основной группы наблюдался диффузный макулярный отек на 12 глазах (17%), а в группе сравнения на 8 глазах (16%); кистозный макулярный отек на 58 глазах (83%) в основной группе и на 42 глазах (84%) в группе сравнения. Наличие отслойки нейроэпителлия было зафиксировано в основной группе на 26 глазах (37%), а в группе сравнения на 20 глазах (40%), наличие отслойки пигментного эпителия отмечалось на 2 глазах (3%) в основной группе. Формирование эпилетинальной мембраны отмечалось в основной группе на 21 глазу (30%), а в группе сравнения на 10 глазах (20%). Гиперрефлективный очаг наблюдался в основной группе на 12 глазах (17%), а в группе сравнения на 8 глазах (16%). Нарушение эллипсоидной зоны фоторецепторов отмечалось в основной группе на 16

глазах (23%), а в группе сравнения на 15 глазах (30%); деструкция слоя пигментного эпителия сетчатки встречалась в основной группе на 31 глазу (44%), а в группе сравнения на 15 глазах (30%). Нарушение дифференцировки слоев наблюдалось в основной группе на 1 глазу (1%).

В динамике качественных показателей ОКТ макулы после лечения отмечалось уменьшение кистозных изменений и отслойки нейрорепителия сетчатки в большей степени в основной группе. Динамики нарушения эллипсоидной зоны фоторецепторов (отсутствие линии IS/OS), деструкции слоя пигментного эпителия сетчатки, уменьшения эпиретинальной мембраны, восстановления дифференцировки слоев не наблюдалось. В 8% случаев (4 глаза) в группе сравнения динамика по данным ОКТ отсутствовала, а у пациентов основной группы в 7% случаев (5 глаз) после лечения отмечалось полное восстановление фовеального профиля.

Метод КМ использовался для определения функционального состояния макулярной области с целью выявления скотом в центральном поле зрения, определения точки фиксации и ее стабильности. 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 (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели компьютерной микропериметрии в обеих группах (M±m)

Параметры МП	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 результате проведенного исследования у пациентов основной группы были выявлены статистически значимые прямые коррелятивные взаимосвязи: высокая корреляционная взаимосвязь была обнаружена между показателями полной толщины сетчатки и толщины сетчатки в фовеа до лечения ($r=0,72$, $p<0,05$); МКОЗ до и после лечения ($r=0,75$, $p<0,05$). Слабая корреляционная взаимосвязь была обнаружена между показателями: толщины сетчатки в фовеа и полного объема сетчатки до лечения ($r=0,47$, $p<0,05$); 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 ($r=0,37$, $p<0,05$); объема сетчатки в фовеа и толщины наружных слоев сетчатки до лечения ($r=0,36$, $p<0,05$). 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 ($r = -0,51$, $p < 0,05$).

У пациентов группы сравнения высокая корреляционная взаимосвязь была выявлена между показателями: МКОЗ до и после лечения ($r = 0,85$, $p < 0,05$). Средняя корреляционная взаимосвязь была выявлена между показателями: полной толщины сетчатки и толщины сетчатки в фовеа до лечения ($r = 0,56$, $p < 0,05$). Слабая корреляционная взаимосвязь была выявлена между показателями: объема сетчатки в фовеа и сниженного порога чувствительности сетчатки после 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 ($r = 0,42$, $p < 0,05$). 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 ($r = -0,48$, $p < 0,05$).

По данным корреляционного анализа можно констатировать, что установленные коррелятивные взаимосвязи между изучаемыми клиническими показателями свидетельствуют о сопряженности функциональных и морфологических изменений до и после лечения у пациентов исследуемых групп

Помимо анализа клинических данных в настоящем исследовании было проанализировано наличие осложнений и частота развития рецидивов увеита в течение 18 мес. после проведенного лечения. Среди осложнений в процессе проводимой терапии наблюдалась офтальмогипертензия: у пациентов основной группы на 1 глазу (1,4%), у пациентов группы сравнения на 1 глазу (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 (70 глаз) наблюдалась через 12 мес., а в группе сравнения (50 глаз) - через 6 мес. Частота развития рецидивов увеита наблюдалась через 4 мес. у пациентов группы сравнения на 12 глазах (24%), а в основной группе рецидив отсутствовал. Через 6 мес. рецидив увеита развивался в группе сравнения на 27 глазах (54%), а в основной группе на 25 глазах (36%). Через 12 мес. частота развития рецидива увеита встречалась на 11 глазах (22%) у пациентов группы сравнения, а в основной группе на 32 глазах (46%). Через 18 мес. отмечались рецидивы увеита у пациентов основной группы на 13 глазах (18%).

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 в 30% и в группе сравнения в 20%), гиперрефлективного

очага (в основной группе в 17% и в группе сравнения в 16%), а также нарушения эллипсоидной зоны фоторецепторов (в основной группе в 23% и в группе сравнения в 30%), деструкции пигментного эпителия сетчатки (в основной группе в 44% и в группе сравнения в 30%) и нарушения дифференцировки слоев (в основной группе в 1%).

В процессе анализа влияния разработанной технологии лечения на активность местного воспалительного процесса 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 (Таблица 4). Указанное находит свое подтверждение в работе Колеченковой И.В. (2014), согласно которой повышенный уровень про- и противовоспалительных цитокинов объясняется аутоиммунным характером воспаления.

Таблица 4 - Содержание изучаемых цитокинов в слезной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения (n=120), контрольная группа (n=20)

Группа/Показатель	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ИЛ-8 пг/мл	ИЛ-17А пг/мл
Контрольная группа (n=20)	11,3 ± 3,1	9,6 ± 2,0	12,6 ± 4,2	18,9 ± 3,7
До лечения (n=120) основная группа и группа сравнения	29,3±4,4	82,4±7,7 *	79,5±8,6 *	185,2±18,7 *
Группа сравнения после лечения (n=50)	27,1±4,2	88,6±10,6 *	74,8±14,7 *	162,7±23,1 *
Основная группа после лечения (n=70)	19,2±2,4	47,3±7,4 *,**,***	41,3±6,4 *,**,***	115,4±14,2 *,**,***

*- 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)

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 вызывает развития серьезных осложнений, сопровождается уменьшением активности локального воспалительного процесса, проявляющегося уменьшением уровня про- и противовоспалительных цитокинов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что неинфекционный увеит, осложненный макулярным отеком, чаще встречается у лиц молодого возраста (средний возраст 31,29±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 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 аутологичной 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 работ, опубликованных по теме диссертации, в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ Министерства образования и науки Российской Федерации

1. **Арбеньева Н.С.** Ретроспективный анализ структуры увеитов по данным Новосибирского филиала «МНТК «Микрохирургии глаза»» / Н.С. Арбеньева, Т.А. Чехова, В.И. Братко, А.Н. Трунов, В.В. Черных // **Практическая медицина**. - 2017. - Т. 2, № 9.- С. 25-28.
2. **Арбеньева Н.С.** Активность местного иммуновоспалительного процесса в патогенезе аутоиммунных увеитов / Н.С. Арбеньева, В.И. Братко, О.М. Горбенко, А.П. Шваюк, О.О. Обухова, В.В. Черных, А.Н. Трунов // **Аллергология и иммунология**. - 2017. - Т.18, № 2. - С. 97-99.
3. **Арбеньева Н.С.** Влияние комплексного лечения пациентов с неинфекционным увеитом, сопровождающимся макулярным отеком, на содержание цитокинов в слезной жидкости / Н.С. Арбеньева, В.И. Братко, О.В. Повещенко, А.Н. Трунов, В.В. Черных // **Саратовский научно-медицинский журнал**. - 2019. - Т. 15, № 2. – С. 418-422.
4. **Арбеньева Н.С.** Результаты применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в составе комплексной схемы лечения увеита, ассоциированного с системными заболеваниями, сопровождающегося макулярным отеком / Н.С. Арбеньева, В.И. Братко, А.Н. Трунов, Г.В. Братко, В.В. Черных, О.В. Повещенко // **Офтальмохирургия**. - 2020.– № 2.- С.20-25.

Прочие публикации

1. **Арбеньева Н.С.** Первый опыт применения тромбоцитарной аутоплазмы у пациентов с эндогенными увеитами, сопровождающимися макулярным отеком / Н.С. Арбеньева, Т.А. Чехова, В.И. Братко, А.Н. Трунов, В.В. Черных // **Современные технологии в офтальмологии**. - 2017. - № 1. – С. 22-24.
2. **Арбеньева Н.С.** Применение тромбоцитарной аутоплазмы в комплексном лечении увеитов с макулярным отеком / Н.С. Арбеньева, Т.А.Чехова, В.И. Братко, А.Н. Трунов, В.В. Черных // **Современные технологии в офтальмологии**. - **2017**. - № 3. – С. 25-28.

3. **Арбеньева Н.С.** Оценка эффективности комплексного лечения неинфекционных увеитов, сопровождающихся макулярным отеком / Н.С. Арбеньева, Т.А.Чехова, В.И. Братко, А.Н. Трунов, В.В. Черных // *Современные технологии в офтальмологии*. - 2018. - № 4. – С. 199-203.
4. **Арбеньева Н.С.** Результаты применения тромбоцитарной аутоплазмы в комплексном лечении аутоиммунного увеита, сопровождающегося макулярным отеком / Н.С. Арбеньева, Т.А.Чехова, В.И. Братко, О.О. Обухова, О.М. Горбенко, А.П. Шваюк, О.В. Повещенко, А.Н. Трунов, В.В. Черных // материалы XIII международной научно-практической конференции «Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям». - Новосибирск. - 2018. – С. 8-10.
5. **Арбеньева Н.С.** Динамика макулярного отека у пациентов с неинфекционным увеитом на фоне комплексного лечения с применением тромбоцитарной аутоплазмы / Н.С. Арбеньева, В.И. Братко, А.Н. Трунов, В.В. Черных // *Современные технологии в офтальмологии*. - 2019. - № 3. - С.14-17.
6. **Арбеньева Н.С.** Комплексное лечение неинфекционного увеита, сопровождающегося макулярным отеком, с применением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами / Н.С. Арбеньева, В.И. Братко, А.Н. Трунов, Г.В. Братко, В.В. Черных // *Журнал «Acta Biomedica Scientifica»*. - 2019. – Т.4, № 4. - С. 83-90.
7. **Арбеньева Н.С.** Влияние комплексного лечения с использованием тромбоцитарной аутоплазмы на клинико-лабораторные показатели пациентов с эндогенным увеитом и макулярным отеком / Н.С. Арбеньева, Т.А. Чехова, В.И. Братко, О.О. Обухова, О.М. Горбенко, А.П. Шваюк, О.В. Повещенко, А.Н. Трунов, В.В. Черных // **Сибирский научный медицинский журнал**. - 2019. – Т. 39, № 5. – С.110–118.
8. **Арбеньева Н.С.** Эффективность использования аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в составе комплексной терапии увеита, ассоциированного с системными заболеваниями, сопровождающимися макулярным отеком / Н.С. Арбеньева, В.И. Братко, В.В. Черных // *Современные технологии в офтальмологии*. – 2020. - № 4. - С. 197-198.

Патенты по теме диссертации

Патент № 2635083, опубл. 08.11.2017, Бюл. № 31, Способ комплексного лечения эндогенного увеита, сопровождающегося макулярным отеком. Заявка № 2016148163 пр. от 08.12.2016, Авторы: Братко В.И., Чехова Т.А., Кулаков А.В., Арбеньева Н.С., Черных В.В., Трунов А.Н.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилоартрит
ВГД – внутриглазное давление
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
КМ – компьютерная микропериметрия
МКОЗ – максимально корригированная острота зрения
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОКТ – оптическая когерентная томография
Пг/мл – пикограмм в 1 мл
СЖ – слезная жидкость
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
CMV – цитомегаловирус
EBV – вирус Эпштейна-Барр
EGF – эпидермальный фактор роста
FGF – фактор роста фибробластов
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HSV-1,2 – вирус простого герпеса 1, 2 типов
HZV – вирус опоясывающего герпеса
IGF – инсулиноподобный фактор роста
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

Биографические данные

Арбеньева Наталья Сергеевна в 2000 году окончила Новосибирскую государственную медицинскую академию по специальности «Лечебное дело». После окончания интернатуры с 2000 по 2001 гг. работала врачом-офтальмологом в МУЗ ГП №5, в ГУ НИИПК им. акад. Е.Н.Мешалкина МЗ РФ, с 2002 по 2007 гг. врачом офтальмологом в офтальмологическом отделении ОГУЗ ГНОКБ. В 2007 году была принята на должность врача-офтальмолога в Новосибирский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» в 8 офтальмологическое отделение.

Является автором 22 научных публикаций и 2 патентов на изобретение, из них теме диссертации опубликованы 12 печатных работ, из которых 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/доктора наук. Основные положения диссертации защищены одним патентом РФ на изобретение.