

ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРЫ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОМОЩИ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ

Мирзаева А.М.

Андижанский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Воспалительные заболевания оболочек глазного яблока этиологически подразделяются на инфекционные и неинфекционные. В настоящее время известны лишь некоторые составные элементы механизма, приводящего к развитию внутриглазного воспаления. Достоверно установлено, что в патогенезе неинфекционных увеитов.

Ведущее место занимают аутоиммунные механизмы, в реализации которых участвует большое количество факторов: антигены тканей глаза, токсины и неспецифические агенты, перекрестно-реагирующие антигены, свободные радикалы, оксид азота, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 1, хемокины, молекулы адгезии, Тi В-лимфоциты.

Ключевые слова: увеиты, ретиноваскулиты, иммуносупрессивная терапия.

РЕВМАТИК УВЕИТЛАРНИ ХАВФ ОМИЛЛАРИ ВА УНИ БАРТАРАФ ҚИЛИШ УСУЛЛАРИ, ДАВОЛАШДА ИММУНОДЕПРЕССАНТЛАРДАН ФОЙДАЛАНИШ АФЗАЛИКЛАРИ

Мирзаева А.М.

Андижон давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Кўз олмаси мембраналарининг яллиғланиш касалликлари этиологик жиҳатдан юқумли ва юқумли бўлмаганларга бўлинади. Ҳозирги вақтда кўз ичи яллиғланишининг ривожланишига олиб келадиган механизмнинг фақат баъзи таркибий элементлари маълум. Юқумли бўлмаган увеитнинг патогенезида ишончли тарзда аниқланган.

Аутоиммун механизмлар бунда етакчи рол ўйнайди, уларни амалга оширишда кўплаб омиллар иштирок этади: кўз тўқималарининг антигенлари, токсинлар ва неспецифик моддалар, ўзаро таъсир қилувчи антигенлар, эркин радикаллар, азот оксиди, яллиғланишга қарши ситокинлар (α ўсимта некрози фактори (ТНФ- α), интерлейкинлар). (ИЛ) 1, хемокинлар, адгезия молекулалари, Тi Б лимфоцитлари.

Калит сўзлар: увеит, ретиноваскулитлар, иммуносупрессив даво.

RISK FACTORS, PREVENTIVE MEASURES AND TREATMENT EFFECTIVENESS BY IMMUNO-DEPRESSANTS

Mirzaeva A.M.

Andijan State Medical Institute.

✓ Resume,

Inflammatory diseases of the membranes of the eyeball are etiologically divided into infectious and non-infectious. Currently, only some of the constituent elements of the mechanism leading to the development of intraocular inflammation are known. It is reliably established that in the pathogenesis of non-infectious uveitis.

Autoimmune mechanisms play a leading role in the implementation of which a large number of factors are involved: eye tissue antigens, toxins and nonspecific agents, cross-reacting antigens, free radicals, nitric oxide, pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins (IL) 1, chemokines, adhesion molecules, T_H B lymphocytes.

Key words: uveitis, retinovasculitis, immunosuppressive therapy.

Актуальность

Увеит при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) относится к одной из наиболее сложных проблем детской офтальмологии. Частота увеита при ЮИА варьирует от 6 до 18%, а по данным ряда авторов достигает 30%. В структуре увеитов детского возраста доля увеита при ЮИА составляет 75% [6]. Увеит имеет тяжелое течение с развитием осложнений, которые составляют до 40% случаев и могут привести к снижению остроты зрения и к слепоте при отсутствии своевременного лечения [1-3].

Наиболее дискуссионными остаются вопросы о причинах развития воспалительного процесса в сосу-

дистой оболочке глаза при ЮИА. В разрозненных публикациях по изучению увеита при ЮИА в разных странах мира приводятся сведения о тех или иных факторах риска развития увеита. Среди факторов риска особую роль отводят самому артриту, его субтипам, времени дебюта артрита, серопозитивности по антинуклеарному фактору, однако единого мнения на сегодняшний день не существует. [4,6].

По современной классификации ревматические заболевания (РЗ) относятся к континууму иммуновоспалительных болезней человека, в патогенезе которых ключевую роль играют аутоиммунитет и аутовоспаление, связанные с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней



среды дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа [1, 2]. Наиболее яркими примерами РЗ являются ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), антифосфо-липидный синдром (АФС), системные васкулиты (СВ), идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит - ДМ, полимиозит - ПМ).

Увеит при ревматических заболеваниях - одна из наиболее распространенных форм эндогенных увеитов, составляющая около 25 % в структуре всех внутриглазных воспалений [1,4,5].

В классификации, используемой в мире, увеиты при ревматических заболеваниях (РЗ) включены в группу увеитов при системных и синдромных заболеваниях [2,6]. Большую часть воспалений сосудистой оболочки глаза при системных заболеваниях составляют увеиты, ассоциированные с серонегативными спондилоартропатиями (СпА) и антигеном HLA-B27. В структуре детских увеитов, увеиты при системных заболеваниях занимают 37 %, при этом около 20 % из них ассоциированы с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА), 1 % - с болезнью Рейтера [3,4]. По результатам исследований, проведенных в разных странах мира, за последние десятилетия отмечается увеличение частоты встречаемости увеитов при системных заболеваниях, что связывают с изменением общей иммунологической реактивности населения, а также с усовершенствованием диагностики аутоиммунных заболеваний [6].

Тяжесть патологии глаза при РЗ обусловлена поражением всех отделов увеального тракта, распространением воспаления на ткань и сосуды сетчатки и зрительного нерва. Особое значение в снижении зрительных функций и слепоте при увеитах системной этиологии имеет их рецидивирующее течение и развитие осложнений в молодом возрасте. По данным офтальмологов разных стран, слепота и слабо-видение в результате увеита составляют от 10 до 35 % среди всех заболеваний глаза [1,2]. Наиболее частой причиной значительного снижения зрения является панувеит (40 %) и задний увеит (43 %), далее следует острый передний увеит. Непосредственной причиной слабости зрения являются катаракта и кистозный макулярный отек (КМО), которые в сумме составляют 74 %. В детском возрасте частота слабости зрения и слепоты от увеита колеблется от 7 до 31 % [3,6].

Консультация окулиста с проведением биомикроскопии сосудистой оболочки глаза, определением внутриглазного давления и др. Лабораторные исследования неспецифичны. Чаще обнаруживают признаки основного заболевания (наиболее информативны лабораторные показатели при системных заболеваниях соединительной ткани).

Консультация ревматолога для исключения системного ревматического заболевания [5]. Обследование ревматолога позволит выявить наличие воспаления и болезненности в периферических суставах и/или позвоночнике; определит объем движения, скованности в них. Клиническое обследование пациента позволит рекомендовать наиболее оптимальный объем лабораторных, инструментальных методов исследования (МРТ, рентгенография и другие). Лабораторные методы исследования характерны для увеита лабораторных анализов нет, однако проведение исследований позволит выявить заболевания на фоне кото-

рых развился увеит. Общий анализ крови: характерные признаки воспаления.

Цель исследования. Изучить факторы риска развития увеита, оценить эффективность и безопасность применения иммуносупрессивных препаратов в лечении тяжелых форм неинфекционных увеитов и ретиноваскулитов.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 107 пациентов с тяжелым течением неинфекционных увеитов и васкулитов сетчатки, в возрасте от 9 до 54 лет: 62 мужчины, 45 женщин, в том числе 19 детей.

Результат и обсуждения

Увеит встречается при различных ревматических заболеваниях, с большей частотой при спондилоартритах; тяжесть течения и активность общего заболевания не коррелирует с развитием увеита.

Терапия метотрексатом применялась у 27 больных: при хроническом течении переднего увеита при ЮРА (12 больных), при хроническом аутоиммунном увеите, часто рецидивирующем двустороннем увеите при спондилоартритах и симпатической офтальмии. Воспаление купировано у 14 (51,8%) больных, в остальных случаях в сроки от 1,5 до 2 х месяцев от начала лечения к терапии добавлен преднизолон (10 15мг/сутки). Низкие дозы метотрексата в сочетании с преднизолоном получали 52 пациента с острым увеитом, при этом у 10 из них была предварительно проведена пульстерапия метилпреднизолоном (курсовая доза 3000мг), у остальных метотрексат назначали совместно с преднизолоном с дозы 0,5мг/кг массы с учетом отсроченного действия метотрексата (1,5 2 месяца). Дозу преднизолона постепенно снижали по описанной ранее схеме до поддерживающей (7,5 15мг/сутки). Купирование воспаления к концу 8 й недели лечения отмечено у 37 из 52 больных (71,1%). При неэффективности метотрексата больным подбирались другие иммуносупрессивные препараты - циклофосфан, азатиоприн, циклоспорин

Продолжительность лечения метотрексатом в сочетании с преднизолоном составила от 8 месяцев до 3 х лет. У двух больных, самостоятельно прекративших прием препарата, через 1 1,5 месяца развилось обострение увеита, имеющее более тяжелое течение и потребовавшее назначения пульстерапии ГК (1) и перехода на циклоспорин А. Наиболее эффективным прием метотрексата оказался у больных увеитом, ассоциированным с ЮРА, а также другими ревматическими увеитами.

Иммуносупрессивная терапия широко применяется в ревматологии в лечении тяжелых аутоиммунных заболеваний. В связи с чем многие больные увеитом, ассоциированным с системными заболеваниями, получают иммуномодулирующие препараты по назначению ревматолога. Однако порядка 40% неинфекционных увеитов и ретиноваскулитов относятся к идиопатическим воспалительным процессам глаз, при которых углубленное обследование пациента не выявляет каких либо системных заболеваний. В этой ситуации назначение серьезной иммуносупрессивной терапии, способной предотвратить слепоту, должно производиться офтальмологом, что требует от него

глубоких знаний о показаниях и противопоказаниях к назначению этих препаратов, их взаимодействию.

За последние годы изменились представления о наименьшей терапевтической дозе метотрексата, получены данные об увеличении терапевтической эффективности и снижении побочных эффектов при комбинации низкой дозы метотрексата и преднизолона.

При назначении в малых дозах (от 5 до 25 мг в неделю) метотрексат оказывает не антипролиферативный, а противовоспалительный эффект. Механизм его действия заключается в переключении синтеза цитокинов с Th-1 типа на Th-2 тип иммунного ответа, стимулировании дифференцировки моноцитов и экспрессии Fas-антигена, что ассоциируется с усилением высвобождения противовоспалительных цитокинов.

Учитывая отсроченное действие метотрексата, при лечении острого увеита необходима комбинированная терапия с глюкокортикоидами. Первоначально, как правило, назначается преднизолон, при снижении его дозы к лечению добавляется метотрексат.

Монотерапия метотрексатом по результатам проведенного нами исследования была эффективна только для предотвращения рецидивов увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у 51,8%.

В то же время комбинированная терапия преднизолоном и метотрексатом эффективна у 71,1%, что согласуется с результатами зарубежных авторов. Большая часть увеитов с преимущественным поражением заднего отдела, а также с ретиноваскулитами была слабо чувствительна к метотрексату и другим антиметаболитам. В этой группе больных наиболее эффективным оказалось назначение циклоспорина А и его сочетания с преднизолоном. Известно, что циклоспорин А успешно применяется в лечении эндогенных увеитов с 1980-х годов, однако исследования по подбору дозы и сочетанию с другими противовоспалительными препаратами продолжается до настоящего времени. Основным механизмом действия циклоспорина обусловлен ингибированием кальцийзависимых Т-клеточных рецепторов, передающих сигнал активации внутрь клетки. Это приводит к подавлению продукции ИЛ-2 и интерферона γ , снижению продукции антител и снижению активности цитотоксических клеток эффекторов. Назначение низких концентраций циклоспорина А (до 5,0 мг/кг/сутки) не вызывает серьезных побочных эффектов.

Его концентрация в крови не превышает 100 нг/мл, поэтому при лечении эндогенных увеитов малыми дозами в настоящее время не требуется мониторинг его содержания в крови. Однако в мире до настоящего времени препарат применяется у ограниченного количества пациентов в связи с экономической недоступностью. Проведенное нами исследование показало, что наиболее эффективным и безопасным является сочетание низких доз циклоспорина А и преднизолона.

Выводы

Своевременное назначение иммуносупрессивных препаратов является методом выбора в лечении тяжелых увеитов и ретиноваскулитов неинфекционной этиологии и позволяет уменьшить риск развития тяжелых осложнений и сохранить зрение.

Метотрексат является эффективным и безопасным препаратом при приеме низких терапевтических доз в лечении увеитов, преимущественно ревматической этиологии.

Циклоспорин А эффективен в лечении тяжелых неинфекционных увеитов. В дозе, не превышающей 5 мг/кг в сутки, хорошо переносится больными.

Комбинация иммуносупрессивных препаратов с преднизолоном позволяет добиться более раннего купирования процесса и снизить количество осложнений и побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Тер арх 2010; 5: 5-9.
2. Быковская Г.Н. Значение иммунологических факторов в патогенезе двусторонних и односторонних увеитов: /автореф. дис. . канд. мед. наук / Г.Н. Быковская. М., 2000; 27.
3. Гусева М.Р. Клинико-эпидемиологические особенности увеитов у детей //Вестник офтальмологии. 2004; 120(1): 15-19.
4. Ермакова Н.А. Классификация и клиническая оценка увеитов // Клиническая офтальмология. 2003; 3(4): 146-149.
5. Зайцева Н.С. Исходы увеитов при системных и синдромных заболеваниях и их связь с иммунологическим статусом больного / Н.С. Зайцева, И.А. Кацнельсон, А.Г. Рысаева и др. // Офтальмологический журнал. 1982; 2: 494-499.
6. Ceballos E.M. Outcome of Baerveldt glaucoma drainage implants for the treatment of uveitic glaucoma / E.M. Ceballos, R.K. Parrish, J.C. Schiffman // Ophthalmology. 2002; 109: 2256-2260.

Поступила 09.09. 2019