

Forma patvirtinta
Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro
2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr.159
(Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro
2011 m. birželio 17 d. įsakymo
Nr. V-617 redakcija)

UAB AbbVie
(juridinio asmens pavadinimas)

I.k. 302679058, Ukmergės g. 120, LT-08105 Vilnius, tel. +370 5 2053929
(juridinio asmens kodas, buveinė, tel./faks., el. paštas)

Sveikatos apsaugos ministerijai
(adresatas)

**PARAIŠKA ĮRAŠYTI LIGĄ Į LIGŲ IR KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ
JOMS GYDYTI SĄRAŠĄ (A SĄRAŠĄ)**

2016-10-25 7 Nr. 12
(data)

Vilnius
(sudarymo vieta)

Prašome įrašyti ligą *Uveitas* (TLK-10 AM kodas H20, H30, H44.1) į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą.

PareiškėjasUAB AbbVie.....
adresas.....Ukmergės g. 120, LT-08105 Vilnius.....
telefonai, faksas +370 5 2053929.....
el. paštasliudas.krisiukenas@abbvie.com.....

1. Ligos pavadinimas (nurodyti ligos kodą)

Uveitas (TLK-10 AM kodai H20, H30, H44.1)

- Priekinis uveitas (iritas, ciklitas, iridociklitas) (H20)
- Vidurinis uveitas (užpakalinis ciklitas, pars planitas) (H30.2)
- Užpakalinis uveitas (gyslainės ir tinklainės uždegimas) (H30.0-1, H30.8)
- Panuveitas (H44.1)

2. Indikacijos (siūlomi apribojimai, nurodant ligos aktyvumo laipsnį ir t. t.)

Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus vidurinis, užpakalinis ar panuveitas.

3. Siūlomas išlaidų ligai gydyti kompensavimo procentas

100 proc.

4. Ligos kompensavimo įtaka mirtingumui (pažymėti kryželiu):

- vaistinio preparato vartojimas yra vienintelė galimybė išvengti mirties;
- vaistinio preparato vartojimas nutolina letalinę baigtį, kuri dėl ligos neišvengiama;
- vaistinio preparato vartojimas padeda išvengti situacijų, kurios gali kilti dėl šios ligos ir padidinti letalinės baigties tikimybę;
- vaistinio preparato vartojimas neturi įtakos mirtingumui.

5. Kompensavimo įtaka neįgalumui:

- gydant ligą vaistiniais preparatais bus išvengta neįgalumo;
- vaistinio preparato vartojimas ženkliai sumažina neįgalumo tikimybę;
- vaistinio preparato vartojimas pagerina neįgalųjų gyvenimo kokybę.

6. Kompensavimo įtaka laikinajam nedarbingumui:

- objektyviais duomenimis ir skaičiavimais įrodyta, kad vaistinių preparatų vartojimas laikinajam nedarbingumui turi teigiamos įtakos;
- objektyviais duomenimis ir skaičiavimais neįmanoma patvirtinti teigiamo pajamų ir išlaidų balanso (pvz., dėl informacijos stokos);
- neturi įtakos nedarbingumui arba pajamų ir išlaidų balansas neigiamas.

7. Įtaka tiesioginėms gydymo (stacionare, reabilitacijos įstaigoje, tyrimų, kitais vaistiniais preparatais ir t. t.) išlaidoms:

- ambulatorinis vaistinio preparato vartojimas mažina tiesiogines gydymo išlaidas ir atitinka valstybės galimybes;
- ambulatorinis vaistinio preparato vartojimas mažina tiesiogines gydymo išlaidas, bet neatitinka valstybės galimybių;
- ambulatorinis vaistinio preparato vartojimas nesumažina tiesioginių gydymo išlaidų.

8. Kompensavimo įtaka paciento finansinėms galimybėms (finansinė našta):

- gyventojų perkamoji galia negali užtikrinti pigiausio būtinojo gydymo;
- gyventojų perkamoji galia negali užtikrinti vidutinio brangumo gydymo;
- gyventojų perkamoji galia negali užtikrinti brangiausio gydymo.

9. Kompensavimo įtaka vaikų ir senyvo amžiaus žmonių būtinųjų poreikių tenkinimui:

- didžiąją sergančiųjų šia liga dalį sudaro asmenys iki 18 metų;
- didžiąją sergančiųjų šia liga dalį sudaro asmenys, vyresni kaip 60 metų;
- didžiąją sergančiųjų šia liga dalį sudaro darbingo amžiaus žmonės arba liga visose amžiaus grupėse paplitusi tolygiai.

10. Ligos kompensavimas kitose šalyse:

Šalis	Kompensavimas +/-	Indikacijos	Kompensavimo procentas
Airija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Austrija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Belgija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Bulgarija	Nėra informacijos		
Čekija	Nėra informacijos		
Danija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Didžioji Britanija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Estija	Nėra informacijos		
Graikija	Nėra informacijos		
Ispanija	Nėra informacijos		
Italija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Kipras	Nėra informacijos		
Latvija	Nėra informacijos		
Lenkija	Nėra informacijos		
Lietuva	Nėra informacijos		
Liuksemburgas	Nėra informacijos		
Malta	Nėra informacijos		
Olandija	Nėra informacijos		
Portugalija	Nėra informacijos		
Prancūzija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Rumunija	Nėra informacijos		
Slovakija	Nėra informacijos		
Slovėnija	Nėra informacijos		
Suomija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Švedija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Vengrija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Vokietija	+	Aktyvus vidutinio sunkumo ar sunkus uveitas	100 proc.
Kitos šalys			

11. Vaistiniai preparatai, kuriuos siūloma kompensuoti ligos ambulatorinio gydymo metu (dėl kiekvieno vaistinio preparato vadovaujantis sveikatos apsaugos ministro patvirtintu Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti, Kompensuojamųjų vaistinių preparatų ir Kompensuojamųjų medicinos pagalbos priemonių sąrašų keitimo tvarkos aprašu pateikiama atskira paraiška). *Adalimumabas*. Paraiška šiuo metu yra pateikta.

Pastaba. Būtina pateikti 4–9 punktuose pažymėtus teiginius patvirtinančią medžiagą.

Patvirtinu, kad pateikti visi dokumentai, nurodyti šioje paraiškoje. Dokumentai ir informacija teisingi. Sutinku, kad, pateikus klaidingą informaciją, paraiška nebus svarstoma, o liga bus neįrašyta arba išbraukta iš Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašo.

.....
(pareigos)

.....
(parašas)

.....
(vardas, pavardė)

Apibrėžimas ir klasifikacija

Uveitas yra heterogeninė uždegiminių akių ligų grupė, kuri akyje gali pažeisti nemažai sričių. Tai aklumu grėšiantis akies obuolio kraujagyslinio dangalo uždegimas. Akies obuolio kraujagyslinis dangalas susideda iš trijų dalių: rainelės, krumplyno ir gyslainės. Uždegiminiai procesai, susiję su gyslaine, taip pat gali turėti įtakos gretimų audinių būklei, įskaitant tinklainę, regos nervą ir stiklakūnį (1 paveikslas).

Uždegimo etiologija gali būti labai įvairi: gali išsivystyti dėl infekcijos, autoimuninės ligos, kaip onkologinio susirgimo maskuojantis sindromas arba kaip vaistų, operacijos ar traumos pasekmė. Dažnai priežastis yra nežinoma (idiopatinė). Uveitas paprastai klasifikuojamas kaip infekcinės kilmės (kai infekcinė priežastis nustatoma) arba neinfekcinis (įskaitant idiopatinį uveitą). Neinfekciniai uveitai sudaro per 80 procentų visų uveitų.

Uveito klasifikacija pagal lokalizaciją (1 paveikslas ir 1 lentelė):

I. Priekinis uveitas

Rainelės uždegimas – iritas,

Krumplyno uždegimas – ciklitas,

Rainelės ir krumplyno uždegimas – iridociklitas.

II. Vidurinis uveitas

Tai lėtinis ciklitas, kuomet pažeidžiama užpakalinė plokščioji krumplyno dalis – pars planitas.

III. Užpakalinis uveitas

Tinklainės uždegimas – retinitas,

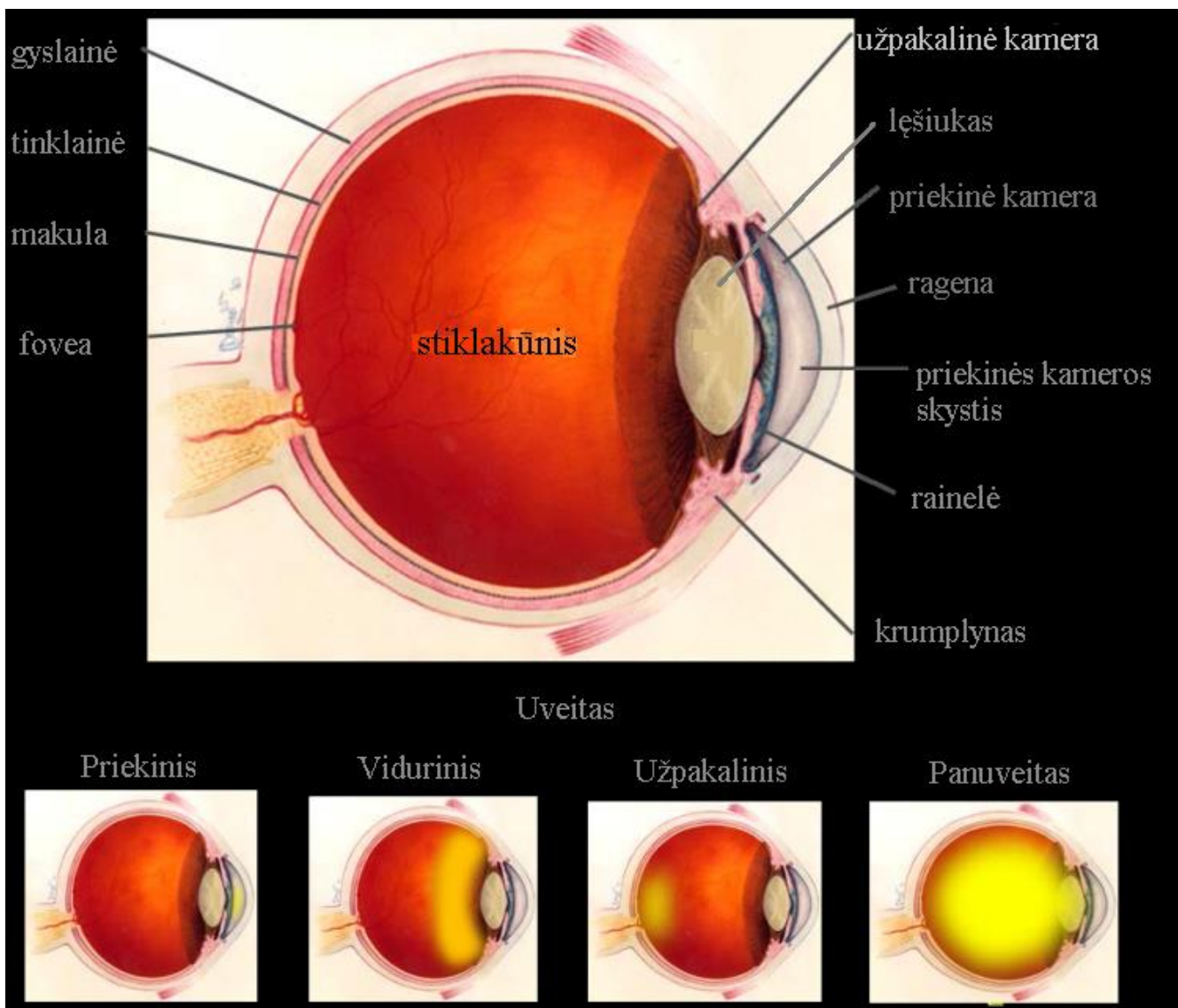
Gyslainės uždegimas – chorioiditas,

Gyslainės ir tinklainės uždegimas – chorioretinitas.

IV. Panuveitas

Viso uvealinio trakto uždegimas.

1 paveikslas. Akies obuolio kraujagyslinio dangalo sudėtis



Šiuo metu uveito klasifikacija išlieka pakankamai komplikauta, taip pat yra mažai standartizuotas ligos klasifikavimas pagal klinikinius požymius, uždegimo sunkumo laipsnius, atitinkamai skirtingos yra ir klinikiniuose tyrimuose naudojamos vertinamosios baigtys.

Suvienodinti klasifikaciją buvo pavesta Uveito nomenklatūros standartizavimo darbo grupei (Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN)), kuri pateikė metodiką anatomicinei uveito klasifikacijai. Šios standartizacijos tikslas yra padaryti palyginamus klinikinių tyrimų rezultatus ir padėti tiksliau modeliuoti ligos progresavimą ir diagnostiką. 1-oje lentelėje yra pateikiama SUN darbo grupės uveito klasifikacija pagal pirminio uždegimo lokalizaciją.

1 lentelė. SUN darbo grupės anatomicinė uveito klasifikacija

Tipas	Uždegimo vieta	Alternatyvus pavadinimas
Priekinis uveitas	Priekinė kamera	Iritas
		Iridociklitas
		Priekinis ciklitas
Vidurinis uveitas	Stiklakūnis	Pars planitis
		Užpakalinis ciklitas
		Hyalitas
Užpakalinis uveitas	Tinklainė arba gyslainė	Židininis, daugiažidininis ar difuzinis chorioiditas
		Chorioretinitas
		Retinochorioiditas
		Retinitas
Panuveitas	Priekinė kamera, stiklakūnis ir tinklainė ar gyslainė	Neuroretinitas

Dažniausia uveito forma – priekinis uveitas (apie 50 proc.), kuriam būdingas uždegimas priekinėje akies dalyje apimančioje krumplyno *pars plicata*, retroiridinį tarpą, rainelę ir priekinę kamerą. Priekinio uveito anatomicinė diagnozė yra nustatoma pirmiausia paneigiant užpakalinio segmento uždegimo (vidurinio ar užpakalinio uveito) išplitimą į akies priekinę dalį. Tam būtina užpakalinio segmento apžiūra plačiu vizyviu. Priekinio uveito klinikinių požymių intensyvumo diapazonas yra nuo simptomų nebuvimo kai uždegimas lėtinis (pvz., juvenilinis idiopatinis artritas), iki labai ryškių simptomų esant ūminiam su HLA–B27 susijusiam uveitui. Liga paprastai pažeidžia tik vieną akį ir labiausiai paplitusi tarp jaunų ir vidutinio amžiaus žmonių.

Užpakalinis uveitas (20 proc.) pažeidžia užpakalinę kraujagyslinio dangalo sritį – gyslaine. Jei liga apima ir greta esančią tinklainę – tai chorioretinitas. Chorioiditas dažniausiai išsivysto esant sisteminei infekcijai arba sergant autoimunine liga.

Vidurinis uveitas (pars planitis, krumplyno plokščiosios dalies, sudaro iki 30 proc. atvejų) – uždegimas tarp rainelės ir gyslainės.

Uveito nomenklatūros standartizavimo darbo grupė taip pat parengė ir trijų pagrindinių ligos charakteristikų – pradžios, trukmės ir eigos aprašymus (2 lentelė) bei uveito aktyvumo vertinimo schemas (3–6 lentelės).

2 lentelė. Uveito trukmės, pradžios ir eigos aprašymai pagal SUN rekomendacijas

Požymis	Aprašymas	Komentariai
Pradžia	Ūminė	Staigi pradžia
	Užmaskuota	Lėta, neaiški pradžia
Trukmė	Ribota	Sergama iki 3 mėnesių
	Persistuojanti	Sergama ilgiau nei 3 mėnesiai
Eiga	Ūmus	Ligos pradžia staigi, liga praeina gydant
	Pasikartojantis	Pasikartojantys ligos epizodai, tarp kurių yra daugiau negu 3 mėnesių tarpai, kai netaikant jokio gydymo nėra ligos simptomų

	Lētinis	Persistuojantis uveitas su atkryčiais nutraukus gydymą per mažiau negu 3 mėnesius
--	---------	---

3 lentelė. Akies priekinės kameros skysčio ląstelinės reakcijos įvertinimas pagal SUN

Laipsnis	Ląstelės lauke*
0	Nėra ląstelių
0,5+	1-5
1+	6-10
2+	11-20
3+	20-50
4+	>50
*Šviesos spindulys 1x1 mm	

4 lentelė. Akies priekinės kameros skysčio drumstumo įvertinimas pagal SUN

Laipsnis	Apibūdinimas
0	Nėra
1+	Vos matomas
2+	Vidutinis (rainelės ir lęšiuko detalės gerai matomos)
3+	Ryškus (rainelės ir lęšiuko detalės pro rūką)
4+	Intensyvus (fibrinas)

5 lentelė. Stiklakūnio ląstelinės reakcijos įvertinimas pagal SUN

Laipsnis	Stiklakūnio ląstelės
0	Nėra ląstelių
0,5+	1-10
1+	11-20
2+	21-30
3+	31-100
4+	>100

6 lentelė. Stiklakūnio drumstumo įvertinimas pagal SUN

Laipsnis	Apibūdinimas
0	Nėra
1+	Uždegimo žymės (lengvai migloti regos nervo disko kraštai, nematomas nervinių skaidulų sluoksnio refleksas)
2+	Neryškus regos nervo diskas ir kraujagyslės
3+	Regos nervas diskas matomas, tačiau kraštas neįvertinamas
4+	Regos nervo diskas neapžiūrimas

Etiologija

Dažniausios priekinio uveito priežastys yra imuninės – sąsaja su HLA–B27, juvenilinis idiopatinis artritas, Fuchso sindromas, sarkoidozė, Behceto liga; retesnės infekcinės – herpes ar citomegalo virusai, tuberkuliozė, sifilis.

Tiksli vidurinio uveito priežastis nėra išaiškinta (>70 proc. idiopatinis). Vidurinis uveitas yra uveito kategorija pagal anatominę klasifikavimo sistemą, kuri gali apimti įvairios etiologijos ir klinikinių apraiškų ligos formas. Ligos sąryšis su tokiais susirgimais kaip išsėtinė sklerozė, sarkoidozė arba uždegiminės žarnyno ligos rodo, kad daliai pacientų ligos pobūdis yra autoimuninis. Šeiminiai uveito atvejai iškėlė hipotezę, kad liga gali būti susijusi su žmogaus leukocitų antigenų (HLA) sistema ir ji yra tyrinėjama. Ligą provokuoja periferinės tinklainės perivaskulitas ir kraujagyslių okliuzija, atsiranda stiklakūnyje ląstelės ir jų agregatai („sniego gniūžtės“), eksudatai („sniego pusnys“). Antigeninio stimulo etiologija nėra aiški ir gali būti arba stiklakūnio, arba perivaskulinio pobūdžio.

1963 m. Kimura ir Hogan pirmieji nustatė, kad keli vienos šeimos nariai serga lėtiniu ciklitu. Nuo to laiko, ištirta ir aprašyta daug vidurinio uveito atvejų šeimose. Keletas tyrimų rodo, kad HLA–DR2 audinių suderinamumo komplekso genas yra susijęs su viduriniu uveitu, kai kuriais atvejais tai rodo imunogenetinį polinkį į ligą. Raja tirdamas 53 pars planitis sergančius pacientus nustatė sąsają su HLA–DR15, iš HLA–DR2 potipio. Be to, buvo padaryta išvada, kad sąsaja buvo stipresnė pacientams, sergantiems tiek pars planitis, tiek ir išsėtine skleroze. Tai patvirtina ankstesnius tyrimus, rodančius panašų sąryšį. Taip pat yra pastebėta sąsajų su HLA–A28, HLA–B8 ir HLA–B51. Akivaizdu, kad genetika vaidina tam tikrą vaidmenį vidurinio uveito patofiziologijoje, tačiau jos svarba lieka neaiški.

Infekcinės etiologijos vidurinį uveitą sukelia Epstein–Barr viruso (EBV) infekcija, Laimo liga, žmogaus T-ląstelių limfocitinių virusų Type1 (HTLV-1) infekcija, katės įdrėskimo liga, hepatitas C.

Užpakalinis uveitas gali būti tiek infekcinės kilmės (toksoplazmozė, toksokarozė, tuberkuliozė, sifilis, Laimo liga, bartoneliozė, herpes ar citomegalo virusai, kandidozė), tiek neinfekcinės imuninės kilmės (multifokalinis chorioiditas, serpinginozinis chorioiditas, „paukščio šratų“ retinohorioiditas, ūminė užpakalinė multifokalinė plakoidinė pigmentinė epiteliopatija, simpatinė oftalmija, Behceto liga, Vogt–Koyanagi–Harada sindromas, sarkoidozė).

Paplitimas

Uveitas yra reta liga, bendras paplitimas yra 35–50/100000 gyventojų, tačiau tai yra trečia aklumo priežastis pasaulyje. Uveitas gali išsivystyti bet kokiame amžiuje, bet dažniau pažeidžia darbingo 20–59 metų amžiaus žmones. Moterys ir vyrai serga panašiu santykiu, nors vyresniame amžiuje moterys dažniau. Vaikų uveitas sudaro 5–10 proc. visų uveitu sergančių pacientų. Be to, vaikų amžiaus grupėje vidurinis ir užpakalinis uveitas yra susijęs su blogesniu regėjimo aštrumu. Prastesni rezultatai gali būti susiję su uždelsta ligos diagnostika, būdingais imunosupresijos sunkumais vaikams, ar agresyvesne ligos eiga.

Patogenezė

Neinfekcinio uveito patogenėzė apima tiek įgimtą, tiek įgytą imuninį atsaką. Uždegimo citokinų disreguliacija ir toksinių medžiagų išsiskyrimas pažeidžia tinklainės fotoreceptorius.

Imuninė ir uždegiminė reakcija sveikoje akyje

Sveika akis yra pajėgi kontroliuoti imuninį atsaką ir riboti uždegimines reakcijas, kad apsisaugotų nuo pažeidimo ir apakimo. Šis fenomenas yra vadinamas akies imunine privilegija. Akies galimybė pažaboti ir kontroliuoti imuninį atsaką yra paremta keletu faktorių:

1. Dėka dvigubų sienelių tinklainės kraujagyslėse ir kitų fizinių barjerų (hemoretininis barjeras) akis yra atskirta nuo vietinės kraujotakos ir imuninės sistemos. Jis apsaugo akį nuo kraujotakoje cirkuliuojančių uždegiminių citokinų, leukocitų, limfocitų.
2. Akyje esanti mikroaplinka riboja imuninį atsaką. Akyje esantys specifiški imuniniai mechanizmai gali reguliuoti T limfocitų veiklą, be to, akyje cirkuliuojantys skysčiai turi mediatorių, slopinančių uždegiminį atsaką, tokį kaip transformuojantis augimo faktorius (TGF) - β kuris sugeba pažaboti destruktivią uždegiminių ląstelių veiklą. Unikali intraokulinė mikroaplinka sugeba slopinti pernelyg aktyvų imuninį atsaką.

Šie faktoriai leidžia apsaugoti akį nuo kasdieninės pernelyg aktyvios uždegiminės reakcijos susidūrus su aplinka. Tačiau pacientams, kuriems yra išsivystęs uveitas, autoimuniniai mechanizmai sutrikdo normalią akies toleranciją ir akis nebegali ilgiau apsisaugoti nuo aktyvaus uždegimo ir po to sekančių pažeidimų.

Imuninis ir uždegiminis atsakas sergant uveitu

Uveito patogenėzė nėra visiškai aiški. Su gyvūnais atlikti eksperimentai bei klinikiniais tyrimais pagrįstas taikinių terapijos efektyvumas leidžia suprasti kokie mechanizmai yra susiję su uveito išsivystymu.

Autoimuninio uveito patogenėzė apima tiek įgimto, tiek įgyto imuniteto mechanizmus ir sistemas. Yra manoma, kad tinklainės pažeidimas yra kompleksinė sąveika tarp tinklainės antigenų T ląstelių ir uždegiminių citokinų.

Numanomi tokio imuninio atsako mechanizmai:

1. Tinklainės antigenų ekspozicija esant aplinkoje uždegiminių citokinų ir vidinių ar aplinkos stimuliatorių sukelia T ląstelių aktyvavimą, jų diferenciaciją į T helperius.

2. T helperių ląstelės išskiria uždegiminius citokinus IL-1 β , IL-6, TNF- α , kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF), pažeidžiančius hemoretinalinį barjerą.
3. Pažeidus hemoretinalinį barjerą, leukocitai, limfocitai ir uždegiminiai citokinai yra pritraukiami iš kraujotakos ir dar susitiprina uždegimą.
4. Makrofagai infiltruoja tinklainę jų dauginimosi fazėje ir išskiria toksines medžiagas, įskaitant indukuojamą nitritoksidsintetazę (iNOS).
5. Citokinai ir toksinės cheminės medžiagos ir mediatoriai sukelia tolesnį tinklainės pažeidimą, ypač jos fotoreceptorių degeneraciją ir pamažu pacientas apanka.

Citokinių reikšmė ir taikinių terapijos

Pateiktas galimas ligos patogenezės mechanizmas yra iš dalies patvirtinamas tuo, kad sergant uveitu yra nustatomas aukštas uždegiminių citokinių, tokių kaip interleukinai IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23 ir TNF- α lygis. Jie yra svarbūs pažeidžiant hemoretinalinį barjerą ir skatinantys patologiją tiesiogiai ligos išsivystymo vietoje. Be to, uveitu sergančioje akyje nustatomas sumažintas kiekis uždegimą reguliuojančių citokinių (transformuojančio augimo faktoriaus (TGF)- β , IL-10, IL-27 ir IL-35). Remiantis šiuolaikinėmis imunopatogenezės žiniomis efektyviausi gydymo taikiniai yra specifinės citokinių molekulės ar jų aktyvavimo keliai.

7 lentelė. Citokinių reikšmė uveito išsivystyme

Citokinas	Paciento akyje nustatomas pokytis (vandeningame skystyje arba stiklakūnio skystyje)	Funkcija /pagalbinė informacija	Galimas gydymas /tiriami junginiai
IL-1	↑sergant idiopatinium uveitu	Pradedama uždegiminių mediatorių aktyvavimo kaskadą	Anakinra (IL-1R antagonistas) Gevokizumab (IL-1 β antagonistas) Canakinumab (IL-1 β blokatorius)
IL-2	↑sergant idiopatinium uveitu	Reikalingas T ląstelių aktyvacijai	Ciklosporinas, sirolimas, takrolimas Basiliximab (IL-2 receptorių antikūnis) Daclizumab (IL-2 α receptorių antikūnis)
IL-6	↑sergant idiopatinium uveitu	Skatina imunoglobulinų sekreciją, B limfocitų proliferaciją ir diferenciaciją	Sarilumab (IL-6 receptorių antikūnis)
			Tocilizumab (IL-6 receptorių antikūnis)
TNF- α	↑sergant idiopatinium uveitu	Pagerina infiltraciją limfocitais	TNF-alfa inhibitoriai, tokie kaip infliximab ar adalimumab
TGF- β	↓sergant idiopatinium uveitu	Imunoinhibitorius	

Tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) reikšmė

TNF- α vienas iš svarbiausių citokinių sukeliančių ląstelės mirtį (apoptozę). Sergant uveitu jo koncentracija akies priekinės kameros skystyje ir stiklakūnyje reikšmingai didesnė lyginant su sveikais pacientais. TNF- α yra sintetinamas T limfocitų, makrofagų ir natūraliųjų kilerių. TNF- α yra tiesiogiai

susijęs su hemoretinalinio barjero pažeidimu ir pažeisdamas adhezijos molekulių struktūrą leidžia leukocitams įsiskverbti į akį. TNF- α inhibitoriai, tokie kaip adalimumabas, leidžia slopinti uždegimą ir kartu mažina akies pakenkimą.

Ligos simptomai ir diagnostika

Dažniausiai pasitaikantys uveito simptomai yra neryškus matymas ir drumstis. Skausmas ir šviesos baimė dažnai sutinkami sergantiems priekiniu uveitu, tačiau viduriniam ar užpakaliniam būna labai retai. Apie 80 proc. atvejų yra įtraukiamos abi akys, tačiau dažniausiai pažeidimas būna asimetriškas. Vėliau regėjimas gali pablogėti dar labiau dėl lėtinio cistinio geltonosios dėmės paburkimo (28–50 proc.), uveitinės glaukomos (15 proc.), tinklainės atšokos (3–22 proc.), stiklakūnio kraujosruvų (6–28 proc.), kataraktos (15–20 proc.) arba ciklitinės membranos susiformavimo, kuri sukelia krumplyno atšoką ir lėtinę hipotoniją. Priekinio uveito klinikinio ištyrimo metu yra nustatoma junginės injekcija, ragenos precipitai, priekinės kameros skystyje ląstelės ar fibrinas, užpakalinės sąaugos, rainelės rubeozė. Vidurinio uveito metu uždegiminių ląstelių sankaupos stiklakūnyje pastebimos kaip balti arba geltoni kuokšteliai, vadinami stiklakūnio gniužtėmis. Pusnies simptomas, patvirtinantis pars planitis diagnozę, gali būti pastebimas kaip pilkšvai geltonas eksudatas palei ora serrata, dažnai dengiantis pars plana. Ne visiems pacientams, sergantiems viduriniu uveitu, nustatomi šie akivaizdūs simptomai. Sunkiais atvejais eksudatas gali padengti visą periferiją, tačiau taip būna retai. Be to, „sniego pusnies“ simptomas gali būti sudarytas iš fibroglijos sancaupų, o ne tikro baltyminio eksudato.

Histologiniame pars plana tyrime „sniego pusnys“ yra ne vien baltymų eksudatas. Jos yra sudarytos iš stiklakūnio liekanų, kraujagyslių, uždegiminių ląstelių (daugiausia limfocitų), fibroblastų ir glijos elementų. Periferinėse venose neretai būna pastebima infiltracija limfocitais ir aplinkinis paburkimas. Stiklakūnio „sniego pusnys“ būna paprastai sudarytos iš epitelodinių ląstelių ir daugiabranduolinių gigantinių ląstelių.

Periferinės tinklainės kraujagyslių pakitimai nėra reti, tačiau gali būti sunkiai pastebimi dėl vitrito. Būdingas smulkių venulių sienelių sustorėjimas arba užsikimšimas. Šis požymis gali pasirodyti po kelių mėnesių ar metų po pradinių simptomų pasireiškimo. Rečiau yra nustatomas periarteritas arba kartu su eksudatu pasireiškiantis perivaskulitas. Periferinė tinklainės neovaskuliarizacija gali atsirasti dėl išemijos. Ji gali sukelti kraujavimą į stiklakūnį. Retais atvejais neovaskuliarizacijos gali progresuoti taip, kad perauga krumplyną ir susilpnina jo kontraktiškumą, o tai sukelia akies hipotoniją ir obuolio atrofiją. Cistinis geltonosios dėmės paburkimas turi būti pastebėtas ir įvertintas kliniškai kaip galima greičiau, nes užsitęsusi edema sukelia negrįžtamą fotoreceptorių pakenkimą. Angiografiniai tyrimai ar optinė koherentinė tomografija dažnai yra būtina nustatant galutinę diagnozę, ypač jei paburkimas yra nedidelis arba optinės terpės miglotos. Kai kuriems pacientams, esant reikšmingam cistiniam geltonosios dėmės paburkimui regėjimo aštrumas gali pablogėti iki 0,1 ar dar mažiau. Geltonosios dėmės paburkimo dažnis literatūroje pakankamai smarkiai skiriasi, tačiau tai yra pagrindinė regos pablogėjimo priežastis sergant uveitu.

Užpakaliniam uveitui būdingiausi uždegiminiai židiniai gyslainėje ir tinklainėje (4 paveikslas). Regos nervo disko edema yra gana dažna, ypač vaikų amžiuje. Atlikus retrospektyvinį tyrimą, regos nervo disko edema, buvo rasta 71 proc. pacientų, susirgusių nesulaukus 16 metų.

Priekiniame segmente vėlyvieji simptomai yra priekinės ir užpakalinės sąaugos, juostinė keratopatija, katarakta ir glaukoma.

Glaukoma gali būti susijusi su uveito ir / arba kortikosteroidų vartojimu.

Katarakta dažniausiai susidaro užpakalinėje subkapsulinėje dalyje maždaug 15–20 proc. atveju ir nepriklauso nuo steroidų naudojimo gydymui.

Labai svarbu anksti diagnozuoti vėlyvasias vidurinio ir užpakalinio uveito komplikacijas. Kraujavimas į stiklakūnį ir stiklakūnio fibrozė gali iššaukti tinklainės atšoką. Šios komplikacijos dažnis literatūroje yra labai skirtingas ir siekia nuo 3 iki 22 proc. Kai kada tinklainės atšoka gali būti visiška ir sukelti aklumą.

Lėtinis cistinis geltonosios dėmės paburkimas gali sukelti vidutinio sunkumo ar sunkų aklumą, todėl būtina taikyti gydymą nepriklausomai nuo to, koks geras šiuo metu yra paciento regėjimas.

Periferinės tinklainės neovaskuliarizacijos gali atsirasti kaip išemijos rezultatas, ir sukelti stiklakūnio kraujavimą.

4 paveikslas. Akių dugno vaizdai sergant uveitu



Diferencinė diagnostika

Diagnozuojant vidurinį ir užpakalinį uveitą, pagrindinis dėmesys turėtų būti skiriamas anamnezei ir klinikiniam ištyrimui. Kaip parodė Henderly ir kt. tyrimai, maždaug du trečdaliai pacientų serga idiopatinio viduriniu uveitu. Vidurinis ir dar dažniau užpakalinis uveitai gali būti susiję su sisteminiais susirgimais kaip išsėtinė sklerozė, sarkoidozė ar sisteminė raudonoji vilkligė arba infekcijomis kaip sifilis, Laimo liga, TBC, toksoplazmozė, virusinė infekcija. Akims būdingi nespecifiniai uveitai apima Vogt–Koynagi–Harada sindromą, Behceto ligą, „paukščio šratų“ retinohorioidopatiją, serpinginozinį chorioiditą. Pradinis uždavinys diagnozuojant turėtų būti

maskuojančių sindromų ir infekcinių ligų ekskliudavimas, kadangi tais atvejais imunosupresija gali būti neveiksminga arba draudžiama. Minimalus klinikinis ištyrimas turėtų apimti serumo angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) lygį, krūtinės ląstos rentgeno, lytiškai plintančių ligų laboratoriniai tyrimai (VDRL), antikūnų prieš treponemą fluorescencinės absorbcijos (FTA-ABS) testai ir pilnas kraujo tyrimas. Laboratorinių tyrimų sąrašas galėtų būti išplėstas priklausomai nuo klinikinės istorijos ir paciento būklės (TBC testai, boreliozės serologija ir kt.). Išsėtinės sklerozės diagnozę geriausia diferencijuoti atlikus magnetinį rezonansą. Sarkoidozės diagnozę leidžia patvirtinti arba paneigti nustatytas AKF lygis ir krūtinės ląstos rentgenograma, nes neretai nėra jokių kitų sarkoidozės simptomų.

Senyvo amžiaus pacientams nustačius ląstelių sankaupas akies stiklakūnyje reikia diferencijuoti su akies limfoma. Tai geriausia galima padaryti atlikus stiklakūnio biopsiją, likvoro citologinį tyrimą ar galvos kompiuterinę tomografiją. Intraokulinė limfoma gali atsakyti į gydymą steroidais.

Balti dariniai periferinėje tinklainėje sergant toksokaroze taip pat gali klaidingai būti interpretuojami kaip „sniego pusnies“ simptomas, ypač kai yra bendras stiklakūnio uždegimas. Toksokaroze daugiau serga jaunesnio amžiaus pacientai ir liga paprastai būna vienoje akyje.

Optinė koherentinė tomografija leidžia nustatyti ar pacientui yra cistinis geltonosios dėmės paburkimas, kas yra labai svarbu nustatant tolesnį gydymo planą. Fluoresceino angioagrafija suteikia informacijos apie tiklainės kraujagyslių būklę. Kraujagyslių sienelių nusidažymas ar matomi pratekėjimai rodo, kad vystosi perivaskulitas. Tinklainės neovaskuliarizacija ir optinio nervo edema taip pat gali būti diagnozuota naudojantis šiuo tyrimu.

Ultragarsinis tyrimas padeda nustatyti kraujavimo į stiklakūnį atvejus, ciklitinės membranos susidarymą ar uždegiminių ląstelių sankaupas.

Gydymas

Neinfekcinis uveitas gydymo metodikose dažnai traktuojamas kartus su gretutinėmis autoimuninėmis ligomis. Tai gali būti paaiškinama tuo, kad iki šiol nėra vieningų uveito gydymo metodikų, kurios apimtų visų ligos rūšių gydymą geriausia įmanomą terapija. Apibendrinti ir pripažinti yra tik akies uždegiminių ligų, įskaitant uveitą, gydymo algoritmai. Pateikiame galimas uveito gydymo metodikas 8 lentelėje.

8 lentelė. Daugiausia paplitusios uveito gydymo metodikos

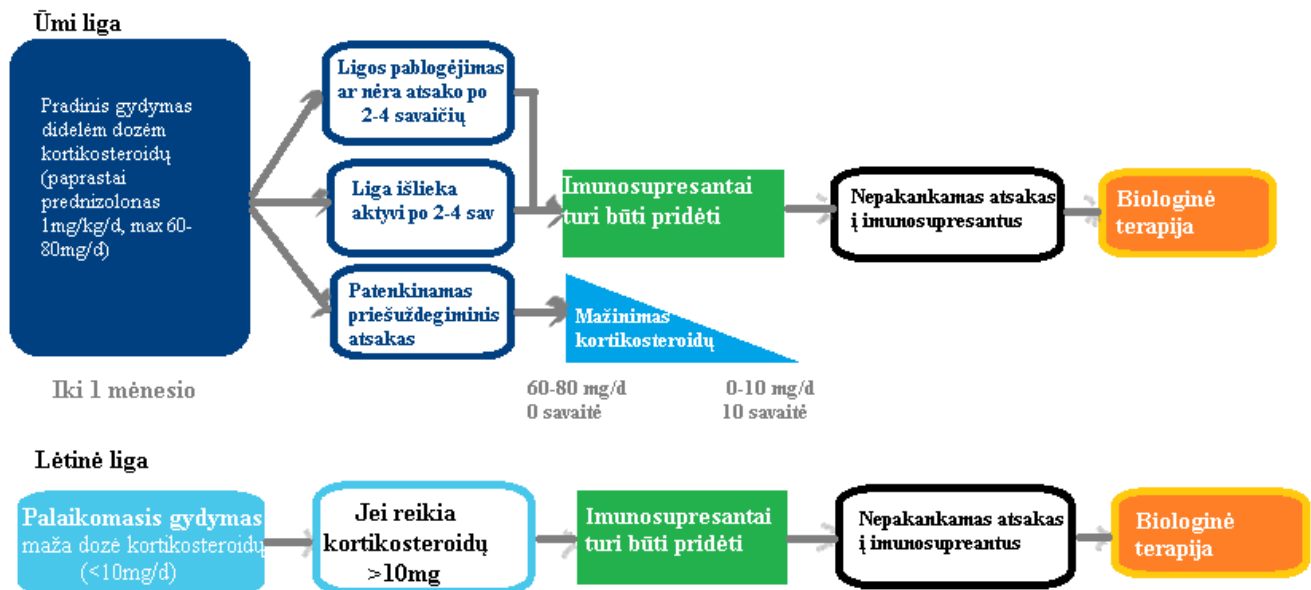
Šalis	Ekspertai /ekspertų grupės	Publikacijos metai	Sritis	Nuoroda
JAV	Ekspertų grupė (12 oftalmologų, pediatrų ir reumatologų) (laikoma pirminėmis gydymo rekomendacijomis)	2000	Imunosupresijos naudojimas sergant akies imuninės kilmės ligomis	Jas ir kt.
JAV	Amerikos Uveito Draugija	2014	Anti-TNF- α biologinių vaistų naudojimas pacientams su akies uždegiminėmis ligomis	Levy-Clarke ir kt.
JAV	Amerikos Reumatologų Kongresas	2015	Gydymo rekomendacijos ašinio spondilito ir gretutinio irito atvejais	Ward ir kt.
Vokietija	Vokietijos oftamologų draugija (DOG)	2011	Priekinio uveito gydymo rekomendacijos	DOG svetainė www.dog.org
Vokietija		Atnaujinta 2014	Vidurinio uveito gydymas	DOG svetainė www.dog.org
Vokietija		2001	Vidurinio ir užpakalinio uveito gydymas	DOG svetainė www.dog.org
Nyderlandai	Olandijos oftalmologų draugija (NOG)	2012	Uveito diagnostika ir gydymas anti-TNF- α	NOG svetainė www.oogheelkunde.org
		(papildytos 2015)		
Europa	Europos lyga prieš reumatą (EULAR)	2008	Behceto ligos gydymo rekomendacijos	Hatemi ir kt.

Paprastai akies uždegiminių ligų gydymas yra pradamas nuo gydymo kortikosteroidais, bet pašaliniai reiškiniai dažnai priverčia griebtis papildomo gydymo arba nutraukti gydymą kortikosteroidais arba jų dozę žymiai sumažinti. Pirminės rekomendacijos, kuriose minimas gydymas kortikosteroidais, paremtos klinikinių tyrimų duomenimis ir publikuotos prieš 2000 metus. Jos buvo parengtos klinikinių ekspertų, oftalmologų, pediatrų ir reumatologų.

Vėliau metodikas parengė ir kitų šalių gydytojų draugijos. Metodikos buvo parengtos Vokietijoje, Olandijoje. Pastaruoju metu metodikos yra nuolat atnaujinamos ir papildytos ne tik imunosupresiniais, bet ir biologiniais vaistais, skirtais ankstyvam uveito gydymui siekiant išvengti komplikacijų sukeliančių negrįžtamą regėjimo pablogėjimą.

Beveik visose metodikose galime pastebėti panašias gydymo tendencijas (paveikslas Nr. 5).

5 paveikslas. Uveito gydymo pakopinė schema



Nežiūrint į nepakankamą saugumą, kortikosteroidai išlieka pagrindiniais vaistais, kuriais yra gydomos akies uždegiminės ligos. Kortikosteroidai gali būti skiriami tiek peroraliniu būdu, tiek intraveniškai ar į raumenis, vietiškai suleidžiant juos šalia akies arba atliekant injekciją į stiklakūnį ar implantuojant implantą į stiklakūnį. Vietiškai skiriami kortikosteroidai efektyvūs gydant vidurinę uveitą su pablogėjusiu paciento regėjimu ir taip pat gydant cistinį geltonosios dėmės paburkimą sukeltą panuveito arba užpakalinio uveito.

Dažniausiai gydymas yra pradamas nuo peroralinio prednizolono, skiriant jį maksimaliomis dozėmis nuo 60 iki 80 mg/kg per parą. Didelė prednizolono dozė paprastai skiriama ne ilgiau kaip vieną mėnesį, nes sukelia gausius ir nemalonius pašalinius reiškinius pacientui. Prieš pradėdant skirti kortikosteroidus būtina atlikti testus dėl tuberkuliozės.

Kartu su kortikosteroidais rekomenduojama kartu skirti ir protono pompos inhibitorius arba H2 blokerius.

Jeigu gydymas kortikosteroidais yra nesėkmingas, pacientui gali tekti keisti gydymą. Klinikiniai ekspertai rekomenduoja gydymą keisti tais atvejais, kai:

- Nuolatiniam gydymui reikia skirti daugiau negu 10 mg prednizolono per parą.
- Ligos eiga blogėja gydant prednizolonu, nežiūrint į taikomas maksimalias gydymo dozes.
- Nepasiekama ligos stabilizacija per 4 savaites nuo gydymo didelėmis kortikosteroidų dozėmis pradžios
- Nenustatytas atsakas gydant nuo 2 iki 4 savaičių

Vietinis gydymas kortikosteroidų lašais sėkmingai taikomas priekinio uveito atveju. Vidurinio, užpakalinio ar panuveito atveju nepasiekama efektyvi steroidų koncentracija stiklakūnyje. Vietinė terapija kortikosteroidų injekcijomis paprastai yra taikoma vienai akiai ir gana retai abiem akims iš

karto. Naudojami deksametazonas ar triamcinolonas, suleidžiamas į retroseptalinį tarpą. Jei suleidus 2–3 injekcijas nepavyksta nuslopinti uveito, rekomenduojama pereiti prie gydymo sisteminiais kortikosteroidais.

Į stiklakūnį triamcinolono injekcijos leidžiamos tais atvejais, kai reikia gydyti cistinių geltonosios dėmės paburkimą. Teigiamas efektas pasiekiamas 40–50 proc. pacientų, tačiau daug komplikacijų – katarakta, glaukoma. Mažiau komplikacijų turi deksametazono implantas (Ozurdex).

Sunkiais atvejais, kai ligos nepavyksta sukontroliuoti, gali būti implantuojamas į stiklakūnį depo prietaisas lėtai atpalaiduojantis fluocinoloną.

Tais atvejais, kai gydymas kortikosteroidais nesėkmingas, gali būti skiriamas gydymas imunosupresantais ar imunomodulatoriais. Daugiausia tyrimų atlikta su ciklosporinu, takrolimu, metotreksatu, azatioprinu, mikofenolato mofetiliu. Nors dauguma tyrimų parodo šio gydymo efektyvumą, tačiau metaanalizė išskiria ciklosporino ir mofetilio mikofenolato įrodymų pagrįstumą. Biologinių vaistų, tokių kaip infliksimabas skyrimas labai efektyviai sumažino tinklainės paburkimą ir pagerino pacientų regėjimo aštrumą. Daklizumabas, interleukino-2 receptorių blokatorius taip pat parodė efektyvumą gydant uveitą. Daklizumabo vartojimas pagerino ligos kontrolę, leido sumažinti gliukokortikoidų dozes, ir pagerino pacientų regėjimo aštrumą. Išsamiausi tyrimai kol kas yra atlikti su adalimumabu. Randomizuoti VISUAL tyrimai su aktyviu uveitu nepaisant gydymo kortikosteroidais ar neaktyviu kortikosteroidais kontroliuojamu uveitu, reikšmingai įrodė adalimumabo efektyvumą slopinant uveito aktyvumą ar recidyvavimą pagal uždegiminių židinių gyslainėje, ląstelių priekinėje kameroje, stiklakūnio drumsčių ir regėjimo aštrumo kriterijus. 2016 m. birželio mėn. JAV Maisto ir vaistų administracijos tarnyba (FDA) bei ES Europos medicinos agentūra (EMA) patvirtino adalimumabą kaip pirmą ir vienintelį nekortikosteroidinį vaistinį preparatą neinfekcinio uveito gydymui.

Kadangi iki 2000 metų klinikinių tyrimų su biologiniais vaistais nebuvo atliekama, senesnės gydymo metodikos biologinius vaistus rekomendavo tik kaip priemonę sumažinti prednizolono dozes. Augant klinikinei patirčiai nacionalinės oftalmologų draugijos rekomendavo biologinę terapiją, ypač anti-TNF- α biologinius preparatus adalimumabą ir infliksimabą, įtraukti į gydymo metodikas. JAV Uveito draugija peržiūrėjo savo gydymo metodiką 2014 metais ir rekomendavo anti-TNF- α gydant akies uždegimines ligas.

Daugumoje atvejų imunosupresantai yra nurodomi kaip pirmojo pasirinkimo vaistai, o biologinė terapija kaip antrojo pasirinkimo vaistai.

Literatūros sarakšas.

1. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004;111:491-500.
2. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol* 1996;80:844-8.
3. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.
4. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics: Targets and Therapy* 2014;8:67-81.
5. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL, Ceron O. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Survey of Ophthalmology* 2016;61:1-17.
6. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy & Physiology*. 13th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2012:635-679.
7. Mesquida M. *Advances in the Treatment of Noninfectious Uveitis with Biologics: Anti-TNF and Beyond*. OMICS Group eBooks, Foster City. 2014:3-10.
8. Becker MD, Smith JR, Max R, Fiehn C. Management of sight-threatening uveitis: new therapeutic options. *Drugs* 2005;65:497-519.
9. McCannel CA, Holland GN, Helm CS, Cornell PJ, Winston JV, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group. *Am J Ophthalmol* 1996;121:35-46.
10. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer AM, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996;114:593-9.
11. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
12. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendation of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492-513.
13. Pato E, Munoz-Fernandes S, Francisco F, Abad MA, Maese J, et al. Systematic Review on the Effectiveness of Immunosuppressants and Biological Therapies in the Treatment of Autoimmune Posterior Uveitis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:314-23.
14. Erckens RJ, Mostard RLM, Wijnen PAHM, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250:713-20.
15. Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Río V, Blanco R, Mesquida M, Adan AN, et al. Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:361-8.
16. Artornsombudh P, Gevorgyan O, Payal A, Siddique SS, Foster CS. Infliximab Treatment of Patients with Birdshot Retinochoroidopathy. *Ophthalmology* 2013;120:588-92.
17. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, Lauer AK, Kurz DE, et al. A Prospective Trial of Infliximab Therapy for Refractory Uveitis: Preliminary Safety and Efficacy Outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005;123:903-12.
18. Henderly GE, Genstler AJ, Smith RE, Rao NA. Changing patterns of uveitis. *Am J Ophthalmol* 1987;103:131-6.

19. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;121:785-96.
20. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656–62.
21. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:1183-92.
22. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *New Engl J Med*. 2016;375:932-943.