

Эффективность современных методов лечения неинфекционных увеитов. Обзор



И.Б. Медведев



Е.В. Самодурова



С.В. Светличная



Л.В. Баталина



Н.Н. Дергачёва

ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2023;20(2):208–214

Увеиты — термин, объединяющий достаточно обширную группу заболеваний, в основе которых лежит воспаление сосудистой оболочки глазного яблока. Особое место отводится неинфекционным увеитам. Данная группа заболеваний имеет аутоиммунное происхождение, и наибольшая доля заболеваемости приходится именно на них. В настоящее время по-прежнему остаются актуальными проблемы своевременной диагностики, а также эффективного лечения заболеваний сосудистой оболочки глаза. Значительное снижение остроты зрения, наличие грозных осложнений и ранняя инвалидизация пациентов с увеитом и снижение качества жизни определяют социальную значимость данной патологии. Результаты ряда исследований подтверждают наличие прямой связи между сроками начала терапии увеита и вероятностью значительного снижения зрения. Согласно общепринятым рекомендациям, схема терапии неинфекционного увеита может включать местное лечение (инстилляций кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и мидриатики) и системную иммуносупрессию с применением кортикостероидов, алкилирующих агентов (циклофосфамид, хлорамбуцил), антиметаболитов (азатиоприн, метотрексат, микофенолат мofетил), ингибиторов Т-клеток (циклоспорин и такролимус). Длительное применение стероидных препаратов в высоких дозах у пациентов с увеитом вызывает частичную ремиссию и достаточно часто сопровождается побочными эффектами. Комбинированная терапия, включающая в себя стероиды с цитостатиками, показала достаточно высокую эффективность, однако ее длительное использование может привести к негативным последствиям в виде гепато- и нефротоксичности, мутагенности, канцерогенности, стерилизации, а также подавлению деятельности костного мозга (тромбоцитопения, кровотечения, инфекции). В случае промежуточного, заднего и панuveита тяжелого и среднетяжелого течения, не поддающегося иммуносупрессивной терапии метотрексатом и циклоспорином А, осуществляют перевод пациентов на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). К препаратам биологической терапии относят селективные регуляторы уровня цитокинов. Механизм их действия основан на избирательном связывании цитокинов с помощью моноклональных антител или растворимых рецепторов к цитокинам. Настоящая статья посвящена оценке эффективности биологической терапии как терапии выбора.

Ключевые слова: неинфекционный увеит, иммуновоспалительные заболевания, генно-инженерные биологические препараты, иммуносупрессанты, кортикостероиды, биологические модуляторы иммунного ответа, фактор некроза опухоли- α , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23

Для цитирования: Медведев ИБ, Самодурова ЕВ, Светличная СВ, Баталина ЛВ, Дергачёва НН. Эффективность современных методов лечения неинфекционных увеитов. Обзор. *Офтальмология*. 2023;20(2):208–214. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-2-208-214>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Review of the Effectiveness of Modern Treatment of Non-Infectious Uveitis

I.B. Medvedev, E.V. Samodurova, S.V. Svetlichnaya, L.V. Batalina, N.N. Dergacheva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2023;20(2):208-214

Uveitis is a term that combines an extensive group of diseases, which are based on inflammation of the choroid of the eyeball. A special place is given to non-infectious uveitis. This group of diseases has an autoimmune origin and the largest proportion of the incidence falls on them. The largest share of morbidity is from this group of uveitis. Despite the successes in modern approaches to the treatment of uveitis, the issue of timely diagnosis and treatment of diseases of the vascular eye membrane does not lose its relevance. The social significance of this pathology is determined by the growing rate of visual acuity decline, the development of complications and early disability. Many studies have revealed a relationship between the untimely late start of treatment and the likelihood of vision loss leading to a deterioration in the quality of life. The therapy of non-infectious uveitis is based on the suppression of the local immune response. Depending on the activity of the inflammatory process, it may include local treatment (instillation of corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and mydriatics) and systemic immunosuppression using corticosteroids, alkylating agents (cyclophosphamide, chlorambucil), antimetabolites (azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil), T-cell inhibitors (cyclosporine and tacrolimus). According to the experience of clinicians, the therapeutic efficacy of steroids even in high doses in treatment of the chronic uveitis provides only partial remission and is associated with the development of serious side effects. Positive results were found when using a combination of steroids with cytostatics, however, with their prolonged use, it is possible to manifest properties such as hepatotoxicity and nephrotoxicity, mutagenicity, carcinogenicity, sterilization, as well as bone marrow suppression, and, as a consequence, the occurrence of severe thrombocytopenic bleeding and granulocytopenic infections. In the case of intermediate, posterior and severe and moderate panuveitis that does not respond to immunosuppressive therapy with methotrexate and cyclosporine A, patients are transferred to therapy with genetically engineered biological drugs (GIBP). The drugs of biological therapy include selective regulators of cytokine levels. The mechanism of their action is based on the selective cytokines' binding using monoclonal antibodies or soluble cytokine receptors. This article is devoted to evaluating the effectiveness of biological therapy as the drugs of choice.

Keywords: non-infectious uveitis, immuno-inflammatory diseases, genetically engineered biological drugs, immunosuppressants, corticosteroids, biological modulators of the immune response, tumor necrosis factor- α , IL-6, IL-17, IL-23

For citation: Medvedev IB, Samodurova EV, Svetlichnaya SV, Batalina LV, Dergacheva NN. Review of the Effectiveness of Modern Treatment of Non-Infectious Uveitis. *Ophthalmology in Russia*. 2023;20(2):208-214. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-2-208-214>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

Увеиты — термин, объединяющий в себе достаточно обширную группу заболеваний, в основе которых лежит воспаление сосудистой оболочки глазного яблока. [1]. Особое место отводится неинфекционным увеитам. Данная группа заболеваний имеет аутоиммунное происхождение, и наибольшая доля заболеваемости приходится именно на них. В настоящее время по-прежнему остаются актуальными проблемы своевременной диагностики, а также эффективного лечения заболеваний сосудистой оболочки глаза. Значительное снижение остроты зрения, наличие грозных осложнений и ранняя инвалидизация пациентов с увеитом, снижение качества жизни определяют социальную значимость данной патологии [2]. Увеит — достаточно распространенная патология сосудистой оболочки глаза, частота которой отличается в зависимости от возраста, анатомической локализации воспалительного процесса (передний, промежуточный, задний увеит, панувеит), пола, гистопатологии, типа воспалительного процесса (острый, хронический, рецидивирующий) и этиологии (инфекционный, неинфекционный) [3]. Мировая распространенность увеита колеблется в пределах от 15 до 38 человек на 100 000 населения, а удельный вес увеита в структуре офтальмологических заболеваний составляет от 5 до 15 % [4–6]. Частота встречаемости

увеита по России по данным анкетирования за 2018 год составляет 0,1 % [7].

В 2005 году группой экспертов SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group) была предложена, а в дальнейшем стала общепринятой, классификация увеита, согласно которой выделяют:

- передний увеит — воспалительный процесс охватывает структуры в пределах передней камеры глаза (ирит, иридоциклит, передний циклит);
- промежуточный увеит (периферический) — воспалительный процесс протекает с поражением стекловидного тела (парспланит, задний циклит, витреит);
- задний увеит — первично поражает сетчатку или хориоидею (очаговый, мультифокальный или диссеминированный хориоидит, хориоретинит, ретинохориоидит, ретинит, нейроретинит);
- панувеит с поражением структур передней камеры глаза, стекловидного тела и сетчатки или хориоидеи [8].

Передний увеит является наиболее часто встречающейся формой, диагностируется у 37–62 % пациентов с данным заболеванием и в 50 % случаев ассоциируется с HLAB27-антигеном. Реже встречается средний (4–17 %), задний (9–38 %) и панувеит (7–38 %). Хронические формы преобладают и составляют порядка 50–60 % случаев [4].

По этиологическому фактору увеиты классифицируют на инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), неинфекционные (с или без ассоциации с системными заболеваниями), а также неопластические и не неопластические. Вопреки тому, что клинические проявления могут быть сходными, следует дифференцировать эти клинические формы, так как их патофизиология и тактика лечения различны [9].

Особое место отводится неинфекционным увеитам. Данная группа заболеваний имеет аутоиммунное происхождение, и наибольшая доля заболеваемости приходится именно на них [4, 10].

До сих пор неизвестен точный патогенез неинфекционного увеита, как и ассоциированных с ним ревматических заболеваний. Однако, по-видимому, существуют тесные связи между этими двумя заболеваниями, которые, как полагают, являются результатом взаимодействия специфического, в основном общего генетического фона, внешних воздействий, таких как микробиом, бактериальная инфекция или механический стресс, и активации иммунной системы, приводящей к воспалению.

В настоящее время неизвестно, почему воспаление возникает в определенных участках тела, таких как осевой скелет при аксиальном спондилоартрите и глаз при увеите. Предложено несколько следующих тканеспецифических объяснений, но пока ни одно из них не доказано:

- механическое напряжение в энтезах или хрусталике и цилиарном теле;
- повышенная экспрессия HLA-B27;
- более высокая восприимчивость либо к отложению молекулярных структур, связанных с микробами, либо к стрессу эндоплазматического ретикулума;
- молекулярная мимикрия между инфекционными агентами и паттернами глаз или суставов;
- мукозоподобные адресины или молекулы повышенной адгезии к сосудам, которые могут усиливать инфильтрацию иммунных клеток либо из кишечника, либо из других мест.

Существует множество генов, предрасполагающих к развитию неинфекционного увеита, но HLA-B27 остается геном, оказывающим наиболее сильное влияние. Около 50 % острого переднего увеита являются HLA-B27 положительными. Три основные гипотезы дают возможные объяснения его вклада в патогенез: гипотеза артритогенного пептида, гипотеза неправильного свертывания HLA-B27 и гипотеза активации врожденной иммунной системы aberrантным HLA-B27.

Физиологическая функция HLA-B27 заключается в представлении антигенов цитотоксическим CD8⁺ Т-клеткам. Согласно первой гипотезе, эти антигены могли бы стать «артритогенными» или «увеитическими», если они имеют гомологичные последовательности с собственными белками организма. Таким образом, соответствующие B27-рестриктивные CD8⁺ Т-клетки станут аутореактивными и способными вызывать воспаление

в суставе или глазу, приводящее, соответственно, к артриту и увеиту.

Другая теория основана на том факте, что HLA-B27 имеет тенденцию неправильно сворачиваться и таким образом запускать так называемый развернутый белковый ответ, стресс эндоплазматического ретикулума, который приводит к выработке провоспалительных цитокинов. На трансгенных крысах было показано, что неправильное свертывание HLA-B27 способно осуществлять индукцию интерлейкина (IL)-23 и таким образом активировать ось IL-23/IL-17, которая, как известно, участвует в патогенезе SpA.22. Более того, стресс ER, по-видимому, противодействует иммуносупрессивным эффектам IL-10 путем ингибирования активации STAT3.

Третья гипотеза также опирается на неантигенпредставляющие функции HLA-B27 и определяет спондилоартрит и увеит как заболевания с аутовоспалительными механизмами. HLA-B27 способен образовывать гомодимеры, которые затем могут быть представлены на поверхности клетки после эндосомальной рециркуляции. Гомодимеры B27 на клеточной поверхности, а также свободные тяжелые цепи B27 связываются с рецепторами врожденного иммунитета на естественных клетках-киллерах, Т-клетках и моноцитах, и были показаны на мононуклеарных клетках периферической крови и синовиальных клетках пациентов со спондилоартритом. Таким образом, HLA-B27 может приводить к активации и выработке провоспалительных медиаторов через врожденную иммунную систему, независимую от антигенов. Более того, было показано, что антигенпредставляющие клетки, экспрессирующие гомодимеры B27, стимулируют продукцию IL-17 CD4⁺ Т-клетками через Ig-подобный рецептор KIR3DL2 клеток-киллеров в SpA. Снижение KIR-ингибирования было описано при B27-ассоциированном с анкилозирующим спондилитом переднем увеите и без него, что может объяснить быстрое начало внутриглазного воспаления при увеите [11, 12].

Возникновение увеита является началом многих аутоиммунных процессов. Иммуновоспалительные заболевания служат фоном для возникновения неинфекционных увеитов, которые встречаются в 25–30 % случаев [13]. В основе патогенеза иммуновоспалительных заболеваний лежат аутоиммунные и аутовоспалительные иммунопатологические механизмы. В эту группу входят спондилоартриты (SpA), системные васкулиты; аутовоспалительные синдромы, энтеропатические артропатии, ювенильный идиопатический (ЮИА) и ревматоидный артрит (РА), синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита (ТИНУ), системная красная волчанка (СКВ). Неинфекционные увеиты также развиваются на фоне саркоидоза, рассеянного склероза, синдрома Фогта — Коянаги — Харада. У 35–40 % пациентов не удается установить причину заболевания, такие случаи относят к категории идиопатических увеитов [14].

При анкилозирующем спондилите (АС) увеит развивается у 25–39 % больных и составляет половину случаев

неинфекционного увеита. Чем длительнее течение АС, тем чаще встречается увеит. Обычно увеит данной этиологии имеет благоприятный прогноз, но в 1/3 случаев происходит необратимое снижение зрения, до 10 % случаев увеита грозят слепотой. У носителей HLA-B27 гена увеит встречается до 85–90 %, как правило, острый передний [15, 16].

Неинфекционный увеит может протекать изолированно, а также являться результатом травм, сахарного диабета, на фоне распада внутриглазной опухоли [14].

ТЕРАПИЯ

В основе лечения НИУ лежит механизм подавления местного иммунного ответа. В зависимости от активности воспалительного процесса может быть включено местное лечение (инстиляция кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и мидриатиков) и системная иммуносупрессия с применением кортикостероидов, алкилирующих агентов (циклофосфамид, хлорамбуцил), антиметаболитов (азатиоприн, метотрексат, микофенолат мофетил), ингибиторов Т-клеток (циклоспорин и такролимус) [17]. Согласно клиническим данным, длительное применение стероидных препаратов в высоких дозах у пациентов с увеитом вызывает частичную ремиссию и достаточно часто сопровождается побочными эффектами. Рецидив заболевания возникает в ближайшие 2–3 недели после отмены препарата [18, 19].

Комбинированная терапия СС и НПВП существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом с часто рецидивирующим течением (более 3 атак в год), но достоверно снижает частоту обострений у пациентов с нетяжелым течением (не более трех атак в год) [20].

Длительное применение высоких доз ГКС (свыше 30 мг) может привести к развитию таких побочных эффектов, как офтальмогипертензия, вторичная глаукома, вторичная катаракта, усугубление инфекционного процесса, риск вторичного инфицирования, истончение склеры или роговицы вплоть до перфорации, общесоматические осложнения при использовании местных форм ГКС [21–25].

По данным ряда исследований, метотрексат является безопасным препаратом при приеме низких терапевтических доз в комплексном лечении увеитов, однако малоэффективным как монотерапия [26]. Циклоспорин А показал достаточно высокую эффективность в отношении тяжелых неинфекционных увеитов, однако при назначении высоких доз вызывает побочные реакции [27, 28]. Применение комбинированной терапии, включающей стероиды и цитостатики (в частности, с циклоспирином А или азатиоприном) у пациентов с хроническим увеитом на фоне системных заболеваний соединительной ткани показало хорошие результаты и позволяет добиваться более раннего купирования процесса и снижать количество осложнений и побочных эффектов [29]. Однако длительное использование такой схемы может привести к негативным последствиям в виде

гепато- и нефротоксичности, мутагенности, канцерогенности, а также к подавлению костного мозга (тромбоцитопения, кровотечения, инфекции).

В случае промежуточного, заднего и панувеита тяжелого и среднетяжелого течения, не поддающегося иммуносупрессивной терапии метотрексатом и циклоспирином А, осуществляется перевод пациентов на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [17].

К препаратам биологической терапии относят селективные регуляторы уровня цитокинов. Механизм их действия основан на избирательном связывании цитокинов с помощью моноклональных антител или растворимых рецепторов к цитокинам.

Таким принципом действия обладают препараты инфликсимаб и адалимумаб, являющиеся ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Инфликсимаб представлен химерным моноклональным антителом к ФНО- α , состоящим как из человеческого, так и из мышинного белка, который, в свою очередь, образует связь с растворимой и трансмембранной формой человеческого ФНО- α [30].

Адалимумаб — рекомбинантное моноклональное антитело с повторяющейся последовательностью белков IgG1 человека и образующее соединение с ФНО- α , что препятствует осуществлению его биологических свойств из-за невозможности взаимодействия с поверхностными клеточными рецепторами p55 и p75.

По результатам проспективного когортного исследования, проводимого в течение 8 лет, была продемонстрирована высокая эффективность терапии ингибиторами ФНО-альфа, приводящая к стойкому снижению частоты обострений увеита [31]. Ремиссия была достигнута у 91 % исследуемых в среднем через 1,2 года после начала терапии моноклональными антителами, однако у половины из них произошел рецидив увеита в среднем через 2,9 года. Что касается развития осложнений, то их частота оказалась одинаковой при приеме как инфликсимаба, так и адалимумаба.

Голимумаб является полностью гуманизированным моноклональным антителом к ФНО- α , принадлежащим к классу IgG1 и образующим стабильные комплексы как с трансмембранными, так и с растворимыми формами цитокина. Данный препарат оказался эффективным в контексте ассоциированного с СА увеита, рефрактерного к терапии другими ингибиторами ФНО- α . По результатам исследования, проводимого в течение 5 лет, в ходе которого наблюдали за пациентами, принимающими голимумаб, была отмечена высокая эффективность препарата. При исходном уровне рецидивов увеита в количестве 9 обострений в год при приеме препарата удалось снизить количество атак до 2 [32].

Этанерцепт, в отличие от моноклональных АТ, представленный вышеперечисленными препаратами, имеет структуру гибридной димерной молекулы, состоящей из комплекса фрагмента Fc человеческого IgG1 и растворимого

рецептора ФНО-альфа. Анализ результатов исследований, посвященных изучению эффективности терапии ингибиторами ФНО-альфа, показал увеличение частоты переднего увеита у пациентов, получавших этанерцепт, по сравнению с другими группами пациентов, которым проводилась терапия моноклональными антителами. Более того, применение этанерцепта привело к парадоксальному усилению увеита у пациентов с АС. Возможно, причина такого ответа на терапию растворимым рецептором ФНО-альфа связана с дисбалансом цитокинов или нарушением регуляции иммунной системы [33].

Этанерцепт показал слабую способность в предотвращении обострений увеита, из-за этого предпочтение отдается другим ингибитором ФНО-альфа.

Еще одним препаратом, относящимся к группе ингибиторов ФНО-альфа, является цертолизумаб пегол, особенность которого состоит в образовании комплекса Fab-фрагмента антитела с молекулой полиэтиленгликоля. В серии из 15 пациентов с увеитом, ассоциированным со спондилоартритом и остающегося рефрактерным по крайней мере к одному иммуносупрессивному препарату, наблюдалось уменьшение воспаления в передней камере. В течение 48 недель лечения цертолизумаб пеголом отмечено значительное снижение частоты вспышек увеита, что указывает на то, что данный препарат является подходящим вариантом лечения для пациентов с активным спондилоартритом и рецидивирующим острым передним увеитом в анамнезе [34]. Цертолизумаб пегол продемонстрировал уровень эффективности, аналогичный для инфликсимаба и адалимумаба.

Среди системных препаратов, используемых для лечения спондилоартрита, эффективными оказались не только ингибиторы ФНО-альфа, но и препараты, действие которых нацелено на инактивацию других цитокинов. Одним из них является тоцилизумаб — селективный ингибитор интерлейкина 6 (ИЛ-6), который показал многообещающие результаты, продемонстрировав способность купировать макулярный отек, ассоциированный с неинфекционным увеитом, и, соответственно, контролировать увеит. В исследовании, проведенном на 12 пациентах, у которых макулярный отек сохранялся длительное время, в среднем 13 лет, устойчивая ремиссия наступила в течение 12 месяцев приема тоцилизумаба. Во всех случаях между 1-м и 3-м месяцем после прекращения приема тоцилизумаба наблюдался рецидив макулярного отека, однако возвращение к приему тоцилизумаба у этих пациентов привело к выздоровлению. Большинство нежелательных явлений представлены повышенным риском инфекций (8,5%), в основном желудочно-кишечного тракта, и повышением активности печеночных ферментов (от 59 до 71%) с редкими случаями острого гепатита и цитопении [35, 36].

Абатацепт — растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена-4-цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), связанного с модифицированным Fc-фрагментом IgG1 человека. В исследовании, оценивающем результаты лечения детского хроническо-

го неинфекционного увеита, резистентного к терапии анти-ФНО, тоцилизумаб показал превосходящую эффективность по сравнению с абатацептом [37].

Потенциальными мишенями для альтернативного метода лечения неинфекционного увеита являются ИЛ-17 и ИЛ-23. Одним из таких препаратов является секукинумаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело, нейтрализующее ИЛ-17А [35].

В недавнем исследовании Деодхар и соавт. было отмечено, что частота увеита у пациентов, получавших секукинумаб по поводу анкилозирующего спондилоартрита, не возросла по сравнению с данными по применению анти-ФНО-альфа препаратов. За весь период лечения 794 пациентов частота увеита (впервые выявленных случаев и вспышек) составила 1,4 пациенто-лет в исследованиях за 4 года. Такая частота развития увеита не свидетельствует о повышенном риске при лечении секукинумабом [38].

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело против CD20. Данный вид воздействия, направленный на ликвидацию В-клеток, привел к стабильной ремиссии увеита у пациентов с предшествующей безрезультатностью других методов лечения. У всех пациентов, отобранных для исследования, был васкулит сетчатки, а у 36% — макулярный отек. Ритуксимаб вводили в дозе 375 мг/м² внутривенно еженедельно на протяжении 8 недель, а затем ежемесячно в течение 4 месяцев подряд. После 24 месяцев наблюдения улучшение остроты зрения произошло у 38% пациентов. Рецидив возник в 24% случаев, при этом о каких-либо существенных побочных эффектах сообщено не было. Таким образом, можно говорить о хорошем ответе на данный вид патогенетической терапии [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время лечение неинфекционных увеитов начинают с назначения иммуносупрессивных препаратов. Однако анализ современной литературы показал, что их применение является малоэффективным, приводит к учащению рецидивов увеита, возникновению нежелательных осложнений и необходимости перевода пациентов на биологические модуляторы иммунного ответа. Препараты против фактора некроза опухоли альфа в настоящее время являются наиболее широко используемыми, особенно адалимумаб и инфликсимаб. Следует рассмотреть вариант использования биологической терапии в качестве препаратов выбора в лечении неинфекционных увеитов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Медведев И.Б. — научное руководство, концепция исследования, научное редактирование текста, итоговые выводы;
Самодурова Е.В. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, подготовка и научное редактирование статьи, оформление библиографии;
Светличная С.В. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, подготовка и научное редактирование статьи, оформление библиографии;
Баталина Л.В. — анализ и интерпретация данных, подготовка и научное редактирование статьи;
Дергачева Н.Н. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, подготовка и научное редактирование статьи, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 2nd Edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
- Давыдова ГА, Лисицына ТА, Ковалева ЛА, Сорожжина ЕС, Зайцева АА, Байсангурова АА. Клинические вариации увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях. Обзор литературы. Часть 1. *Офтальмология*. 2022;19(3):465–474. Davydova GA, Lisitsyna TA, Kovaleva LA, Sorokina ES, Zaitseva AA, Baisangurova AA. Clinical variations of uveitis in immuno-inflammatory diseases. Literature review. Part 1. *Ophthalmology*. 2022;19(3):465–474 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-3-465-474.
- Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis Ch, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos Ch, Androudi S. A Focus on the Epidemiology of Uveitis, Ocular Immunology and Inflammation, 2018;26(1):2–16. doi: 10.1080/09273948.2016.1196713.
- Давыдова Г.А., Лисицына Т.А., Ковалева Л.А., Сорожжина Е.С., Зайцева А.А., Байсангурова А.А. Клинические вариации увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях. Обзор литературы. Часть 2. *Офтальмология*. 2022;19(4):719–726. doi: 10.18008/1816-5095-2022-4-719-726G.
- Davydova G.A., Lisitsyna T.A., Kovaleva L.A., Sorozhkina E.S., Zaitseva A.A., Baisangurova A.A. Clinical Variations of Uveitis in Immuno-Inflammatory Diseases. Review of the Literature. Part 2. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):719–726. doi: 10.18008/1816-5095-2022-4-719-726G.
- Арбеньева НС, Чехова ТА, Братко ВИ, Обухова ОО, Горбенко ОМ, Шваюк АП, Повещенко ОВ, Трунов АН, Черных ВВ. Влияние комплексного лечения с использованием тромбоцитарной аутоплазмы на клинико-лабораторные показатели пациентов с эндогенным увеитом и макулярным отеком. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(5):110–118. Arbenyeva NS, Chekhov TA, Bratko VI, Obukhova OO, Gorbenko OM, Shvayuk AP, Poveshchenko OV, Trunov AN, Chernykh VV. Effect of complex treatment using platelet autoplasm on clinical and laboratory parameters of patients with endogenous uveitis and macular edema. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(5):110–118 (In Russ.). doi: 10.15372/SSMJ20190513.
- Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Bechet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):600–604. doi: 10.1002/art.24423.
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–39. Galushko EA, Nasonov EL. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39 (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- 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 Sep;140(3):509–516. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057.
- Denniston A, Barry R, Nguyen Q, Lee R, Murray P. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1891–1911. doi: 10.2147/oph.s47778.
- Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res*. 2018 Sep 21;7:F1000 Faculty Rev-1512. PMID: 30345001; PMCID: PMC6173104. doi: 10.12688/f1000research.14956.1.
- Hansen IS, Schoonejans JM, Sritharan L, van Burgsteden JA, Ambarus CA, Baeten DLP, den Dunnen J. ER stress abrogates the immunosuppressive effect of IL-10 on human macrophages through inhibition of STAT3 activation. *Inflamm Res*. 2019 Sep;68(9):775–785. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31227842; PMCID: PMC6667425. doi: 10.1007/s00011-019-01261-9.
- Rademacher J, Poddubnyy D, Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Sep 12;12:1759720X20951733. doi: 10.1177/1759720X20951733. PMID: 32963592; PMCID: PMC7488890.
- Дроздова ЕА. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов. *Клиническая офтальмология: РМЖ*. 2016;3:155–159. doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-3-155-159. Drozdova EA. Questions of classification and epidemiology of uveitis. *Clinical Ophthalmology: RMZH*. 2016;3:155–159 (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-3-155-159.
- Давыдова Г.А., Лисицына Т.А., Ковалева Л.А., Сорожжина Е.С., Зайцева А.А., Байсангурова А.А. Клинические вариации увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях. Обзор литературы. Часть 1. *Офтальмология*. 2022;19(3):465–474. doi: 10.18008/1816-5095-2022-3-465-474.
- Davydova GA, Lisitsyna TA, Kovaleva LA, Sorozhkina ES, Zaitseva AA, Baisangurova AA. Clinical Variations of Uveitis in Immuno-Inflammatory Diseases. Review of the Literature. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):465–474. doi: 10.18008/1816-5095-2022-3-465-474.
- Cantini F, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Niccoli L. Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview. *J Rheumatol Suppl*. 2015 Nov;93:27–9. doi: 10.3899/jrheum.150630.
- Lee JH, Choi M, Rim TH, Lee SC, Lee CS. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Ankylosing Spondylitis Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(1):64–69. doi: 10.1080/09273948.2017.1359630. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29020487.
- Balasubramaniam B, Chong YJ, Azzopardi M, Logeswaran A, Denniston AK. Topical Anti-Inflammatory Agents for Non-Infectious Uveitis: Current Treatment and Perspectives. *J Inflamm Res*. 2022 Nov 28;15:6439–6451. doi: 10.2147/JIR.S288294. PMID: 36467992; PMCID: PMC9717596.
- Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C, Tay-Kearney M-L, Neri P, Douglas K, Pathai S, Song AP, Kron M, Foster CS. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;49(3):438–445. ISSN 0049-0172. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.004.
- Valdes LM, Sobrin L. Uveitis Therapy: The Corticosteroid Options. *Drugs*. 2020;80:765–773. doi: 10.1007/s40265-020-01314-y.
- Арбеньева НС, Чехова ТА, Братко ВИ, Трунов АН, Черных ВВ. Оценка эффективности комплексного лечения неинфекционных увеитов, сопровождающихся макулярным отеком. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;3:199–202. Arbenyeva NS, Chekhov TA, Bratko VI, Trunov AN, Chernykh VV. Evaluation of the effectiveness of complex treatment of non-infectious uveitis accompanied by macular edema. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018;3:199–202 (In Russ.).
- Крахмалева ДА, Пивин ЕА, Труфанов СВ, Маложен СА. Современные тенденции в лечении увеитов. *Офтальмология*. 2017;14(2):113–119. Krakhmaleva DA, Pivin EA, Trufanov SV, Malozhen SA. Modern trends in the treatment of uveitis. *Ophthalmology*. 2017;14(2):113–119 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2017-2-113-119.
- Hunter RH, Lobo A-M. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. *Clinical Ophthalmology*. 2011;5:1613–1621.
- Лебедев ОИ, Суворов АВ, Матненко ТЮ, Салихов ММ. Иммуноterapia увеитов, ассоциированных с системными заболеваниями. *РМЖ. Клиническая офтальмология* 2013;13(2):69–71. Lebedev OI, Surov AV, Matnenko TYu, Salikhov MM. Immunotherapy of uveitis associated with systemic diseases. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2013;13(2):69–71 (In Russ.).
- The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group, Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, Jabs DA, Louis TA, Sugar EA, Thorne JE. Randomized Comparison of Systemic Anti-inflammatory Therapy Versus Fluocinolone Acetonide Implant for Intermediate, Posterior and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2011 October;118(10):1916–1926. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.027.
- Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B, Skalak C, Butuner Z, Ashton P. Long-term follow-up results of a pilot trial of a fluocinolone acetonide implant to treat posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112(7):1192–1198. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.03.013.
- Tirelli F, Zannin ME, Vittadello F, Agnolucci J, Mazzarolo M, Zulian F. Methotrexate Monotherapy in Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis: Myth or Reality? *Ocular Immunology and Inflammation*. 2022 Oct-Nov;30(7-8):1763–1767. doi: 10.1080/09273948.2021.1951303.
- Smith WM. Cyclosporine: A Historical Perspective on Its Role in the Treatment of Noninfectious Uveitis. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2017;5:247–262. doi: 10.1089/jop.2016.0155.
- Дроздова ЕА. Иммуносупрессивная терапия неинфекционных увеитов и ретиноваскулитов. *Офтальмология*. 2012;9(2):58–61. Drozdova EA. Immunosuppressive therapy of non-infectious uveitis and retinovasculitis. *Ophthalmology*. 2012;9(2):58–61 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2012-2-58-61.
- Лисицына ТА, Давыдова ГА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Катаргина ЛА, Насонов ЕЛ. Сравнительная эффективность различных схем иммуносупрессивной терапии увеита у пациентов с болезнью Бехчета. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):173–183. Lisitsyna TA, Davydova GA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Katargina LA, Nasonov EL. Comparative effectiveness of various immunosuppressive therapy regimens for uveitis in patients with Behçet's disease. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):173–183 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-173-183.
- Duica I, Voinea LM, Mitulescu C, Istrate S, Coman IC, Ciuluvica R. The use of biologic therapies in uveitis. *Rom J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun;62(2):105–113. PMID: 30206553; PMCID: PMC6117529.
- Sharma SM, Damato E, Hinchcliffe AE, Andrews CD, Myint K, Lee R, Dick AD. Long-term efficacy and tolerability of TNF α inhibitors in the treatment of non-infectious ocular inflammation: an 8-year prospective surveillance study. *Br J Ophthalmol*. 2021 Sep;105(9):1256–1262. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312767. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30862619; PMCID: PMC8380906.
- Van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, Griep EN, Koehorst CBJM, Kok MR, Schilder AM, Verhoef M, van der Horst-Bruinsma IE. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab — The GO-EASY Study. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):153–159. doi: 10.3899/jrheum.180312. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30385705.
- Arepalli S, Rosenbaum JT. The use of biologics for uveitis associated with spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Jul;31(4):349–354. doi: 10.1097/BOR.0000000000000619. PMID: 31107288.
- van der Horst-Bruinsma IE, Robinson PC, Favalli EG, Verbraak FD, Kim M, Kumke T, Bauer L, Hoepken B, Deodhar A. Certolizumab Pegol Treatment in Patients with Axial-Spondyloarthritis-Associated Acute Anterior Uveitis: a Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2022 Dec;9(6):1481–1497. doi:10.1007/s40744-022-00486-1. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36178585; PMCID: PMC9562975.
- Leclercq M, Desbois AC, Domont F, Maalouf G, Touhami S, Cacoub P, Bodaghi B, Saadoun D. Biotherapies in Uveitis. *J Clin Med*. 2020 Nov 8;9(11):3599. doi: 10.3390/jcm9113599. PMID: 33171664; PMCID: PMC7695328.

36. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Hernández MV, Espinosa G, Sainz de la Maza M, Adán A. Twenty-four month follow-up of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema. *Retina*. 2018;38(7):1361–1370. doi: 10.1097/IAE.0000000000001690.
37. Maccora I, Abu Rumeileh S, Curci F, de Libero C, Marrani E, Mastrolia MV, Pagnini I, Simonini G. Tocilizumab and Abatacept for the Treatment of Childhood Chronic Uveitis: A Monocentric Comparison Experience. *Front Pediatr*. 2022 Apr 12;10:851453. doi: 10.3389/fped.2022.851453. PMID: 35498797; PMCID: PMC9039300.
38. Deodhar AA, Miceli-Richard C, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Gladman DD, Blanco R, Das Gupta A, Martin R, Safi J Jr, Porter B, Shete A, Rosenbaum JT. Incidence of uveitis in secukinumab-treated patients with ankylosing spondylitis: pooled data analysis from three phase 3 studies. *ACR open rheumatology*. 2020;2(5):294–299. doi: 10.1002/acr2.11139
39. Lasave AF, You C, Ma L, Abusamra K, Lamba N, Valdes Navarro M, Meese H, Foster CS. Long-term outcomes of rituximab therapy in patients with noninfectious posterior uveitis refractory to conventional immunosuppressive therapy. *Retina*. 2018;38(2):395–402. doi: 10.1097/IAE.0000000000001563.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Медведев Игорь Борисович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ФДПО

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8111-0919>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Самодурова Елизавета Владиславовна
 студентка 5-го курса

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9145-7687>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Светличная Светлана Владимировна
 студентка 5-го курса

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Баталина Лариса Владимировна
 кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии ФДПО

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3741-6056>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дергачева Надежда Николаевна
 ассистент кафедры офтальмологии ФДПО

ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3441-9072>

ABOUT THE AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University

Medvedev Igor B.

MD, Professor, head of the Ophthalmology department, Faculty of Continuing Professional Education

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8111-0919>

Pirogov Russian National Research Medical University

Samodurova Elizaveta V.

5th year student

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9145-7687>

Pirogov Russian National Research Medical University

Svetlana Vladimirovna Svetlichnaya,

5th year student

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Pirogov Russian National Research Medical University

Batalina Larisa V.

PhD, assistant department of the Ophthalmology department, Faculty of Continuing Professional Education

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3741-6056>

Pirogov Russian National Research Medical University

Dergacheva Nadezhda N.

assistant department of the Ophthalmology department, Faculty of Continuing Professional Education

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3441-9072>