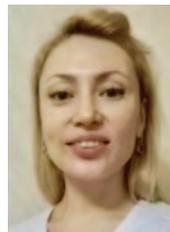


Аутоиммунные увеиты. Обзор

А.Н. Плеханов^{1,2}О.П. Сверкунова^{1,3}Ю.В. Иванова^{1,2}А.С. Фомина^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», Медицинский институт
ул. Октябрьская, 36-а, Улан-Удэ, 670002, Республика Бурятия, Российская Федерация

² НУЗ «Отделенческая клиническая больница» на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД»
ул. Комсомольская 1-б, Улан-Удэ, 670002, Республика Бурятия, Российская Федерация

³ ГАУЗ «Республиканская больница им. Н.А. Семашко»
ул. Павлова, 12, Улан-Удэ, 670031, Республика Бурятия, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Госрыбцентр»
ул. Хахалова, 4-б, Улан-Удэ, 670034, Республика Бурятия, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2019;16(1):5–11

Многие годы в офтальмологии существует сложная, трудноразрешимая проблема, связанная с воспалением сосудистой оболочки глаза — увеит. Специалисты всего мира пытаются разобраться в данной гетерогенной патологии органа зрения, которая за короткое время может привести к резкому снижению остроты зрения, развитию тяжелых осложнений и дальнейшей инвалидизации. Число пациентов с воспалением сосудистого тракта стремительно растет с каждым годом, возраст молодеет. Клиническая картина данной патологии немного изменилась и часто стала проявляться в двух кардинально разных направлениях. Первое протекает как вялотекущая форма, а второе, наоборот, проявляется более агрессивно с быстрым развитием клинических проявлений в короткие сроки. В настоящее время имеются доказательства наличия эндогенной причины возникновения увеитов. В статье приводится обзор литературы, суммирующий современные взгляды на проблему аутоиммунных увеитов. Рассмотрены новые факторы, влияющие на этиологию, патогенез заболевания, некоторые аспекты терапии. Проанализированы основные экспериментальные модели аутоиммунных заболеваний сосудистого тракта глаза.

Ключевые слова: аутоиммунный увеит, иммунная система, аутоиммунный процесс, экспериментальная модель, иммуномодулятор

Для цитирования: Плеханов А.Н., Фомина А.С., Сверкунова О.П., Иванова Ю.В. Аутоиммунные увеиты. Обзор. *Офтальмология*. 2019;16(1):5–11. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-5-11>

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

Конфликт интересов отсутствует

Autoimmune Uveitis. Review

A.N. Plekhanov^{1,2}, A.S. Fomina^{1,4}, O.P. Sverkunova^{1,3}, J.V. Ivanova^{1,2}

¹ Buryat State University

Oktyabrskaya str., 36-A, Ulan-Ude, 670002, Republic of Buryatia, Russia

² Clinical Hospital at the Ulan-Ude station Russian Railways
Komsomolskaya str., 1-b, Ulan-Ude, 670002, Republic of Buryatia, Russia

³ The Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko
Pavlova str., 12, Ulan-Ude, 670031 Republic of Buryatia, Russia

⁴ Baikal Branch "State Scientific and Production Center of Fishery"
Khakhalova str., 4-b, 670034, Ulan-Ude, Republic of Buryatia, Russia



A.N. Plekhanov, A.S. Fomina, O.P. Sverkunova, J.V. Ivanova

Contact information: Sverkunova Oksana P., posterstealer@mail.ru

Autoimmune Uveitis. Review

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2019;16(1):5–11**

For many years in ophthalmology there is a complex intractable problem associated with inflammation of the vascular membrane of the eye, the so-called uveitis. Experts around the world are trying to understand this heterogeneous pathology of the visual organ, in a short time, which can lead to a sharp decrease in visual acuity, the development of severe complications and further disability. The number of patients with inflammation of the vascular tract is growing rapidly every year, the age is younger. The clinical picture of this pathology has changed slightly. Often began to manifest itself in two radically different directions. It proceeds as a sluggish form or vice versa manifests itself more aggressively with the rapid development of clinical manifestations in a short time. Currently, there is evidence of endogenous causes of uveitis.

The article provides a review of the literature summarizing modern views on the problem of autoimmune uveitis. New factors affecting the etiology, pathogenesis of the disease, some aspects of therapy are considered. In addition, the main experimental models of autoimmune diseases of the vascular tract of the eye are analyzed.

Keywords: autoimmune uveitis, immune system, autoimmune process, experimental model, immunomodulator

For citation: Plekhanov A.N., Fomina A.S., Sverkunova O.P., Ivanova J.V. Autoimmune Uveitis. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1):5–11. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-5-11>

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

There is no conflict of interests

Увеиты — обширная и полиморфная группа воспалительных заболеваний сосудистого тракта глаза. Несмотря на немалые успехи, достигнутые в современной офтальмологии, вопрос своевременной диагностики и лечения заболеваний сосудистой оболочки глаза не теряет своей актуальности. Значимость данной проблемы определяется высокими темпами снижения остроты зрения, стремительным развитием осложнений и ранней инвалидизацией. Данная патология чаще развивается у молодого трудоспособного населения [1–3].

В 2010 году, по оценкам ВОЗ, 285 миллионов человек имели ослабленное зрение, из них 39 миллионов слепых, причем приблизительно 10 % обусловлено наличием увеита [4]. Примерно у 30–60 % больных увеиты принимают хроническое течение. В развитых странах число заболевших увеитом ежегодно составляет 15–38 человек на 100 тыс. населения, среди которых 10–35 % становятся слепыми или слабовидящими [3]; примерно от 70 до 90 % увеитов имеют неинфекционную этиологию [5, 6]. Причиной воспаления сосудистого тракта глаза могут быть ограниченные воспалительные заболевания глаза, опухоли. При инфекционной этиологии увеита число инвалидности не превышает 15 %, на фоне системных заболеваний инвалидизация составляет 30 %, а при увеитах, возникших вследствие внутриутробной инфекции, она может достигать 70–80 % [3]. Посттравматический асептический увеит наблюдается практически во всех случаях проникающих ранений глаза. При этом в 30–35 % случаев воспалительный процесс приобретает тяжелое или хроническое рецидивирующее течение [1].

В структуре всех увеитов аутоиммунные увеиты составляют до 50 % и характеризуются наиболее сложным и тяжелым течением. Дебют многих аутоиммунных процессов начинается именно с возникновения увеита. Например, частота увеита при анкилозирующем спондилите (АС) составляет 20–40 %, реактивном артрите — 12–37 %, воспалительных заболеваниях кишечника — 2–9 % [2, 7]. До 75 % всех передних увеитов в детском возрасте составляют увеиты, ассоциированные с ювенильным иди-

патическим артритом (ЮИА) [8, 9]. При других воспалительных заболеваниях глаз ведущая роль в развитии патологии принадлежит инфекционным факторам.

В патогенезе увеитов инфекция часто выступает только в качестве пускового механизма для развития заболевания. С течением времени инфекционный фактор перестает действовать или его роль в патогенезе внутриглазного воспаления становится несущественной, а основное место занимают другие иммунопатологические факторы [10, 11], главным образом аутоиммунные органоспецифические реакции. Так, причинами интраокулярного воспаления, приводящего к развитию аутоиммунного увеита, могут быть любые микроорганизмы, включая *Toxoplasma gondii*, цитомегаловирус, вирус простого герпеса [12]. После инфицирования патогенными микроорганизмами наблюдается спонтанная или иммуноопосредованная элиминация индуцирующих (первичных) микробных антигенов, а течение увеита приобретает аутоиммунный характер.

Для ревматических заболеваний характерно развитие переднего увеита, частота развития которого может достигать 90 %. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), имеет тяжелое течение с развитием осложнений, которые составляют до 40 %, что может привести к резкому снижению остроты зрения, а при отсутствии своевременного лечения — и к полной потере зрения [2, 13, 14]. Эта патология встречается преимущественно у детей до 16 лет.

В большинстве случаев увеит имеет двусторонний характер. При одностороннем процессе прогрессирование с поражением контралатерального глаза часто отмечается в течение первых 12 месяцев. При ЮИА увеит развивается в течение 1, 2 и 4 лет после манифестации артрита у 73, 77 и 90 % пациентов соответственно. Увеит, обусловленный ЮИА, является наиболее частым типом увеита (83 %); развитие осложнений наблюдается приблизительно в половине случаев в течение 5 лет после установления диагноза [15]. Традиционно воспаление увеального тракта при ЮИА протекает в виде хронического негранулема-

тозного двустороннего переднего увеита (в 70 % случаев). Редко встречается острый передний увеит [16, 17].

Увеит при болезни Бехчета встречается чаще у мужчин Юго-Восточного региона и Японии. Обнаружена генетическая связь патологии с HLA-B5 антигеном. У 100 % больных обнаруживаются рецидивирующие афтозные язвы слизистой оболочки полости рта, слизистой оболочки губ, задней стенки глотки, мягкого нёба, язычка и языка; поражения кожи в виде узелковой эритемы, псевдофолликулита, папулопустулезных или акнеподобных высыпаний. Поражения глаз в виде двустороннего переднего и (или) заднего увеита встречаются у 75–80 % больных и у 1/3 пациентов предшествуют манифестации системных симптомов. При остром переднем увеите типичным признаком воспаления служит гипопион, уровень которого может меняться при наклоне головы. В случаях хронического или рецидивирующего процесса могут развиваться тяжелые осложнения (катаракта, помутнение роговицы, вторичная глаукома и др.) [16, 18]. Для задних форм увеитов при болезни Бехчета характерны тяжелые ретинальные поражения, сочетающиеся с васкулитом и витреитом. В острой фазе воспаления на глазном дне визуализируются множественные поверхностные инфильтраты сетчатки белого цвета, возможен отек сетчатки.

Синдром Фогта — Коянаги — Харада представляет собой, как правило, двусторонний гранулематозный увеит, протекающий на фоне различных системных поражений. Синдром Фогта — Коянаги характеризуется сочетанием увеита с тугоухостью и витилиго, синдром Харада — сочетанием увеита с неврологическими нарушениями. Оба синдрома демонстрируют разные проявления одного и того же патологического процесса. Наиболее часто синдром встречается в восточных странах (особенно в Японии). В России заболевание обычно регистрируют в районе Среднего и Нижнего Поволжья. Установлена связь заболевания с HLA-DR4 и -DRw53. Вероятным механизмом развития системного процесса считают селективное аутоиммунное поражение меланоцитов [16]. Ретинальные изменения видны в виде мелких складок, отходящих от макулы (серозная отслойка пигментного эпителия).

Одной из редких форм увеита аутоиммунной природы является хориоретинопатия Birdshot (ретинопатия «Выстрел дробью»). У подавляющего большинства пациентов выявляется связь с HLA-A29. Связь этой патологии с S-антигеном сетчатки давно установлена [19, 20]. Основные жалобы: плавающие помутнения, снижение зрения, никталопия и нарушение цветового зрения. Клинически диагностируют передний увеит с нежными преципитатами, диффузный витреит с появлением на глазном дне активных мелких воспалительных фокусов кремового цвета в виде «пробитых дробью» пятен. Очаги располагаются на уровне наружных слоев сетчатки, пигментного эпителия и хориокапиллярного слоя и могут группироваться в об-

ласти макулы и средней периферии сетчатки или преимущественно в макулярной области.

Постоперационный факогенный увеит имеет аутоиммунную природу воспаления, обусловленную выработкой антител на собственные антигены хрусталика. Клинически процесс характеризуется светобоязнью, выраженной цилиарной болезненностью в оперированном глазу. При осмотре обнаруживают клеточные элементы во влаге передней камеры, гиперемии радужки, синехии. Отмечают также набухание хрусталиковых масс, сопровождающееся локальным или диффузным бомбажем радужки и измельчением передней камеры [21].

Несмотря на большое количество работ, описывающих иммунологические отклонения при аутоиммунных системных заболеваниях, четких клинических маркеров, прогнозирующих тяжесть течения увеита и прогноз заболевания, не существует [22, 23]. Для выявления механизмов течения аутоиммунных заболеваний в настоящее время широко применяются экспериментальные модели, которые впервые были проведены на морских свинках и позднее воспроизведены на мышах и крысах. Наиболее часто воспроизводится модель аутоиммунного увеоретинита [24, 25], причем с помощью активной иммунизации с антигенами сетчатки, эмульгированными в адьюванте Фрейнда. В последнее время появились модели на мышах на основе трансгенной экспрессии белков сетчатки [26, 27].

В качестве индукторов воспаления в ходе моделирования аутоиммунных увеитов обычно используются ретинальные антигены в комбинации с бактериальными адьювантами [28] или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, такие как липополисахарид (ЛПС) [29], пептидогликан и мурамилпептиды [30].

Для инициирования аутоантиген-индуцированных моделей вводят аутоантиген-специфические Т-лимфоциты и дендритные клетки, нагруженные ретинальными антигенами [31, 32]. Интересно, что при введении зрелых дендритных клеток, нагруженных ретинальными антигенами, отмечается развитие гранулоцитарной инфильтрации, что связано с формированием Th1- и Th2-типов иммунного ответа в противоположность традиционным аутоантиген-индуцированным моделям с лимфоидной инфильтрацией и продуктами Th1- и Th2-клеток [33].

При введении бактериального липополисахарида, содержащего высококонсервативный полисахарид А, отмечается воспалительная реакция с нейтрофильной инфильтрацией ресничного тела и передней камеры глаза [34].

При иммунизации животных (мышей или крыс) ретинальными антигенами, например аррестином (S-антиген) совместно с бактериальными адьювантами, такими как токсин *Bordetella pertussis*, или полным адьювантом Фрейнда с убитыми клетками *Mycobacterium bovis*, происходит активация клеток врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки,

НК- и НКТ-клетки, $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты). В результате происходит модуляция адаптивного иммунного ответа по направлению к аутоиммунному. Известно, что при введении аррестина ключевыми медиаторами воспаления являются IFN- γ и интерлейкин-17 (IL-17), отмечается лимфоидная инфильтрация задних отделов сосудистой оболочки глаза [35].

Генетически модифицированные животные также используются для моделирования аутоиммунных увеитов. У мышей, трансфицированных геном HLA-A29, в возрасте 8–12 месяцев спонтанно развивается увеит [36].

Модель рековерин-ассоциированной аутоиммунной ретинопатии является примером использования гибридной технологии для инициации увеита [37]. Ca^{2+} -связывающий протеин рековерин ингибирует родопсинкиназу и тем самым регулирует фототрансдукцию. Антирековеринозные иммуноглобулины обнаруживаются в сыворотке крови больных канцер-ассоциированной ретинопатией [38] и меланома-ассоциированной ретинопатией [39]. Интравитреальное введение этих антител обезьянам, крысам и кроликам вызывает повреждение сетчатки вследствие наличия апоптозоретинальных клеток. Внутривитреальное введение антирековерин-продуцирующих гибридных клеток мышам вызывало выраженный глиоз и инфильтрацию лейкоцитами сетчатки без значимых проявлений увеита, что соответствует патоморфологической картине аутоиммунной ретинопатии у человека [9].

Благодаря широкому спектру современных доклинических экспериментальных исследований в области офтальмологии удалось установить, что при увеитах наблюдается стимуляция местной и/или системной продукции и нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов, дефекты в системе интерферонов (ИНФ): дефицит или, наоборот, гиперпродукция ИНФ- α и/или ИНФ- γ , ослабление Т-клеточного иммунитета (особенно Т-хелперного звена), увеличение циркулирующих иммунных комплексов [19, 20, 40, 41].

По современным данным у больных с аутоиммунным увеитом бывают два основных вида иммунного ответа — генетически детерминированный (наследственный) и приобретенный (адаптивный). Так, по данным ряда авторов, в патогенезе переднего увеита имеет значение сцепленность с антигеном HLA-B27. Этот антиген является маркером генетической предрасположенности к увеитам при болезни Рейтера, анкилозирующем спондилите и реактивных артритов [42, 43]. Иммуногенетические исследования показали, что более характерным для пациентов с увеитом при ревматоидном артрите является антиген HLA-A25, в то время как у больных увеитом при болезни Бехтерева — HLA-B8, B22, B27, B41 [44, 45].

В основе адаптивного иммунитета лежат механизмы Т-клеточной и антителопосредованной иммунологической реактивности [32, 46]. Следует отметить, что у 30–80 % обследованных больных с увеитами обнаружена системная гиперпродукция медиаторов воспаления, главным образом ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, и ИЛ-6. Под

влиянием медиаторов воспаления происходит дезорганизация соединительной ткани, нарушается микроциркуляция, что приводит к гипоксии, ишемии и множеству других изменений в тканях глаза и способствует развитию внутриглазных осложнений. Исследование факторов хронизации увеитов у детей показало значительное превышение концентрации ИЛ-1 β , что характерно для острой фазы воспаления, а также ИЛ-6 — показателя наличия у воспалительной реакции аллергического компонента [19, 47]. Существует мнение о наличии механизма аутоиммунного увеита на основе молекулярной мимикрии, при которой инфекционный агент имеет одинаковые антигенные детерминанты с клетками тканей хозяина. В таком случае иммунный ответ против внедрившегося агента будет также направлен и против тканей самого хозяина. Неспецифическая поликлональная активация иммунной системы вирусами или другими иммуностимулирующими агентами, такими как компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий, также может приводить к подобным реакциям.

Схемы иммуно- и генотерапии аутоиммунных заболеваний в концептуальном понимании имеют много общего независимо от нозологической формы заболевания и локализации органа или ткани-мишени. В лечении аутоиммунных увеитов широко используются иммунофармакологические препараты широкого спектра действия [26, 40].

Среди традиционных фармакологических средств, получивших наибольшее распространение в терапии, следует выделить кортикостероиды. Кортикостероиды, образуя комплексы с цитоплазматическими рецепторами, достаточно легко проникают через наружную клеточную мембрану и после пенетрации клеточного ядра связываются с соответствующей регуляторной областью ДНК. В результате происходит снижение антигенпрезентирующими клетками синтеза цитокинов, определяющих интенсивность секреции ИЛ-2, а следовательно, и степень подавления Т-клеточных реакций [48].

Однако, как отмечают клиницисты, терапевтическая эффективность стероидов при лечении пациентов с хроническими увеитами составляет не более 50 % и обеспечивает лишь частичную ремиссию [49]. Рецидив заболевания возникает в ближайшие 2–3 недели после отмены препарата. Положительные результаты получены при сочетании стероидов с цитостатиками (в частности, с циклоспорином или азатиоприном) у пациентов с хроническими увеитами на фоне системных заболеваний соединительной ткани [50, 51]. Эффективность комбинированной терапии в данных сочетаниях составляет 70–85 %.

Циклоспорин А и такролимус подавляют активность кальцийнейрина, следствием этого является резкое падение уровня секреции ИЛ-2 — провоспалительного цитокина, играющего немаловажную роль в патогенезе аутоиммунного увеита [32, 48]. Вероятно, это приводит к угнетению клональной пролиферации аутореактивных к антигенам сетчатки Т-лимфоцитов, что ведет к тормо-

жению прогрессирования аутоиммунных нарушений и воспаления при увеите.

Аллопуринол оказывает положительный лечебный эффект в комбинированной терапии увеитов. Наличие такого эффекта связано с иммуномодулирующими свойствами аллопуринола, а также с тем, что этот препарат уменьшает объем окислительных повреждений тканей путем инактивации свободных радикалов [52, 53].

Одним из иммуносупрессантов, полученных в последние годы, является FTY 720, который, как показано на экспериментальных моделях у крыс Lewis с помощью клинических и патоморфологических исследований, ослабляет тяжесть и интенсивность аутоиммунного увеита. Препарат снижает сывороточный уровень аутоантител к S-антигену и подавляет пролиферацию антиген-специфических аутореактивных Т-лимфоцитов [54, 55].

Как показывает практика, подавляющее большинство используемых в настоящее время в офтальмологии иммуносупрессантов являются токсичными. Так, дозы, которые позволяют достигать стойкой ремиссии, вызывают многочисленные побочные эффекты, тогда как меньшие по объему дозы не позволяют адекватно контролировать течение заболевания.

К настоящему времени накоплен большой опыт антицитокиновой терапии увеитов. Одним из вариантов лечения увеитов, ассоциированных с системными заболеваниями, является применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Известно, что ФНО- α индуцирует экспрессию хемокинов, молекул адгезии и других цитокинов, направленных на продолжение воспаления. К группе ингибиторов ФНО- α относится препарат инфликсимаб, представляющий собой моноклональные антитела к ФНО- α [56]. Клинические испытания инфликсимаба показали положительные результаты при лечении задних увеитов, связанных с болезнью Бехчета, ювенильным идиопатическим артритом, серонегативной спондилоартропатией.

В исследовании S. Biester изучалось сочетанное воздействие глюкокортикоидов с препаратом адалимумаб. У 17 больных в период от 2-й до 16-й недели после начала лечения был получен положительный ответ на терапию. Эффективность препарата составила 88 % [57]. В то же время H. Schmeling описывает примеры обострения увеита на фоне терапии ингибиторами ФНО- α [58]. P. Marti-corena-Alvares указывает на развитие ретинопатии у пациентки на фоне применения препарата адалимумаб для лечения болезни Крона [59].

В экспериментальных моделях аутоиммунного увеита у мышей препарат анакинра показал положительные результаты при лечении увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета [60].

Таким образом, анализ изученной литературы показал, что в настоящее время существует достаточное количество иммуномодуляторов, которые могут стать альтернативой стандартной терапии аутоиммунных увеитов. Однако механизмы действия этих препаратов изучены не до конца. Поэтому дальнейшее применение требует подробного изучения их воздействия на аутоиммунные увеиты с обоснованием с позиции клинической иммунологии. Использование иммунологических методов в диагностике аутоиммунных увеитов, а также при разработке экспериментальных моделей увеитов, позволяет получать новые представления о роли иммунновоспалительных процессов при увеите. Результаты по изучению специфических и неспецифических маркеров иммунитета создают предпосылки для прогнозирования исходов аутоиммунных увеитов, что обуславливает также необходимость дальнейшего изучения механизмов развития и постановки новых экспериментальных моделей течения заболеваний.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Плеханов А.Н. — научное редактирование;
Фомина А.С., Сверкунова О.П. — сбор и обработка материала, написание текста;
Иванова Ю.В. — техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Марачева Н.М. Течение, исход посттравматического увеита у пациентов с проникающим ранением глазного яблока в зависимости от локализации проникающей раны в раннем и отдаленном периоде травмы. *Вестник Южноуральского государственного университета*. 2010;37:72–75. [Maracheva N.M. Posttraumatic uveitis flow at patients with penetrating wound of an eyeball depending on localization of a penetrating wound in the early and remote period of trauma. *Bulletin of the South Ural State University = Vestnik Yuzhno-Ural'skogo Universiteta*. 2010;37:72–75 (in Russ)].
2. Трунов А.Н. Дисбаланс цитокинов в слезной жидкости пациентов с аутоиммунными увеитами. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013;4:270–274. [Trunov N.N. Imbalans cytokines in the tear fluid in patients with autoimmune uveitis. *Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;4:270–274 (in Russ)].
3. Chang J.H., Wakefield D. Uveitis: a global perspective. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2002;10:263–279. DOI: 10.1076/ocli.10.4.263.15592
4. The World Health Report, WHO (2010) Global data on visual impairments. <http://www.who.int/blindness/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>. Accessed 21 Jan 2014.
5. Bodaghi B., Cassoux N., Wechsler B., Hannouche D., Fardeau C., et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:263–270.
6. Grange L.K., Kouchouk A., Dalal M.D., Vitale S., Nussenblatt R.B., et al. Neoplastic masquerade syndromes in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2013;157. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.11.002
7. Edmunds L., Elswood J., Calin A. New light on uveitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol.* 1991;18:50.
8. Edelman C. Epidemiology of visual loss in pediatric uveitis. *XXXIX International Congress of ophthalmology*. Sydney, 2002:138.
9. Julian K. Uveitis Related to Juvenile Idiopathic Arthritis: Familial Cases and Possible Genetic Implication in the Pathogenesis: A Cohort Study. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2010; 3:172–177.
10. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М., Медицина; 2000. 320 с. [Katargina L.A., Khatova A.V. Endogenous uveitis in children and adolescents. Moscow, Medicine: 2000. 320 p. (in Russ)].
11. Чеснокова Н.Б., Катаргина Л.А., Кузнецова Т.П. Антиокислительная активность слезы в прогнозе течения эндогенных увеитов. Пособие для врачей. М., 2003 18 с. [Chesnokova N.B., Katargina L.A., Kuznetsova T.P. The antioxidant activity of tears in the prognosis of endogenous uveitis. Manual for physicians. Moscow, 2003. 18 p. (in Russ)].
12. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. Увеиты (клиника, лечение). М.: 4-й филиал Воениздата, 2003. [Katznelson L.A., Tankovskiy V.E. Uveitis (clinic, treatment). Moscow: 4th branch Voennizdat; 2003 (in Russ)].

13. Дроздова Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях. М.: Издательство Т/Т; 2010. С. 160. [Drozhdova E.A. Uveitis in rheumatic diseases. Moscow, Publisher T/T; 2010:160 (in Russ)].
14. Ядыкина Е.В. Предрасполагающие факторы развития увеита при ювенильном идиопатическом артрите. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;9(2):190–193. [Yadykina E.V. Predisposing risk factors for the development of uveitis related to juvenile idiopathic arthritis. *Bashkortostan Medical Journal = Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2014; 9:2:190–193 (in Russ)].
15. Suarez-Figueroa M., Contreras I., Noval S. Side-effects of triamcinolone in young patients. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2006;81(7):405–407. DOI: 10.4321/S0365-66912006000700009
16. Сенченко Н.Я., Шуко А.Г., Малышев В.В. Увеиты: руководство. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). 2014. 160 с. [Senchenko N.Y., Shuko A.G., Malyshev V.V. Uveitis: A Guide. (Series "Library medical specialist"). 2014. 160 p. (in Russ)].
17. Nussenblatt R.B. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol.* 1990;14:303–308.
18. Моисев С.В. Увеит в практике ревматолога: роль ингибиторов фактора некроза опухоли а. Современная ревматология. 2009;4:76–81. [Moiseyev S.V. Uveitis in a rheumatologist's practice: a role of tumor necrosis factor- α inhibitors. *Modern Rheumatology = Sovremennaya revmatologiya*. 2009;4:76–81 (in Russ)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2009-577
19. Камиллов Х.М., Файзиева Д.Б. О специфической и неспецифической иммунологической реактивности у больных с эндогенным увеитом. *Офтальмология*. 2013;10(4):45–48. [Kamilov H.M., Fayzieva D.B. On the specific and nonspecific immune responsiveness in patients with endogenous uveitis. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2013;10(4):45–48 (in Russ)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2013-4-45-48
20. Yun S.L., Ahjoku A.O., Cheng-Rong Y., Charles E. Retinal cells suppress intraocular inflammation (uveitis) through production of interleukin-27 and interleukin-10. *Immunology*. 2011;132:492–500. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03379.x
21. Архипова Л.С. Симпатическая офтальмия (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). М.; Тверь; 2006. 248 с. [Arkhipova L.S. Sympathetic ophthalmia (pathogenesis, morbid anatomy, clinical picture, diagnosis, treatment, prevention). Moscow — Tver; 2006. 248 p. (in Russ)].
22. Rothova A., Buitenhuis H.J., Meenken C., Brinkman C.J., Linssen A., et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol.* 1992;76:137, 141. DOI: 10.1136/bjo.76.3.137
23. Smith J.R., Hart P.H., Williams K.A. Basic pathogenic mechanisms operating in experimental models of acute anterior uveitis. *Immunol. Cell Biol.* 1999;76:497–512. DOI: 10.1046/j.1440-1711.1998.00783
24. Калужин О.В., Дикинов З.Х., Евстигнеева И.В. Модели интраокулярного воспаления. *Иммунопатология*. 2011;2:14–19. [Kalyuzhin Z.H., Dikinov Z.H., Evsegneeva I.V. Models of intraocular inflammation. *Immunopathology = Immunopatologiya*. 2011;2:14–19 (in Russ)].
25. Forrester J.V., Klaska I.P., Yu T., Kuffova L. Uveitis in mouse and man. *Int Rev Immunol* 2013;32:76, 96. DOI: 10.3109/08830185.2012.747524
26. Chen J., Qian H., Horai R., Chan C.C., Falick Y. Comparative analysis of induced vs. spontaneous models of autoimmune uveitis targeting the interphotoreceptor retinoid binding protein. *PLoS One*. 2013; 8:e72161. DOI: 10.1371/journal.pone.0072161
27. Mattapallil M.J., Silver P.B., Mattapallil J.J., Horai R., Karabekian Z., et al. Uveitis-associated epitopes of retinal antigens are pathogenic in the humanized mouse model of uveitis and identify autoaggressive T cells. *J Immunol.* 2011;187:1977–1985. DOI: 10.4049/jimmunol.1101247
28. Caspi R.R. Animal models of autoimmune and immunemediated uveitis. *Drug discovery today: disease models*. 2006;3(1):3–9. DOI: 10.1016/j.ddmod.2006.03.005
29. Rosenbaum J.T., McDevitt H.O., Guss R.B., Egbert P.R. Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. *Nature*. 1980;286 (5773): 611–613. DOI: 10.1038/286611a0
30. Rosenzweig H.L., Martin T.M., Jann M.M. (NOD2, the gene responsible for familial granulomatous uveitis, in a mouse model of uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1518–1524. DOI: 10.1167/iov.07-1174
31. Caspi R.R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest*. 2010;120(9):3073–3083. DOI: 10.1172/JCI42440
32. Foxman E.F., Zhang M., Hurst S.D., Muchamuel T., Shen D., Wawrousek E.F., Chan C.C., Gery I. Inflammatory mediators in uveitis: differential induction of cytokines and chemokines in Th1- versus Th2-mediated ocular inflammation. *J. Immunol.* 2002;168:2483–2492. DOI: 10.4049/jimmunol.168.5.2483
33. Tang J., Zhu W., Silver P.B. Autoimmune uveitis elicited with antigen-pulsed dendritic cells has a distinct clinical signature and is driven by unique effector mechanisms: initial encounter with autoantigen defines disease phenotype. *J Immunol.* 2007;178 (9):5578–5587. DOI: 10.4049/jimmunol.178.9.5578
34. Hanashiro R., Fujino K., Guginfu Y., et al. Synthetic lipid A-induced uveitis and endotoxin-induced uveitis — comparative study. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1997;41(6):355–361. DOI: 10.1016/S0021-5155(97)00079-8
35. Li Q., Peng B., Whitcup S.M., et al. Endotoxin induced uveitis in the mouse: susceptibility and genetic control. *Exp. Eye Res.* 1995;61(5):629–632. DOI: 10.1016/S0014-4835(05)80056-9
36. Kozak Y., Camelo S., Pla M. Pathological aspects of spontaneous uveitis and retinopathy in HLA-A29 transgenic mice and in animal models of retinal autoimmunity: relevance to human pathologies. *Ophthalmic Res.* 2008;40(3–4):175–180. DOI: 10.1159/000119872
37. Lu Y., He S., Jia L., et al. Two mouse models for recoverin-associated autoimmune retinopathy. *Mol Vis.* 2010;16:1936–1948.
38. Adamus G., Ren G., Weleber R.G. Autoantibodies against retinal proteins in para-neoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol.* 2004;4:P/record No. 5. DOI: 10.1186/1471-2415-4-5
39. Lu Y., Jia L., He S., Hurley M.C., et al. Melanoma-associated retinopathy: a para-neoplastic autoimmune complication. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127 (12):1572–1580. DOI: 10.1001/archophthol.2009.311
40. Слепова О.С., Денисова Е.В., Катаргина Л.А., Мешкова Г.И. Роль и особенности нарушений в системе цитокинов при развитии пролиферативных осложнений у детей с периферическими увеитами. *Офтальмоиммунология*. 2007;1:260–264. [Slepova O.S., Denisova E.V., Katargina L.A., Meshkova G.I. The role and characteristics of disturbances in the system of cytokines in the development of proliferative complications in children with peripheral uveitis. *Ophthalmology = Oftalmologiya*. 2007;1:260–264 (in Russ)].
41. Черешнева М.В., Бахметьев Б.А., Сидоров Д.В., Дианова Д.Г. Исследование цитокинов в сыворотке крови больных с воспалительными заболеваниями глаз. *Цитокины и воспаление*. 2002;2:135. [Chernysheva M.V., Bakhmetev B.A., Sidorov D.V., Dianova D.G. Study of cytokines in serum of patients with inflammatory diseases of the eye. *Cytokines and inflammation = Citokiny i vospalenie*. 2002;2:135 (in Russ)].
42. Huhtinen M. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. *Br. J. Ophthalmol.* 2000;84:413–416. DOI: 10.1136/bjo.84.4.413
43. Zamecki K.J. HLA typing in uveitis: use and misuse. *Am. J. Ophthalmol.* 2010;2:189–193. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.09.018
44. Бикбов М.М. Иммуногенетическая характеристика передних увеитов при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;4:84–86. [Bikbov M.M. Immunogenetic profile of anterior uveitis in patients with rheumatoid arthritis and bechterew's disease. *Bashkortostan Medical Journal = Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2011;4:84–86 (in Russ)].
45. Nussenblatt R.B., Mittal K.K., Ryan S., Green W.R., Maumenee A.E. Birdshot retinopathy associated with HLA-A29 antigen and immune responsiveness to retinal S-antigen. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:147, 158. DOI: 10.1136/bjophthol-2016-309764
46. Меджидова С.Р. Современная теория иммунопатогенеза симптоматической офтальмии, роль иммунологических методов диагностики (обзор литературы). *Офтальмология*. 2011;3(7):90–97. [Medjidova S.R. Modern theory of immunopathogenesis of sympathetic ophthalmia, role of immunological diagnostic methods. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2011;3(7):90–97 (in Russ)].
47. Chan C.C., Mochizuki M. Sympathetic ophthalmia: an autoimmune ocular inflammatory disease. *Springer Semin Immunopathol*, 1999;21:125–134. DOI: 10.1007/BF00810245
48. Pleyer U., Liekfeld A., Baatz H., Hartmann C. Pharmakologische Modulation immunmedierter Erkrankungen des Auges. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* 1999;214:160–170.
49. Raizman M. Corticosteroid therapy of eye diseases. *Arch. Ophthalmol.* 1996;114:1000–1001. DOI: 10.1001/archoph
50. Kotter I., Duck H., Saal J. Therapy of Behcet's disease. *Ger. J. Ophthalmol.* 1996;5:92–97.
51. Kulkarny P. Review: Uveitis and immunosuppressive drugs. *J. Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2001;17:181–187. DOI: 10.1089/10807680151125537
52. Катаргина Л.А., Старикова А.В., Денисова Е.В. Эффективность применения ремикада при лечении увеитов, ассоциированных с заболеваниями суставов, у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2009;4:13–24. [Katargina L.A., Starikov A.V., Denisova E.V. The efficacy of Remicade for the treatment of uveitis associated with diseases of the joints, in children. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiiskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2009;4:13–24 (in Russ)].
53. Grus F.H., Augustin A.J., Loeffler K., Dick B., Lutz J., Pfeiffer N. Allopurinol has immunomodulating activity following topical and systemic application in experimental autoimmune uveitis. *Eur. J. Ophthalmol.* 2001;11(3):252–260.
54. Kurose S., Ikeda E., Tokiwa M., Hikita N., Mochizuki M. Effects of FTY 720, a novel immunosuppressant, on experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Exp. Eye Res.* 2000;70(1):7–15. DOI: 10.1006/exer.1999.0777
55. Morgan J.P., Robins R.A., Dua H.S., Tighe P.J. S antigen specific effector T cell activation detected by cytokine flow cytometry. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86:517–520.
56. Годзенко, А.А. Перспективы лечения увеита при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2011;2:37–42. [Godzenko A.A. Perspectives for uveitis treatment in rheumatic diseases. *Modern Rheumatology = Sovremennaya revmatologiya*. 2011;2:37–42 (in Russ)].
57. Biester S. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91:319–324. DOI: 10.1136/bjo.2006.103721
58. Schmelting H. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1008–1011. DOI: 10.1093/rheumatology/keh658
59. Probable diffuse retinopathy caused by adalimumab in a patient with Crohn's disease P. Marticorena-Alvares. *Journal Crohns Colitis*. 2012;6(9):950–953.
60. Botsios C. Resistant Behcet disease responsive to anakinra. *Annals Academy of Medicine*. 2008;149: 284–286.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», Медицинский институт
 НУЗ «Отделенческая клиническая больница» на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД»
 Плеханов Александр Николаевич
 доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хи-
 рургии, главный врач
 ул. Октябрьская, 36-а, Улан-Удэ, 670002, Республика Бурятия, Российская Федерация
 ул. Комсомольская, 1-б, Улан-Удэ, 670002, Республика Бурятия, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», Медицинский институт
 Байкальский филиал ФГБНУ «Госрыбцентр»
 Фомина Анастасия Сергеевна
 кандидат биологических наук, старший преподаватель, научный сотрудник от-
 дела науки
 ул. Октябрьская, 36-а, Улан-Удэ, 670002, Республика Бурятия, Российская Федерация
 ул. Хахалова, 4-б, Улан-Удэ, 670034, Республика Бурятия, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», Медицинский институт
 НУЗ «Отделенческая клиническая больница» на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД»
 Иванова Юлия Валентиновна
 кандидат медицинских наук, старший преподаватель медицинского института,
 врач клиническо-диагностической лаборатории
 ул. Октябрьская, 36-а, Улан-Удэ, 670002, Республика Бурятия, Российская Федерация
 ул. Комсомольская, 1-б, Улан-Удэ, 670002, Республика Бурятия, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», Медицинский институт
 ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»
 Сверкунова Оксана Петровна
 аспирант, врач-офтальмолог отделения микрохирургии глаз для взрослых
 ул. Октябрьская, 36-а, Улан-Удэ, 670002, Республика Бурятия, Российская Федерация
 ул. Павлова, 12, Улан-Удэ, 670031, Республика Бурятия, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

The Medical Institute of the Buryat State University
 The Clinical Hospital at the Ulan-Ude station Russian Railways
 Plekhanov Alexandr N.
 MD, Head of the Department of Faculty Surgery, head physician
 Oktyabrskaya str., 36-A, Ulan-Ude, 670002, Republic of Buryatia, Russia
 Komsomolskaya str., 1-b, Ulan-Ude, 670002, Republic of Buryatia, Russia

The Medical Institute of the Buryat State University
 Baikal Branch "State Scientific and Production Center of Fishery"
 Fomina Anastasija S.
 PhD, Senior Lecturer, scientific researcher
 Oktyabrskaya str., 36-A, Ulan-Ude, 670002, Republic of Buryatia, Russia
 Khakhalova str., 4-b, 670034, Ulan-Ude, Republic of Buryatia, Russia

The Medical Institute of the Buryat State University
 The Clinical Hospital at the Ulan-Ude station Russian Railways
 Ivanova Julija V.
 PhD, Senior Lecturer, doctor of clinical and diagnostic laboratory
 Oktyabrskaya str., 36-A, Ulan-Ude, 670002, Republic of Buryatia, Russia
 Komsomolskaya str., 1-b, Ulan-Ude, 670002, Republic of Buryatia, Russia

The Medical Institute of the Buryat State University
 The Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko.
 Sverkunova Oksana P.
 Postgraduate, ophthalmologist of the department of eye microsurgery for adults
 Oktyabrskaya str., 36-A, Ulan-Ude, 670002, Republic of Buryatia, Russia
 Pavlova str., 12, Ulan-Ude, 670031 Republic of Buryatia, Russia