



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Увеиты неинфекционные

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: H20.0, H20.1, H20.8, H20.9, H22.1, H30, H30.0, H30.1, H30.2, H30.8, H30.9, H35.0, H44.1

Возрастная группа: **взрослые, дети**

Разработчик клинических рекомендаций:

- **Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»**
- **Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»**

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных с здоровьем	8
1.5 Классификация	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	14
2.1 Жалобы и анамнез	14
2.2 Физикальное обследование	15
2.3 Лабораторная и общеклиническая диагностика	15
2.4 Инструментальная диагностика	17
2.5 Дифференциальная диагностика неинфекционных увеитов	19
3. Лечение	19
3.1 Консервативное лечение	19
3.2 Хирургическое лечение	31
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации	33
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	34
6. Организация оказания медицинской помощи	36
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на течение и исход заболевания)	36
7. Критерии оценки качества медицинской помощи	37
Список литературы	38
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	57

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	59
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	61
Приложение Б. Алгоритмы действия врача.....	62
Приложение В. Информация для пациентов	63
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	64

Список сокращений

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ВГД — внутриглазное давление

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ВПК – влага передней камеры

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты

ДЗН — диск зрительного нерва

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИАГ – индоцианиновая ангиография глаза

ИЛ - интерлейкин

ИОЛ — интраокулярная линза

МКБ 10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ — магнитно-резонансная томография

МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

ОКТ – оптическая когерентная томография

РФ — ревматоидный фактор

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

ССГ — синдром сухого глаза

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФАГ — флюоресцентная ангиография глаза

ЮИА - ювенильный идиопатический артрит

** – данным знаком обозначается лекарственный препарат, который используется по показаниям согласно инструкции его применения

– данным знаком обозначается лекарственный препарат, который используется по показаниям, которые не входят в инструкцию по применению лекарственного препарата.

Термины и определения

Гипопион – скопление лейкоцитов в углу передней камеры глаза снизу.

Гифема – скопление крови в углу передней камеры глаза снизу.

Задние синехии – сращения радужки и передней капсулы хрусталика.

Катаракта – помутнение хрусталика.

Медикаментозная ремиссия – увеит находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение не менее 3 месяцев подряд.

Неактивный увеит - отсутствие признаков воспаления со стороны переднего и заднего отрезка глаза.

Олигоартрит – артрит с поражением 1 – 4 суставов в течение первых 6 месяцев заболевания.

Полиартрит – артрит с поражением 5 или более суставов в течение первых 6 месяцев заболевания.

Передние синехии – сращения радужки и роговицы.

Преципитаты – агрегаты воспалительных клеток, откладывающиеся на эндотелии роговицы.

Ремиссия – увеит находится в неактивном состоянии в течение не менее 3 месяцев подряд без противовоспалительного лечения.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Увеит – это воспаление сосудистой оболочки глаза (радужки, цилиарного тела, хориоидеи), которое может распространяться на сетчатку, ее сосуды и зрительный нерв [1-8].

Неинфекционные увеиты - гетерогенная группа заболеваний аутоиммунного генеза, при которых, как правило, не удается обнаружить конкретного инфекционного агента, запускающего воспалительный процесс в сосудистой оболочке глаза [1, 9].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В этиопатогенезе неинфекционных увеитов предполагается ведущее значение иммунных механизмов, которые могут инициироваться различными экзогенными (общие инфекции, токсины, лекарства, травма глазного яблока и др.) и эндогенными (комплемент и др.) стимулами. Важными компонентами активации иммунного воспаления при увеите считаются: генетическая предрасположенность, молекулярная мимикрия, факторы окружающей среды и повреждение системы иммунной привилегированности глаза, что в итоге приводит к подавлению функции регуляторных Т-лимфоцитов, активации Т-хелперов (Th-1, Th-2, Th-17) и продукции провоспалительных цитокинов. Предполагается, что разнообразие клинических форм неинфекционных увеитов и особенности их течения обусловлены активацией различных субклассов CD4⁺ (Т-хелперов) и синтезом регуляторных молекул: интерлейкинов (IL): 1, 2, 4, 5, 6, 10, 13, 17, 23 и др., фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), что следует учитывать при выборе лечебных мероприятий [1, 2, 4, 9, 10-15]. В результате отмечается диффузная (при негранулематозном типе) или очаговая (при гранулематозном типе) инфильтрация внутренних оболочек глаза активированными иммунными клетками (макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки) с последующей деструкцией ткани и развитием в исходе фиброза, неоангиогенеза, атрофии [5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Заболеваемость увеитами взрослых составляет от 17 до 52 человек на 100 000 взрослого, детей - 3,5- 14 на 100000 детского населения в год, распространенность 38 - 717 и 28 - 106 на 100000 соответственно [16-23]. В Российской Федерации масштабных

эпидемиологических исследований неинфекционных увеитов не проводилось. В настоящее время опубликованы лишь единичные исследования, проводимые в регионах. В частности, в Пермском крае распространенность увеитов за 12 лет (2003–2014 гг.) возросла с 1,19 до 1,4 на 1000 населения, а заболеваемость – с 0,45 до 0,53 на 1000 [24].

Удельный вес увеитов в структуре глазной патологии составляет 5 - 15%. Наиболее часто дебют увеитов регистрируется у взрослых в возрасте 20 - 60 лет, у детей - старше 10 лет [21, 25]. Наиболее распространенной формой являются передние увеиты (37-62%), далее следуют задние (9-38%) и панувеиты (7-38%), реже диагностируются изолированные срединные увеиты - от 4 % до 17% [21, 26]. У детей срединные увеиты наблюдаются чаще, чем у взрослых, составляя до 42% [27].

Неинфекционные увеиты составляют 50 - 87% всех увеитов и более характерны для развитых стран [21, 23]. При этом частота и этиологическая структура неинфекционных увеитов в разных регионах мира, возрастных и этнических группах существенно варьирует.

25 - 50% всех увеитов сочетаются с системными и синдромными заболеваниями организма. У детей наиболее частой системной ассоциацией является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) [25, 26, 28]. Заболеваемость ЮИА ассоциированным увеитом составляет в среднем 1,5 – 2 на 100000 детского населения в год, распространенность – 8 – 11 на 100000 [29, 30.]. Увеит возникает у 10 – 30% пациентов с ЮИА, чаще у детей с олигоартритом и негативным по ревматоидному фактору полиартритом (табл. 1), с ранней манифестацией ЮИА (до 6 лет), а также одновременно или в первые 4 – 6 лет после дебюта суставного синдрома.

Таблица 1.

Частота развития увеита при различных субтипах ЮИА

Субтип ЮИА	Частота среди всех субтипов (%)	Частота развития увеита (%)
Олигоартрит	50 – 60	20 – 30
Полиартрит РФ отрицательный	20 – 30	5 – 25
Полиартрит РФ положительный	5 – 10	0,5 – 3
Системный	10 – 15	0,6 – 4
Артрит с энтезитом	1 – 7	11
Псориатический артрит	2 – 15	7 – 11
Неклассифицированные артриты	10 – 15	1 – 11

Другими возможными системными ассоциациями увеитов у детей являются синдром Блау (семейный ювенильный системный гранулематоз), синдром CINCA/NOMID, синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита, болезнь Кавасаки, у детей и у взрослых болезнь Фогта-Коянаги-Харада, болезнь Бехчета, саркоидоз,

воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), рассеянный склероз, склеродермия, системная красная волчанка, гранулематоз с полиангиитом.

Изолированными неинфекционными увеитами являются факогенный, симпатический, большинство случаев иридоциклита Фукса и глаукомоциклитического криза, HLA-B27 ассоциированный острый передний увеит без системной ассоциации, большинство срединных и ряд задних увеитов (острый пигментный эпителиит сетчатки, хориоретинит «выстрел дробью», хориокапилляриты).

У 35- 65% пациентов, несмотря на тщательное обследование, причину увеита установить не удастся - эти случаи относят к категории идиопатических увеитов [21, 25, 27].

Слепота вследствие увеитов и их осложнений наблюдается у 2 -15% пациентов в развитых и до 25% в развивающихся странах, что составляет 2,8 - 10% всех случаев слепоты [17, 21, 26, 28, 31].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

H20.0 – иридоциклит

H20.1 – хронический иридоциклит

H20.8 – другие иридоциклиты

H20.9 – иридоциклит неуточненный

H22.1 – иридоциклит при болезнях, классифицированных в других рубриках

H30 – хориоретинальное воспаление

H30.0 – очаговое хориоретинальное воспаление

H30.1 – диссеминированное хориоретинальное воспаление

H30.2 – задний циклит

H30.8 – другие хориоретинальные воспаления

H30.9 – хориоретинальное воспаление неуточненное

H44.1 – симпатический увеит

1.5 Классификация

Увеиты классифицируют по анатомической локализации, патоморфологии, типу течения. В настоящее время общепризнанной является классификация, предложенная рабочей группой экспертов SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) Working Group, 2005 представлена в таблице 1 [32, 33].

Таблица 1. Классификация увеитов

По первичной анатомической локализации	Передние - заболевания с первичной локализацией воспалительного процесса в радужке или радужке и цилиарном теле	- ирит - иридоциклит - передний циклит
	Срединные (интермедиальные, периферические) - заболевания с первичным вовлечением в воспалительный процесс стекловидного тела и периферии сетчатки	- парспланит - задний циклит - гиалит (витреит)
	Задние - воспалительные заболевания собственно сосудистой оболочки и/или сетчатки	- фокальный, мультифокальный, диффузный хориоидит, ретинит, хориоретинит или ретинохориоидит -нейроретинит - ретиноваскулит
	Генерализованные (панувеиты) - заболевания с вовлечением в воспалительный процесс радужки, стекловидного тела и собственно сосудистой оболочки и/или сетчатки	
По патоморфологической картине	Негранулематозные	
	Гранулематозные	
По течению	Острый	характеризуется внезапным началом и ограниченной продолжительностью (<3 месяцев)
	Хронический	персистирующий воспалительный процесс с обострениями, возникающими менее, чем через 3 месяца после отмены терапии
	Рецидивирующий	повторные атаки, разделенные периодом ремиссии без терапии ≥ 3 месяцев
В зависимости от числа пораженных глаз	Односторонний увеит	
	Двусторонний увеит	

Неинфекционные увеиты могут сочетаться с системными и синдромными заболеваниями организма или протекать в виде изолированного внутриглазного воспалительного процесса (см. раздел 1.3).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления увеита зависят от локализации воспаления, морфологической характеристики, степени его активности и течения, а также от клинической формы системного заболевания [5].

Жалобы. Пациенты с увеитами могут предъявлять жалобы на затуманивание или снижение зрения, плавающие помутнения перед глазом. При остром переднем увеите, пануевите, склероуевите, кератоуевите, кроме того, - на покраснение глаза, светобоязнь, слезотечение, боль в глазу, изменения цвета радужки, размеров и формы зрачка. При срединном и заднем увеите - на вспышки, выпадение фрагментов поля зрения, микро- и макропсии, искажение предметов, нарушение восприятия цветов. Дети с увеитами часто жалоб не предъявляют.

Клинические признаки переднего увеита:

- перикорнеальная или смешанная инъекция (может отсутствовать);
- «запотелость» эндотелия;
- преципитаты на задней поверхности роговицы: при негранулематозном воспалении - мелкие; при гранулематозном – средние и крупные. По мере стихания воспалительного процесса происходит уменьшение преципитатов в диаметре, границы их становятся четкими, в дальнейшем, как правило, происходит их резорбция;
- экссудативный и клеточный выпот во влагу передней камеры (ВПК), на основании которого оценивается активность и степень тяжести воспалительного процесса (таблицы № 2, 3) [32, 33];

Таблица 2. Критерии оценки клеточной реакции во влаге передней камеры

Степень	Количество клеток в поле зрения щелевой лампы 1 x 1 мм
0	< 1
0,5 +	1 – 5
1 +	6 – 15
2 +	16 – 25
3 +	26 – 50
4 +	> 50

Таблица 3. Критерии оценки экссудации во влагу передней камеры

Степень	Признаки
0	Отсутствует (радужка и хрусталик видны четко)
1 +	Слабая (радужка и хрусталик за легким флером)
2 +	Умеренная (радужка и хрусталик за умеренным флером)
3 +	Выраженная (радужка и хрусталик за густым флером)
4 +	Интенсивная (фибрин в передней камере, детали не видны)

Для более точной и объективной оценки экссудации во ВПК может быть применен метод лазерной флуофотометрии [34 - 36].

- гипопион во ВПК;

- гифема во ВПК;

- изменения радужки: отек стромы, расширение собственных сосудов, при гранулематозном воспалении могут образовываться узелки Кеппе (по краю зрачка) и Бусакка (в средней зоне радужки и углу передней камеры).

- возможно появление клеточной и экссудативной реакции в передних отделах стекловидного тела;

- при высокой активности воспаления в переднем отрезке возможно развитие макулярного отека и / или папиллита;

- возможно изменение внутриглазного давления (ВГД) по типу гипотонии или гипертензии.

По передний увеит наблюдается у большинства пациентов с ЮИА. Для большинства субтипов ЮИА (олигоартрит, полиартрит с отрицательным ревматоидным фактором, системный артрит, псориатический артрит с началом в дошкольном возрасте) типичен двусторонний хронический передний увеит с внешне малозаметным дебютом и обострениями воспалительного процесса, для артрита, сочетающегося с энтезитом, псориатического артрита с началом в школьном возрасте характерен острый односторонний передний увеит, обычно ассоциированный с HLA B27 и протекающий с выраженными симптомами раздражения глаза. Передний увеит наблюдается также при саркоидозе с манифестацией заболевания до 5 - 6 лет, HLA B27 ассоциированных увеитах у взрослых, гетерохромном циклите Фукса, глаукомоциклических кризах, склеродермии, болезни Кавасаки, у большинства пациентов с ВЗК, синдромом тубулоинтерстициального нефрита и увеита, редко при болезни Бехчета.

Клинические признаки срединного (интермедиарного, периферического) увеита:

- возможно появление запотелости эндотелия паралимбально в нижнем отделе, мелких или среднего размера преципитатов

- воспалительные клетки и экссудат в стекловидном теле, больше в периферических отделах. Интенсивность оценивается путем подсчета количества клеток (табл. 4) или относительной оценкой флера по затуманиванию четкости изображения глазного дна при непрямой офтальмоскопии с линзой 20 диоптрий [37].

Таблица 4. Критерии оценки степени выраженности клеточной и экссудативной реакции в стекловидном теле

Количество клеток в стекловидном теле (с линзой Груби)	Степень выраженности	Изменения при офтальмоскопии
0 - 1	0 +	Диск зрительного нерва, сосуды и слой нервных волокон сетчатки видны четко
2 - 20	следы	Минимальная нечеткость визуализации границ диск зрительного нерва, рефлексy слоя нервных волокон сетчатки не просматриваются
21-50	1 +	Диск зрительного нерва и сосуды сетчатки за легким флером
51-100	2 +	Диска зрительного нерва и сосуды сетчатки видны за флером
101-250	3 +	Диск зрительного нерва просматривается, однако границы за флером
более 251	4 +	Диск зрительного нерва не просматривается

- снежкообразные конгломераты в стекловидном теле;

- парспланит - подтип интермедиарного увеита, характеризующийся формированием снежкообразного экссудата у плоской части цилиарного тела преимущественно в нижнем отделе;

- возможен периферический ретиновасулит (расширение, извитость экссудация по ходу сосудов);

- возможно развитие макулярного отека и / или папиллита.

Периферический увеит у взрослых может ассоциироваться с саркоидозом, рассеянным склерозом, ВЗК, редко у детей с ЮИА, однако в большинстве случаев и у взрослых и у детей имеет идиопатический характер.

Клинические признаки заднего увеита:

- экссудация в стекловидное тело разной интенсивности (может отсутствовать при хориоидитах);

При хориоидитах на уровне наружных слоев сетчатки - пигментного эпителия - хориокапилляров в большинстве случаев офтальмоскопируются желтоватые фокусы, размеры и локализация которых определяется клинической формой заболевания. При купировании воспаления эти очаги могут полностью резорбироваться или

трансформироваться в зоны хориоретинальной атрофии, нередко окруженные гиперпигментацией [38 - 41].

При остром ретините (при неинфекционных увеитах наблюдается редко) выявляются инфильтраты в сетчатке в виде участков белесоватого цвета с нечеткими контурами. При купировании воспаления эти очаги могут полностью резорбироваться или трансформироваться в зоны ретинальной атрофии.

При активности воспаления в заднем отрезке глаза возможно выявление:

- макулярного отека сетчатки
- ретиноваскулита с появлением экссудата, реже - кровоизлияний вдоль сосудов;
- папиллита или неврита зрительного нерва;
- экссудативной отслойки сетчатки

К задним неинфекционным увеитам относят острый пигментный эпителиит сетчатки (болезнь Крилла), синдром множественных быстро исчезающих белых пятен, острую заднюю мультифокальную плакоидную пигментную эпителиопатию, острую зональную скрытую наружную ретинопатию, ретинохориоидит «выстрел дробью», мультифокальный хориоидит, пятнистую внутреннюю хориоидопатию, большинство случаев серпигинозного хориоидита [39, 41]. Задний увеит может наблюдаться при болезни Бехчета, болезни Фогта-Коянаги-Харада, ВЗК, ретиноваскулит - при СКВ [38, 40, 42- 44.]

При **пануевите (генерализованном увеите)** – сочетаются симптомы, описанные при переднем, срединном и заднем увеите, однако интенсивность их проявления может варьировать. По типу генерализованного протекают увеит при болезни Фогта-Коянаги-Харада, болезни Бехчета, синдроме Блау, симпатический увеит, редко - при синдроме тубулоинтерстициального нефрита и увеита, гранулематозе с полиангиитом [38, 40, 42, 44, 45].

Осложнения неинфекционных увеитов.

Частота развития и структура осложнений увеитов зависят от: локализации воспалительного процесса, длительности и тяжести его течения, этиологической формы увеита, возраста дебюта заболевания, адекватности диагностики и лечения.

Возможными осложнениями увеитов являются:

- вторичные дистрофии роговицы;
- формирование передних и синехий;
- формирование задних синехий вплоть до окклюзии зрачка;
- формирование прехрусталиковых мембран вплоть до секклюзии зрачка;
- рубеоз (неоваскуляризация) радужки;

- вторичная офтальмогипертензия и глаукома (с преангулярным, ангулярным, зрачковым или злокачественным блоком);
- осложненная катаракта;
- фиброз стекловидного тела;
- гемофтальм;
- окклюзия сосудов сетчатки
- неоваскуляризация сетчатки и / или ДЗН;
- отслойка сетчатки (регрматогенная, тракционная, экссудативная)
- хориоидальная неоваскуляризация
- атрофия ДЗН (частичная, полная)
- макулярный отек;
- эпиретинальная мембрана,
- макулярный разрыв
- макулопатия ишемическая,
- ретиношизис;
- ретинальный /субретинальный фиброз;
- гипотония и субатрофия глаза.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется сбор анамнеза и жалоб всем пациентам с неинфекционными увеитами для установления или уточнения диагноза [5, 46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 1. жалобы со стороны органа зрения могут включать: покраснение, светобоязнь, боль, снижение и/или затуманивание зрения, плавающие помутнения, «вспышки» света, молнии, искажение предметов, восприятия цветов, выпадение поля зрения, изменения цвета радужки, размеров и формы зрачка. Дети с увеитами часто жалоб не предъявляют.

2. При опросе следует обращать внимание на боли в спине в сочетании со скованностью после пробуждения (более 30 мин), боли в суставах и/или их отек, утреннюю скованность в суставах, наличие высыпаний на коже, поражение ногтей (по типу псориатического), наличие язвочек в полости рта и/или гениталий, онемение в кончиках пальцах и/или

чувство «ползания мурашек по спине», головные боли и их характер, шум и/или звон в ушах, нарушения слуха, кашель (не обусловленный курением и простудными заболеваниями), поседение и выпадение волос, витилиго, ночную полиурию, протеинурию, субфебрилитет, наличие тромбоза, парестезий и атаксии, уретрита, диареи, крови в кале, энтероколита и другой желудочно-кишечной симптоматики, гепатоспленомегалии, нарушения мозгового кровообращения, невынашивание беременности.

3. Наличие / отсутствие операций и травм органа зрения.

4. Следует уточнить наличие общих заболеваний, установленных специалистами.

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование не применяется для диагностики неинфекционных увеитов.

- **Рекомендуется** направлять к профильным специалистам (ревматолог, невролог, дерматолог, пульмонолог, терапевт, педиатр, кардиолог, гематолог, отоларинголог, уролог, гинеколог, гастроэнтеролог) пациентов с увеитами и подозрением на или установленными сопутствующими системными и синдромными заболеваниями с целью уточнения диагноза и/или активности системных и синдромных заболеваний, что важно для дальнейшей тактики лечения пациента [5, 46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: выбор профиля специалиста определяется в зависимости от предполагаемого или наличия у пациента системного или синдромного заболевания и риска системных осложнений.

2.3 Лабораторная и общеклиническая диагностика

Назначение дополнительных методов лабораторной диагностики проводится с целью уточнения диагноза, выявления системных и синдромных заболеваний, ассоциированных с увеитом, что важно для дальнейшей тактики лечения пациента. Решение о выборе и назначении дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования принимается по результатам базового обследования врачом офтальмологом и/или специалистами другого профиля (ревматолог, невролог, дерматолог, пульмонолог, кардиолог, гематолог, отоларинголог, уролог, гинеколог, гастроэнтеролог).

- **Рекомендуется** обследование на HLA-B27 пациентам с острыми передними увеитами, на HLA-A29 пациентам с подозрением на ретинохориоидит «выстрел дробью»,

на HLA DRB1*0102 пациентам с подозрением на синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита, на мутации гена NOD2 (CARD15) пациентам с подозрением на синдром Блау, гена CIAS1 пациентам с подозрением на синдром CINCA/NOMID с целью установления (подтверждения) диагноза, детям с ЮИА - на антинуклеарный фактор (АНА) в комплексной оценке риска развития увеита [5, 8].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: По согласованию с профильными специалистами может быть назначено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование:

1. Анализ крови на антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, двуспиральной ДНК, нуклеосомам, кардиолипину, бета-2-гликопротеину, волчаночный антикоагулянт, антинуклеарный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ангиотензинпревращающий фермент

2. Анализ мочи на бета-2-микроглобулин, альбумин.

3. Рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ) или мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) крестцово-подвздошных сочленений.

4. МРТ головного мозга.

5. Рентгенография грудной клетки МРТ или МСКТ легких.

6. Ультразвуковое исследование (УЗИ), МРТ органов брюшной полости.

7. Колоноскопия

8. Люмбальная пункция и др.

- **Рекомендуется** выполнить клинический развернутый анализ крови, определение СОЭ, биохимический анализ крови, включающий исследование глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина и фракций, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, клинический анализ мочи, обследование на маркеры вирусов гепатита В, С и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) всем пациентам с неинфекционными увеитами перед назначением системного лечения для выявления противопоказаний к ее инициации и риска нежелательных явлений терапии [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.4 Инструментальная диагностика

На этапе постановки диагноза и повторных обследований:

- **Рекомендуется** визометрия всем пациентам с неинфекционными увеитами с целью выявления снижения остроты зрения и возможности её коррекции [5, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** наружный осмотр глаза всем пациентам с неинфекционными увеитами с целью выявления изменений век и экстраокулярных мышц сопутствующих увеиту [46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** биомикроскопия переднего отдела глаза и стекловидного тела всем пациентам с неинфекционными увеитами с целью выявления признаков воспаления и/или наличия осложнений увеита в переднем отделе глаза и в стекловидном теле [5, 46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** биомикроскопия глазного дна (офтальмоскопия) в условиях медикаментозного мидриаза всем пациентам с неинфекционными увеитами с целью выявления признаков воспаления сетчатки, сосудистой оболочки и зрительного нерва и/или наличия осложнений увеита в заднем отделе глаза [5, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** офтальмотонометрия всем пациентам с неинфекционными увеитами с целью диагностики отклонений ВГД от нормы (гипотония, офтальмогипертензия) [5, 46].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** фоторегистрация глазного дна с использованием фундус-камеры пациентам с неинфекционными увеитами и изменениями заднего отрезка глаза для объективизации и мониторинга изменений на глазном дне [5].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** оптическое исследование сетчатки с помощью компьютерного анализатора (оптическая когерентная томография (ОКТ) пациентам с неинфекционными увеитами с целью качественной и количественной оценки и мониторинга ретинальных,

хориоидальных, хориоретинальных очагов и осложнений увеита (макулярный отек, папиллит, отслойка сетчатки, ретиношизис, эпиретинальная мембрана, макулярный разрыв, хориоидальная неоваскуляризация, ретинальный /субретинальный фиброз) [47, 48].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** флюоресцентная ангиография (ФАГ) пациентам с неинфекционными увеитами для выявления и мониторинга васкулита, отека, зон ишемии и неоваскуляризации сетчатки и/или зрительного нерва, в комплексной диагностике хориоидальной неоваскуляризации [46, 49 - 51].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** ангиография с индоцианином зеленым (ИАГ) пациентам с хориоидитами и хориокапилляритами для выявления и мониторинга воспалительных изменений и ишемических очагов в сосудистой оболочке [49, 50, 52].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование органа зрения (В-сканирование) пациентам с неинфекционными увеитами для оценки внутриглазных изменений при недостаточной прозрачности оптических сред, а также для выявления изменений в орбите и ультразвуковая биомикроскопия для оценки состояния цилиарного тела [5, 46, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** исследование аутофлюоресценции глазного дна пациентам с неинфекционными увеитами с хориоидитами и хориокапилляритами для выявления и мониторинга обусловленных воспалением изменений пигментного эпителия сетчатки [41, 53, 54].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуются** электрофизиологические исследование (электроретинограмма, зрительно вызванный корковые потенциалы) пациентам с неинфекционными увеитами с целью оценки и мониторинга функции сетчатки и проводящих путей [5, 41, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5 Дифференциальная диагностика неинфекционных увеитов

Рекомендуется проводить для исключения инфекционной природы увеита (герпетической, токсоплазмозной, токсокарозной, туберкулезной, сифилитической, бартонеллезной, боррелиозной и др.), «маскарадных синдромов» злокачественных - у детей, в первую очередь, ретинобластома, лейкоз, медуллоэпителиома, у взрослых - витреоретинальная лимфома, внутриглазные метастазы, и доброкачественных – болезнь Коатса, коатсоподобная ретинопатия при другой глазной и внеглазной патологии, семейная экссудативная витреоретинопатия, наследственные и приобретенные дегенерации сетчатки, ангиоматоз сетчатки, у детей - ювенильная ксантогранулема и др., а также между клиническими формами неинфекционных увеитов с целью установления диагноза и определения тактики лечения.

При проведении дифференциального диагноза следует внимательно оценивать клинические признаки внутриглазного процесса, его преимущественную локализацию, гранулематозный или негранулематозный тип, одностороннее или двустороннее поражение, характер течения, сопутствующие системные проявления. Для ряда системных заболеваний, протекающих с увеитом (болезнь Бехчета, саркоидоз, болезнь Фогта-Коянаги-Харада) разработаны диагностические критерии, которые, однако, не являются общепризнанными [56 - 58].

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

Цель лечения - купирование активного воспаления на основе локального и системного применения лекарственных препаратов и достижение длительной, желательно нефармакологической ремиссии, сохранение зрительных функций.

Тактика лечения определяется локализацией и выраженностью воспалительного процесса в глазу, одно- или двусторонним процессом, наличием и риском развития осложнений увеита и снижения зрения, наличием ассоциированной системной и синдромной патологии и сопутствующих заболеваний.

Лечение неинфекционного увеита осуществляется офтальмологом, при наличии ассоциированного системного или синдромного заболевания - в тесном контакте с профильными специалистами (ревматологом, дерматологом, неврологом, пульмонологом и др.).

Офтальмолог проводит местную терапию, определяет показания к назначению и коррекции системного лечения, назначает при наличии соответствующего опыта системную иммуносупрессивную терапию (у пациентов с системными или синдромными заболеваниями - в контакте со специалистами соответствующего профиля),

осуществляет контроль за развитием возможных локальных и системных осложнений терапии, проводит медикаментозное и хирургическое лечение постувеальных осложнений.

Специалисты общего профиля, в соответствии с установленными этиологическими причинами, проводят терапию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению основного заболевания, осуществляют мониторинг соматического состояния пациентов и нежелательных явлений системной терапии.

В связи с относительной редкостью и вариабельностью клинического течения неинфекционных увеитов лекарственные препараты редко разрабатываются специально для лечения воспалительных заболеваний глаз. Большинство применяемых системно препаратов первоначально созданы для трансплантационной медицины, лечения ревматических заболеваний, псориаза и др., а в офтальмологии используются без зарегистрированных показаний (off-label). Назначение лекарственных средств (системных и местных), не зарегистрированных по показаниям "лечение неинфекционного увеита" проводится по решению врачебной комиссии медицинской организации при соблюдении мультидисциплинарного подхода к лечению.

Пациенты (родители пациентов) должны быть проинформированы о достоинствах и возможных побочных эффектах терапии.

- **Рекомендуется** местное назначение глюкокортикоидов пациентам с активным неинфекционным увеитом с противовоспалительной целью.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 1. инстилляци (дексаметазон 0,1%***) назначаются при воспалительном процессе в переднем отрезке глаза. Кратность инстилляций определяется выраженностью воспаления и варьирует от ежечасного закапывания до 4 - 6 раз в сутки.

При тяжелом воспалении в переднем отрезке глаза, симптомами которого являются клетки во ВПК $\geq 2+$, фибринозный экссудат, гипопион, тенденция к синехиообразованию, показаны субконъюнктивальные инъекции глюкокортикоидов (дексаметазон**). Инстилляци не обеспечивают терапевтической концентрации глюкокортикоидов в стекловидном теле в и заднем отрезке глаза, поэтому при активных периферических, задних и панuveитах, наличии макулярного отека или папиллита глюкокортикоиды быстрого (дексаметазон**), комбинированного (бетаметазон**) или пролонгированного (триамцинолон**) действия вводят парабульбарно или субтеноново

[1, 5, 46, 59-66]. Инъекции глюкокортикоидов быстрого действия проводят ежедневно, комбинированного и пролонгированного действия - с интервалом 10 - 14 дней.

При недостаточной эффективности периокулярных инъекций при интермедиарных, задних и пануеитах особенно в случаях одностороннего или асимметричного поражения как альтернатива или при наличии противопоказаний к системной терапии, а также в дополнение к проводимой системной терапии показано интравитреальное введение имплантата дексаметазона (**- у взрослых; # - в возрасте до 18 лет). Действие препарата достигает максимума к 1,5-2 месяцам после имплантации и остается значимым до 6 месяцев. При наличии показаний возможно повторное введение имплантата [1, 67-82].

2. Лечение проводят до полного купирования симптомов активного воспаления в переднем и заднем отрезке глаза. После достижения неактивного увеита периокулярные инъекции глюкокортикоидов отменяют, а кратность инстилляций снижают постепенно (1 капля в 3 – 4 недели) под контролем биомикроскопии, при показаниях, ОКТ центральной зоны сетчатки и контрастных методов исследования (ФАГ, ИАГ). Желательна полная отмена местных глюкокортикоидов, при невозможности отмены допустимо продолжение инстилляций не более 3 раз в день течение нескольких месяцев при тщательном мониторинге потенциальных нежелательных явлений. При необходимости для поддержания неактивного воспаления более частых инстилляций или периокулярных инъекций глюкокортикоидов показано назначение (усиление) системной противовоспалительной терапии [59, 62, 63-65].

3. В процессе лечения глюкокортикоидами необходим тщательный мониторинг возможных нежелательных явлений, к которым относятся: повышение ВГД, развитие или прогрессирование катаракты, редко - реактивация офтальмогерпеса, аллергические реакции (преимущественно на консерванты, содержащиеся в препаратах), при проведении периокулярных инъекций – перфорация глазного яблока, фиброз орбитальной клетчатки, повреждение зрительного нерва и экстраокулярных мышц, птоз верхнего века, косоглазие, при интравитреальном введении – повреждение хрусталика, гемофтальм, отслойка сетчатки, эндофтальмит. Кроме того, при длительном и интенсивном местном применении глюкокортикоидов возможно развитие характерных для этой группы препаратов системных нежелательных явлений [46, 62, 64]. При повышении ВГД, индуцированном глюкокортикоидами, их не следует сразу отменять, но необходимо снизить до минимальной эффективной дозы и добавить гипотензивную терапию. Развитие осложнений терапии увеита глюкокортикоидами (повышение ВГД,

катаракта) является одним из показаний к раннему назначению системной иммуносупрессивной терапии.

4. Противовоспалительная терапия не назначается при легком промежуточном увеите у взрослых, остром пигментном эпителиите сетчатки, первом эпизоде синдрома множественных быстро исчезающих белых пятен в связи благоприятным течением и при иридоциклие Фукса ввиду неэффективности глюкокортикоидов [8, 41].

- **Рекомендуется** назначение инстилляций нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (диклофенак 0,1%*, индометацин 0,1%, непафенак 0,1%, бромфенак 0,09%) пациентам с неинфекционными увеитами в дополнение к глюкокортикоидам для усиления противовоспалительного эффекта и купирования болевого синдрома [64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: местные НПВП не рекомендуется применять изолированно для лечения неинфекционного увеита в связи с их слабой противовоспалительной активностью.

- **Рекомендуется** назначение мидриатиков в инстилляциях (тропикамид**, фенилэфрин**, атропин**), при недостаточной эффективности инстилляций - субконъюнктивальных инъекциях (фенилэфрин**, атропин**) пациентам с неинфекционными увеитами при риске или тенденции к формированию задних синехий для предотвращения их образования, развития зрачкового блока и повышения ВГД [64, 65, 83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** назначение местной и системной гипотензивной терапии пациентам с неинфекционными увеитами при повышении ВГД обусловленном пре- и/ или трабекулярной ретенцией оттоку внутриглазной жидкости с целью нормализации глазного давления [64, 67-82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: местная терапия назначается в виде монотерапии, или, при недостаточной эффективности, – в виде комбинаций гипотензивных препаратов. Препаратами выбора являются ингибиторы карбоангидразы (бринзоламид 1%**, дорзоламид 2%**), бета-адреноблокаторы (тимолола малеат 0,25%**, 0,5%**, бетаксолол 0,5%**), селективные альфа 2-адреномиметики (бримонидин 0,15%**, 0,2%**); при отсутствии активности увеита возможно назначение аналогов

*простагландина F2альфа (латанопрост 0,005%***, травопрост 0,004%***, тафлупрост 0,0015%**). Холиномиметики (пилокарпин 1%***, 2%***) не рекомендуются пациентам с активным увеитом в связи с риском усиления экссудации в переднюю камеру и образования задних синехий. Системная гипотензивная терапия ингибиторами карбоангидразы (ацетазоламид) проводится при отсутствии нормализации ВГД на фоне максимального переносимого местного лечения, продолжительность не более 1 - 2 месяцев [64].*

- **Рекомендуются** инъекции фибринолитиков (проурокиназа 2500-5000 МЕ**) пациентам с неинфекционными увеитами при наличии фибринозного экссудата в переднем и заднем отделе глаза с целью его резорбции [64, 84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Рекомендуется назначение инстилляций лубрикантов пациентам с неинфекционными увеитами и клиническими проявлениями синдрома сухого глаза с целью купирования его симптомов [64, 85, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Не рекомендуется** назначение инстилляций антибиотиков пациентам с неинфекционными увеитами с целью лечения увеита [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** назначение инстилляций циклоспорина 0,5% пациентам с неинфекционными увеитами с целью лечения увеита [64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** системная иммуносупрессивная терапия пациентам с рефрактерными неинфекционными увеитами с целью лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 1. Системная иммуносупрессивная терапия назначается: при неэффективности местного лечения в течение 3 – 4 месяцев для достижения неактивного увеита; в более ранние сроки - при тяжелом течении увеита, возникновении новых осложнений, обусловленных воспалительным процессом, а также нежелательных явлений местного применения глюкокортикоидов; сразу после выявления ретиноваскулита у пациентов с болезнью Бехчета и пациентам с хориоретинопатией

"выстрел дробью" [1, 64] Раннее назначение системной иммуносупрессивной терапии способствует более частому достижению стойкой ремиссии и уменьшению частоты осложнений увеита [87 -91].

2. Системные глюкокортикоиды играют ключевую роль в острой фазе воспаления, ввиду их быстрого и выраженного противовоспалительного действия; их применение в качестве поддерживающей терапии ограничено ввиду побочных эффектов.

Стандартная доза составляет 1 мг/кг (в пересчете на преднизолон) в сутки, которую применяют до достижения положительного эффекта (нежелательно более 4 - 8 недель) и затем постепенно отменяют или, при невозможности полной отмены, снижают до минимальной эффективной поддерживающей дозы, которая не должна превышать 7,5 мг в сутки в пересчете на преднизолон у взрослых и 0,1 мг/кг у детей [1, 59- 65, 92].

При тяжелом воспалительном процессе, экссудативной отслойке сетчатки, вовлечении зрительного нерва возможно проведение пульс-терапии (метилпреднизолон*** внутривенно капельно 250 - 1000 мг, у детей - 20 – 30 мг/кг ежедневно или через день, суммарно не более 3 грамм) до стабилизации процесса с последующим переходом на пероральный прием [1, 62, 64, 66, 92].

Длительность назначения и схема отмены системных глюкокортикоидов определяются индивидуально для каждого пациента. Однако их быстрое снижение связано с риском рецидива увеита, применение более 3 месяцев дозы более 7,5 мг в сутки по преднизолоу у взрослых и 0,1 мг/кг у детей - с риском побочных эффектов. Примерная схема снижения дозы глюкокортикоидов представлена в табл. 5.

Таблица 5. Схема снижения дозы системных глюкокортикоидов

Доза по преднизолону**	Схема снижения
Максимальная начальная доза	1 мг/кг/сутки
более 40 мг/сутки	5-10 мг/сутки каждые 2 недели
20 – 40 мг/сутки	5 мг/сутки каждые 2 недели
10 – 20 мг/сутки	2,5 мг/сутки каждые 2 недели
Менее 10 мг/сутки	1,25-2,5 мг/сутки каждые 2 – 4 недели

При появлении признаков активности процесса на фоне снижения и дозы препарата возможно возвращение к более высокой дозировке.

У пациентов, получающих системные глюкокортикоиды, необходим тщательный

мониторинг потенциальных побочных эффектов.

Со стороны глаза возможно развитие катаракты, глаукомы, центральной серозной хориопатии.

Системные осложнения включают: эндокринные (ожирение, гирсутизм, синдром Кушинга, диабет, нарушения менструального цикла), метаболические (гипокалиемия, задержка жидкости, гиперосмолярная кома), костно-мышечные (системный остеопороз, миопатии), желудочно-кишечные (тошнота, язва желудка и кишечника, панкреатит), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, дистрофия миокарда), неврологические (головная боль, судороги, гипервозбудимость, бессонница, депрессия) и ряд других. Контроль их возникновения и коррекция проводится при участии специалистов соответствующего профиля. У детей риск нежелательных явлений системного применения глюкокортикоидов больше, чем у взрослых, в связи с чем следует максимально ограничить их назначение.

Перед назначением глюкокортикоидов и для мониторинга их безопасности проводится контроль артериального давления, веса, биохимического анализа крови (электролиты, глюкоза) еженедельно в первые 2 недели лечения, затем - 1 раз в месяц, фиброгастроскопия 1 раз в 6 - 12 месяцев, денситометрия и липидограмма – ежегодно. При длительном назначении системных глюкокортикоидов в профилактических целях рекомендуется назначение ингибиторов протонного насоса, препаратов калия, кальция и витаминов. В период лечения глюкокортикоидов пациентам рекомендуется ограничить употребление алкоголя, женщинам детородного возраста - избегать беременности [62, 94].

2. Возможно назначение системных НПВП (диклофенак# 2 – 3 мг/кг/сутки, ибупрофен# 20 – 40 мг/кг/сутки, напроксен# 10 мг/кг/сутки, нимесулид# 3 – 5 мг/кг/сутки или мелоксикам# 7,5 – 15 мг/сутки) пациентам с неинфекционными увеитами в качестве дополнительной терапии легкого воспалительного процесса, а также для купирования болевого синдрома [64, 65].

Эффективность системных НПВП в лечении увеита ниже, чем местных кортикостероидов, а их изолированный прием недостаточен для купирования увеита.

У пациентов, получающих НПВП необходим мониторинг возможных осложнений: язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, нефротоксичность, аллергические реакции, гепатотоксичность, гематотоксичность и другие. При одновременном применении внутрь глюкокортикоидов и НПВП риск язвенного поражения желудочно-кишечного тракта увеличивается в 4 раза [66].

3. Ведущую роль в системном лечении неинфекционных увеитов играют иммуносупрессивные препараты. В настоящее время с этой целью применяют кальциневриновые ингибиторы, антиметаболиты, генно-инженерные биологические и алкилирующие препараты.

Показания к назначению

- отсутствие ремиссии увеита при дозировке преднизолона 7,5 мг (0,1 мг/кг)
- активация увеита при снижении дозы глюкокортикоидов;
- непереносимые побочные эффекты при терапии глюкокортикоидами [46, 59-61, 63-66, 95].

4. **Циклоспорин**** - специфически и обратимо ингибирует G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, особенно Т-хелперов, подавляет образование и выход из клеток интерлейкина 2 (ИЛ-2) и его связывание со специфическими рецепторами.

При увеитах препарат назначают внутрь в дозе 150 - 250 мг, у детей - 3 – 5 мг/кг в сутки в 2 приема. Эффективность монотерапии циклоспорином** варьирует от 24 до 57% [96-104]. В случаях недостаточного эффекта монотерапии циклоспорином** в течение 3 месяцев возможна комбинация с антиметаболитами [105].

Сходным с циклоспорином** механизмом действия и эффективностью лечения увеита обладает **такролимус#** – антибиотик группы макролидов, назначаемый при увеитах внутрь в дозе 0,03 – 0,08 мг/кг/день с ежемесячным мониторингом содержания препарата в крови («уровень цели» 8 -12 нг/мл). Ответ на лечение наблюдается у 62 - 76% пациентов с неинфекционными увеитами [106 - 111].

Сиролимус# – mTOR (mammalian target of rapamycin) ингибитор, применяемый внутрь при рефрактерных увеитах, эффект отмечен у 62,5 пациентов [112].

Наиболее частыми нежелательными эффектами циклоспорина** являются: артериальная гипертензия, гипертрихоз, гингивит, нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, нарушение функции печени, анемия, гиперурикемия, слабость, головная боль, парестезии / гиперестезии.

5. **Метотрексат#** – аналог фолиевой кислоты, нарушает ее синтез и, как следствие, метаболизм ДНК и РНК. Препарат назначают внутрь или парентерально в дозе 7,5-12,5 мг/неделю, при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают до 20-25 мг/неделю. Детям метотрексат# назначают в дозе 10 – 15 мг/м² площади тела. Расчет площади тела: $S = (4m+7) / (m+90)$, где m – масса тела ребенка. В связи с нарушением метотрексатом# метаболизма фолиевой кислоты, ее назначают внутрь в дозе 5 мг через 24 часа после или 1 мг ежедневно кроме дня приема метотрексата#.

Эффективность метотрексата# у пациентов с неинфекционными увеитами составляет 50 - 86% [113 - 125].

Азатиоприн# – структурный аналог (антиметаболит) аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот – нарушает их биосинтез. Препарат применяют внутрь в дозе 2 – 3 мг/кг в сутки. Ремиссия увеита достигается у 62 - 90% пациентов [126 - 129].

Действие **микофенолата мофетила#** основано на ингибировании инозинмонофосфатдегидрогеназы и торможении синтеза *de novo* гуанозин нуклеотида. Препарат применяют внутрь в дозе у взрослых 500 – 1000 мг два раза в сутки, у детей - 600 мг/м² в сутки (в 2 приема). Контроль воспалительного процесса достигается в 24 – 73% случаев [130 - 136].

Лефлуномид# ингибирует синтез пиримидинов. Препарат назначают внутрь в 1 прием у пациентов с весом менее 40 кг в дозе 10 мг/сутки, более 40 кг – 20 мг/сутки. Эффективность препарата в отношении увеита составляет 31% [137]. Имеются данные, что лефлуномид менее эффективен, чем метотрексат для лечения ЮИА ассоциированного увеита [138].

Эффект антиметаболитов наступает относительно медленно (в течение 1 - 2 месяцев), а для оценки их эффективности требуется 3 – 4 месяца.

Наиболее частыми побочными эффектами антиметаболитов являются: гепатотоксичность, гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения), повышение частоты инфекционных заболеваний, желудочно-кишечные расстройства, слабость, головная боль, миалгии. Однако при адекватном применении и мониторинге частота развития нежелательных явлений антиметаболитов относительно невелика.

6. **Циклофосфамид#** оказывает цитотоксический эффект на активно пролиферирующие клетки, в частности лимфоциты, путем алкилирования ДНК. Применяется при тяжелых рефрактерных неинфекционных увеитах внутрь 1 – 2 мг/кг в сутки или внутривенно в виде пульс-терапии - 15 – 20 мг/кг раз в 3 – 4 нед. [139].

Хлорамбуцил# обладает сходным с циклофосфамидом механизмом действия, заменяя в ДНК йоны водорода на алкильные группы, что нарушает синтез ДНК. Применяется внутрь: 0,1 – 0,2 мг/кг в сутки. Эффект наблюдается в 66 - 82% тяжелых рефрактерных неинфекционных увеитов [140 - 144].

Наиболее частыми побочными эффектами алкилирующих препаратов являются: депрессия костного мозга (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), повышение частоты инфекционных заболеваний, интерстициальный фиброз легких, геморрагический цистит (при лечении циклофосфамидом), потенциальный онкогенный эффект, нарушение

репродуктивной функции, тератогенный эффект, поэтому их назначают только при неэффективности другой иммуносупрессивной терапии, включая ГИБП и не применяют при увеитах у детей.

7. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) являются первой линией иммуносупрессивной терапии при увеитах ассоциированных с болезнью Бехчета и второй линией при других неинфекционных увеитах (назначаются при недостаточной эффективности небиологической иммуносупрессивной терапии в течение 3 —4 месяцев, при тяжелом рефрактерном увеите или непереносимости небиологических препаратов ГИБП могут быть иницированы раньше) [59 - 61, 63 - 66, 95].

В настоящее время препаратами выбора являются ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). **Адалимумаб**** - содержит моноклональные антитела к ФНО- α , идентичные IgG1 человека. Применяется подкожно, у взрослых начиная с дозы 80 мг, в последующем - 40 мг каждые 2 недели, у детей – в дозе 24 мг/м², но не более 40 мг. Эффективность лечения увеита составляет 60 – 82% [145 - 162]. При недостаточной эффективности для лечения увеита стандартной дозы препарата возможно его еженедельное введение или увеличение дозы в 2 раза [59, 63, 163].

Инфликсимаб# представляет собой химерные (мыши / человека) антитела к ФНО- α . Стандартная схема введения: внутривенно 3 – 10 мг/кг 0, 2-я, 6-я недели, затем – каждые 8 недель. Эффективность лечения увеита составляет 43 – 95% [147, 153, 162, 164 - 172]. В настоящее время инфликсимаб рекомендуется в качестве первой линии терапии увеитов при болезни Бехчета и второй линии других неинфекционных увеитов [173].

Как и в отношении адалимумаба** при недостаточной эффективности целесообразно увеличение дозы (до 20 мг/кг) и/или частоты введения (каждые 2 – 4 недели) инфликсимаба [174, 175]. Недостатком инфликсимаба являются частые инфузионные реакции, а также более частое, чем при других ГИБП развитие вторичной резистентности, что обусловлено химерной структурой препарата.

Альтернативными препаратами 2-го выбора являются **голимумаб#** и **цертолизумаб пегол#**. **Голимумаб#** — препарат антител к ФНО- α , идентичных IgG1 человека. Стандартный режим дозирования: подкожно 50 мг 1 раз в 4 недели у пациентов с весом ≥ 40 кг, 30 мг/м² – с весом < 40 кг. Эффективность лечения неинфекционных увеитов достигает 71% [176 - 178].

Цертолизумаб пегол# - Fab' фрагмент гуманизированных моноклональных антител к ФНО- α , конъюгированных с фрагментом ПЭГ в месте присоединения Fc

фрагмента. Первая доза для взрослых – 400 мг, затем 200 мг каждые 2 недели подкожно [179, 180].

Этанерцепт# – препарат растворимых рецепторов к ФНО- α , не рекомендуется для лечения неинфекционных увеитов в связи с низкой эффективностью [181 - 184]. На фоне терапии этанерцептом чаще, чем других ГИБП наблюдается манифестация воспалительного процесса в глазу [185].

При отсутствии эффекта или вторичной резистентности к ингибиторам ФНО-альфа возможно назначение ГИБП другого механизма действия.

Тоцилизумаб# – препарат гуманизованных моноклональных антител к рецептору ИЛ-6, назначается внутривенно 8 мг/кг каждые 4 недели или подкожно 162 мг 1 раз в 2 недели у пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю у пациентов с массой тела ≥ 30 кг. Эффективен у 59 - 79% пациентов с неинфекционными увеитами [186 - 192].

Описан эффект **сарилумаба#** - препарата человеческих моноклональных антител (IgG1) к рецептору ИЛ-6 (подкожно, 200 мг 1 раз каждые 2 недели) при неинфекционных увеитах [193].

Ритуксимаб# - препарат химерных моноклональных антител, связывающиеся с трансмембранным антигеном CD20 на В-лимфоцитах (внутривенно 375 мг/м², максимум 1 грамм, 0, 2 неделя, затем каждые 6 месяцев [194 - 196].

Абатацепт# - блокатор ко-стимулирующего сигнала активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD28 (внутривенно 10 мг/кг каждые 4 недели). Эффективность 34 - 86% [153, 197, 198].

Имеются единичные сообщения об эффективности **канакинумаба#** – препарат моноклональных антител к ИЛ-1 β , идентичных IgG1 человека (подкожно, доза и частота введения подбираются индивидуально в зависимости от ответа на терапию, у детей - также от массы тела) увеитах, ассоциированных с болезнью Бехчета и с синдромом Блау [199, 200].

Описан эффект **секукинумаба#** – препарата человеческих моноклональных антител к ИЛ17А (вводится внутривенно или подкожно) при неинфекционных увеитах [201].

Однако доказательства предпочтения применения определенного из вышеперечисленных препаратов в настоящее время отсутствуют.

Возможные побочные эффекты ГИБП включают: инъекционные и аллергические реакции; инфекции, в том числе активация латентного туберкулеза (особенно на фоне применения ингибиторов ФНО-альфа); гематологическую патологию (анемия,

панцитопения); продукцию аутоантител и развитие аутоиммунных реакций; риск развития демиелинизирующих заболеваний; ухудшение симптомов сердечной недостаточности; потенциальный онкогенный эффект. Перед назначением препарата необходимо выполнить полный клинический анализ крови и биохимический анализ крови на мочевины, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, скрининговое обследование на вирусные гепатиты В и С, ВИЧ, туберкулезную инфекцию. Проведение терапии ГИБП противопоказано при наличии злокачественных новообразований, декомпенсированной сердечной недостаточности, данное лечение следует избегать при наличии и рисках развития демиелинизирующих заболеваний нервной системы.

7. Интерферон альфа# индуцирует регуляторные Т-клетки и применяется при тяжелых неинфекционных увеитах, особенно при болезни Бехчета и при персистирующем макулярном отеке, эффективность лечения которых достигает 88% [202 - 209].

8. Внутривенный иммуноглобулин# обладает множественными механизмами действия, включая блокаду Fc фрагментов рецепторов IgG макрофагов, взаимодействие с рецепторами Т- и В-клеток, модуляцию синтеза и высвобождения цитокинов, комплемента, нейтрализацию циркулирующих аутоантител. Имеются единичные сообщения об эффективности его применения при неинфекционных увеитах [210, 211].

- **Рекомендуется** постепенное уменьшение местно и системной терапии у пациентов с неактивными неинфекционными увеитами для избежания развития нежелательных явлений лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: У пациентов, находящихся на системной терапии и инстилляциях глюкокортикоидов, рекомендуется сначала снижать дозу и отменять инстилляции под контролем активности воспаления, а затем системную терапию.

У пациентов при системной терапии без местных глюкокортикоидов снижение дозы препаратов начинают не ранее, чем через 2 года после достижения ремиссии заболевания. При этом должны учитываться и другие проявления системного заболевания.

При снижении дозы или отмене местных глюкокортикоидов рекомендуется проводить офтальмологический осмотр не позднее 1 месяца после каждого изменения кратности инстилляций, а при уменьшении или отмене системной терапии – в пределах 2 месяцев после изменения лечения [59, 63].

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение проводится пациентам с неинфекционными увеитами при развитии лентовидной дистрофии роговицы, осложненной катаракты, вторичной глаукомы, прехрусталиковых мембран, фиброза стекловидного тела, эпимакулярных мембран с тракцией сетчатки и снижением остроты зрения, тракционного макулярного отека, макулярного разрыва, отслойки сетчатки, ретинальной или хориоидальной неоваскуляризации [212 - 221].

Плановое хирургическое вмешательство проводится на фоне фармакологической ремиссии увеита длительностью не менее 3 – 4 х месяцев.

- **Рекомендуется** удаление лентовидной дистрофии роговицы пациентам с неинфекционными увеитами при ее значительной плотности, приводящей к снижению остроты зрения и / или ухудшению визуализации глубжележащих структур с целью повышения остроты зрения и улучшения и визуализации глубжележащих структур [murhty].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *возможно механическое удаление лентовидной дистрофии роговицы, ее растворение с помощью водного раствора этилендиаминтетрауксусной кислоты или проведение фототерапевтической кератэктомии.*

- **Рекомендуется** удаление прехрусталиковой мембраны пациентам с неинфекционными увеитами при прозрачном хрусталике и ее значительной плотности, приводящей к снижению остроты зрения и / или ухудшению визуализации глубжележащих структур с целью повышения остроты зрения и улучшения и визуализации глубжележащих структур.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** экстракция осложнённой катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ), при фиброзе стекловидного тела - в сочетании с витрэктомией пациентам с неинфекционными увеитами при помутнении хрусталика, существенно влияющем на зрение [212 - 214].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: 1. *В настоящее время предпочтение отдается гидрофобным акриловым ИОЛ.*

2. Имплантации ИОЛ не показана при субатрофии или выраженной гипотонии глаза, протяженных передних сращениях с развитием изменений эндотелия роговицы, сочетании катаракты и злокачественной глаукомы.

- **Рекомендуется** хирургическое или лазерное лечение пациентам с неинфекционными увеитами и вторичной глаукомой с целью нормализации ВГД и сохранения зрительных функций [212, 215- 218].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: 1. При глаукоме, обусловленной зрачковым блоком проводится срочная лазерная или хирургическая иридэктомия, при злокачественной глаукоме в артефактичных или афакичных глазах - срочная лазерная гиалотомия, в факичных - лентивитреэктомия или витреэктомия через плоскую часть цилиарного тела в сочетании с гиалотомией и иридэктомией.

2. При глаукоме с открытым углом передней камеры или наличием гониосинехий хирургическое лечение проводится при отсутствии компенсации глаукомного процесса на максимальном гипотензивном режиме. В настоящее время операциями выбора являются синусотрабекулэктомия или антиглаукомная операция с дренажным устройством.

- **Рекомендуется** витреоректомия пациентам с неинфекционными увеитами при помутнениях стекловидного тела, значительно снижающих остроту зрения, тракции сетчатки с высоким риском или развитием ее отслойки, кровоизлияниях в стекловидное тело при неэффективности медикаментозной терапии в течение 4 недель, кистовидном макулярном отеке тракционного генеза, плотных эпимакулярных мембранах, макулярном разрыве, циклитических мембранах и персистирующей гипотонии с целью повышения или сохранения зрительных функций [212, 219, 220].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** в хирургическое или лазерное лечение пациентам с неинфекционными увеитами и регматогенной или тракционной отслойкой сетчатки с целью повышения или сохранения зрительных функций [212, 220].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: 1. в зависимости от клинической ситуации проводится витреоректомия, эписклеральное пломбирование или комбинированное вмешательство. В случае локальной периферической отслойки сетчатки возможно проведение барьерной лазерной коагуляции.

- **Рекомендуется** антиангиогенная терапия пациентам с неинфекционными увеитами и хориоидальной неоваскуляризацией с целью повышения или сохранения зрительных функций [221].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: препаратами выбора могут быть ранибизумаб#, афлиберцепт# или бевацизумаб#.

- **Рекомендуется** проведение лазерной коагуляции сетчатки (панретинальной, секторальной) пациентам с неинфекционными увеитами и ишемией и неоваскуляризацией сетчатки [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- **Рекомендуются** курсы трофической терапии пациентам с неинфекционными увеитами и поствоспалительными дистрофическими изменениями сетчатки и частичной атрофией ДЗН с целью сохранения и стимуляции зрительных функций [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: 1. лечение проводится 2 раза в год под контролем активности воспалительного процесса.

2. рекомендуются препараты, влияющие на периферическое кровообращение и улучшающие микроциркуляцию - миотропные спазмолитики, ноотропные препараты, нейропептиды, антиоксиданты, корректоры метаболизма, поливитамины.

3. возможно назначение физиотерапевтических процедур (электрофорез, магнитофорез) с нейротрофическими и сосудорасширяющими препаратами, чрезкожная электростимуляция зрительного нерва.

4. Пациентам с аметропиями проводится соответствующая коррекция, по показаниям – специальная коррекция.

- **Рекомендуется** в рамках мультидисциплинарного подхода санаторно-курортное лечение взрослому населению с хроническим иридоциклитом (Н20.1) и при иридоциклите при болезнях, классифицированных в других рубриках (Н22.1), а также детскому населению с диагнозом иридоциклит (Н 20.0), хронический иридоциклит (Н20.1) с целью поддержания зрительных функций и профилактики рецидивов заболевания [222, 223].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 1. Санаторно-курортное лечение проводится в стадии ремиссии заболевания, при хроническом иридоциклите не ранее, чем через 3 месяца после достижения неактивного заболевания.

2. При наличии у пациента иридоциклита ревматической этиологии показано климатолечение на курортах Пятигорска, Сочи - Мацеста, Саки, Старая Русса в летне-осенний сезон. При хронических иридоциклитах не ревматической этиологии рекомендовано посещение таких курортов, как Ессентуки, Пятигорск, Железноводск, Старая Русса и др., а также местные курорты.

3. Воздушные ванны назначаются по режиму слабой холодовой нагрузки (щадящий режим) и проводятся только при комфортных эквивалентно-эффективных температурах не ниже 21 градуса. Первые процедуры проводят начиная с 8-15 минут и увеличивая время воздействия через каждые 3 процедуры.

Гелиотерапия назначается по двум режимам: а) слабого воздействия (начиная с 1/8 биодозы) и доводя до конца курса лечения до 1 биодозы; б) умеренного воздействия - также начинают с 1/8 биодозы и увеличивают к концу лечения до 1,5 биодозы.

4. Санаторно-курортное лечение противопоказано при обильном слизистогнойном отделяемом, эрозии роговицы, повышенном ВГД, резкой гипотонии глаза, грубых фибропластических изменениях стекловидного тела, отслойке сетчатки, угрозе отслойки сетчатки, рецидивирующих глазных кровоизлияниях, новообразованиях глаза и его придатков.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- **Рекомендуется** офтальмологическое обследование пациентам с диагностированным системным заболеванием и риском развития неинфекционного увеита с целью его раннего выявления.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 1. при определении частоты осмотров у пациентов с ЮИА учитывается возраст дебюта, субтип заболевания и потенциальный характер течения увеита (табл. 6). Критерии скрининга поражения глаз при других системных заболеваниях не разработаны. Офтальмологическое обследование ребенка при

установлении диагноза системного заболевания и затем, при отсутствии патологии, ежегодно.

Таблица 6. Схема наблюдения офтальмологом ребенка с ювенильным идиопатическим артритом

Субтип ювенильного идиопатического артрита	Длительность заболевания	Возраст дебюта ювенильного идиопатического артрита	
		До 6 лет	После 6 лет
Олигоартрит, полиартрит с отрицательным ревматоидным фактором, псориатический артрит	До 4 лет	Каждые 2 – 3 месяца	Каждые 6 месяцев
	4 – 7 лет	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев
	Более 7 лет	Каждые 12 месяцев	
Системный артрит, полиартрит с положительным ревматоидным фактором	До 4 лет	Каждые 3 – 6 месяцев	Каждые 12 месяцев
	Более 4 лет	Каждые 12 месяцев	
Артрит с энтезитом	Любая	Каждые 6 месяцев	Каждые 12 месяцев

2. Имеются данные о профилактическом в отношении увеита действии раннего назначения метотрексата пациентам с ЮИА [Paradouroulou C].

- **Рекомендуется** пожизненное диспансерное наблюдение офтальмологом пациентов с неинфекционными увеитами с целью раннего выявления обострения или рецидива заболевания.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: 1. частота осмотров зависит от этиологии, тяжести и потенциального течения увеита (симптоматическое или асимптомное), а также проводимого лечения. После достижения неактивного увеита офтальмологическое обследование проводится 1 раз месяц в течение 3 месяцев, далее при стабильном состоянии 1 раз в 3 месяцев в течение года, затем – каждые 6 месяцев. После отмены системной терапии мониторинг следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца в течение как минимум 3 лет, так как в этот период наблюдается большинство случаев рецидива увеита [29, 30].

2. В ходе диспансерного наблюдения проводится коррекция медикаментозной терапии, выявление обострений и новых осложнений увеита.

- **Рекомендуется** информировать пациентов (родителей пациентов) с неинфекционными увеитами об основных клинических симптомах заболевания и его осложнений, достоинствах и возможных негативных эффектах назначенных лекарственных средств, необходимости соблюдения режима терапии, мультидисциплинарного подхода, регулярного мониторинга эффективности и нежелательных явлений лечения, а также о необходимости срочного обращения к офтальмологу при обострении и возникновении осложнений увеита или при появлении побочных эффектов терапии с целью улучшения результатов лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Плановая медицинская помощь осуществляется в амбулаторных и стационарных условиях.

Этапы оказания медицинской помощи

1. Первая медицинская помощь
2. Амбулаторно-поликлиническая
3. Стационарная

Медицинские показания к госпитализации в медицинскую организацию

Больным с неинфекционным увеитом проводится оказание неотложной медицинской помощи в следующих случаях:

- гипопион-увеит
- увеит, осложненный офтальмогипертензией,
- резкое снижение остроты зрения вследствие развития тяжелого, генерализованного, в том числе осложненного, увеита.

Плановая госпитализация осуществляется для коррекции осложнений увеита.

Основания выписки пациента из медицинской организации: выздоровление либо улучшение офтальмологического статуса.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на течение и исход заболевания)

В настоящее время благодаря раннему выявлению и современным методам медикаментозного и хирургического лечения прогноз неинфекционного увеита у большинства пациентов благоприятный. Прогноз во многом определяется

этиопатогенетическое формой заболевания. Предикторами хорошего функционального прогноза являются легкое течение воспалительного процесса в глазу, а также своевременное назначение местной и системной терапии.

Предикторами низкого функционального прогноза являются: тяжелое течение или персистирующая активность и развитие осложнений увеита, резистентность к проводимой терапии, длительное течение заболевания.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Название группы: увеиты

МКБ коды: H20.0, H20.1, H20.8, H20.9, H22.1, H30, H44.1

Вид медицинской помощи: специализированная, в том числе высокотехнологическая

Возрастная группа: взрослые, дети

Форма оказания медицинской помощи: плановая, экстренная

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена визометрия	Да/Нет
2.	Выполнена биомикроскопия глаза	Да/Нет
3.	Выполнена биомикроскопия глазного дна и/или офтальмоскопия в условиях мидриаза	Да/Нет
4.	Выполнена оценка внутриглазного давления	Да/Нет
5.	Проведено медикаментозное лечение и/или хирургическое вмешательство (по показаниям)	Да/Нет
6.	Достигнуто уменьшение или купирование клинических проявлений воспаления	Да/Нет
7.	Достигнута стабилизация или повышение скорректированной остроты зрения на момент выписки из стационара	Да/Нет

9. Список литературы

1. Airody A., Heath G., Lightman S., Gale R. Non-infectious uveitis: optimising the therapeutic response. *Drugs*. 2016; 76: 27-39. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0502-y>.
2. Barry R.G., Nguyen Q.D., Lee R.W. et al. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol*. 2014; 8: 1891–1911. doi: 10.2147/OPTH.S47778.
3. Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Давыдова Г.А. и др. Современные представления о терапии увеитов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58 (4): 428–436. doi: 10.47360/1995-4484-2020-428-436.
4. Merida S., Palacios E., Amparo N., Bosch-Morell F. New Immunosuppressive Therapies in Uveitis Treatment. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(8): 18778–18795. doi: 10.3390/ijms160818778
5. Панова И.Е., Дроздова Е.А., Авдеева О.Н. Глава 28. Увеиты. В кн.: *Офтальмология: национальное руководство* / под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; С. 507-560.
6. Pasadhika S., Rosenbaum J.T. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics*. 2014; 8:67-81. doi: 10.2147/BTT.S41477.
7. Prete M., Dammacco R., Fatone M.C., Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clin Exp Med*. 2016; 16(2):125-36. doi: 10.1007/s10238-015-0345-6.
8. de Smet M.D., Taylor S.R., Bodaghi B., et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog. Retin. Eye Res*. 2011; 30(6): 452–470. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.06.005>
9. Lin P., Suhler E.B., Rosenbaum J.T. The future of uveitis treatment. *Ophthalmology*. 2014; 121: 365–376. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ophtha.2013.08.029>.
10. Agrawal R. Iyer J., Connolly J. et al. Cytokines and biologics in non-infectious autoimmune uveitis: bench to bedside. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62(1): 74-81. doi: 10.4103/0301-4738.126187.
11. Boyd S.R., Young S., Lightman S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv. Ophthalmol*. 2011; 46: 209–233. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(01\)00275-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(01)00275-2).
12. Дроздова Е.А., Теплова С.Н. Роль нарушения процессов регуляции иммунного ответа в патогенезе увеита, ассоциированного с ревматическими заболеваниями. *Вестник офтальмологии*. 2008; 124 (3): 23-26.
13. Egwuagu C.E., Alhakeem S.A., Mbanefo E.C. Uveitis: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Front. Immunol.* | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.623725>

14. Lee R.W.J., Dick A.D. Current concepts and future directions in the pathogenesis and treatment of non-infectious intraocular inflammation. *Eye (Lond)*; 2012; 26(1):17-28. doi: 10.1038/eye.2011.255.
15. Muhaya M. Characterization of phenotype and cytokine profiles of T cell lines derived from vitreous humour in ocular inflammation in man. *Clin Exp Immunol*. 1999; 16: 410-414. <https://dx.doi.org/10.1046%2Fj.1365-2249.1999.00921.x>.
16. Acharya N.R., Tham V.M., Esterberg E. et al. Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131(11): 1405–1412. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.4237>.
17. Durrani O.M., Meads C.A., Murray P.I. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*. 2004;218(4):223-36. doi: 10.1159/000078612.
18. Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, Graham EM. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am J Ophthalmol* 2003;135:676-680.
19. Gritz D.C., Wong I.G. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology*. 2004; 111: 491-500. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.06.014>.
20. London N.J., Rathinam S.R., Cunningham E.T. Jr. The epidemiology of uveitis in developing country. *Int. Ophthalmol. Clin*. 2010; 50(2): 1–17. <https://doi.org/10.1097/iio.0b013e3181d2cc6b>
21. Miserocchi E., Fogliato G., Modorati G., Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013; 23(5): 705–717. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000278>.
22. Paivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:84-88.
23. Siiskonen M., Hirn I., Pesälä R. et al. Prevalence, incidence and epidemiology of childhood uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99(2): e160-e163. <https://doi.org/10.1111/aos.14535>
24. Конькова А.Ю., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Состояние заболеваемости увеитами в Пермском крае. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2015; 4(11), Т2: 31–35.
25. Shin Y., Kang Ji-M., Junwon Lee et al. Epidemiology of pediatric uveitis and associated systemic diseases. *Pediatric Rheumatology* 2021; 19: 48. <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00516-2>
26. Smith J.A., Mackensen F., Sen H.N. et al., Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1544-51, doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.002.

27. BenEzra D, Cohen E, Maftzir G Uveitis in children and adolescents Br J Ophthalmol. 2005 Apr;89(4):444-8. doi: 10.1136/bjo.2004.050609.
28. de Boer J., Wulffraat N., Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood Br J Ophthalmol. 2003;87(7):879-84. doi: 10.1136/bjo.87.7.879.
29. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G. et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population based nation white study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. Rheumatology. 2007; V. 46. P. 1015-19.
30. Kotaniemi K., Kautiainen H., Karma A., Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. Ophthalmology. 2001; V. 108 (11): P. 2071-75.
31. Rothova A., Suttorp-van Schulten M.S., Frits Treffers W., et al. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. Br. J. Ophthalmol. 1996; 80(4): 332–336. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbjo.80.4.332>.
32. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol. – 2005; 140(3): 509–516. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>.
33. Jabs D.A., Busingye J. Approach to the diagnosis of the uveitides. Am J Ophthalmol. 2013; 56(2): 228–236. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.03.027>.
34. Астахов Ю.С., Кузнецова Т.И. Значение лазерной фотометрии в клинической практике. Офтальмол. ведомости. 2016; 2: 36-44. <https://doi.org/10.17816/OV9236-44>.
35. Davis J.L., Dacanay L.M., Holland G.N. et al. Laser flare photometry and complications of chronic uveitis in children. Am J Ophthalmol. 2003; 135(6):763-71. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00315-5.
36. Tugal-Tutkun I., Herborg C.P. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation. Int Ophthalmol. 2010; 3: 453–464. <https://doi.org/10.1007/s10792-009-9310-2>
37. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C., Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. Ophthalmology. 1985; 92: 467–471. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(85\)34001-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(85)34001-0).
38. Астахов Ю.С., Кузнецова Т.И., Хрипун К.В. и др. Перспективы диагностики и эффективность лечения болезни Фогта–Коянаги–Харада. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (3): 84-92. <https://doi.org/10.17816/OV2014384-92>.
39. Ahnood D., Madhusudhan S., Tsaloumas M.D. et al. Punctate inner choroidopathy: a review. Survey of Ophthalmology 62(2). DOI:10.1016/j.survophthal.2016.10.003

40. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В., Гвоздюк Н.А. Клинические особенности и результаты лечения увеитов, ассоциированных с синдромом Фогта-Коягаги-Харада у детей. Офтальмологические ведомости. 2012; 5(1):36-43.
41. Crawford C.M., Okezie I. A review of the inflammatory chorioretinopathies: the white dot syndromes. *ISRN Inflamm.* 2013;783190. doi: 10.1155/2013/783190.
42. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В. и др. Увеиты при болезни Бехчета у детей. Анализ литературы и описание случаев. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 1:17-22.
43. Palejwala N.V., Walia H.S., Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Diseases.* 2012; Article ID 290898 <https://doi.org/10.1155/2012/290898>.
44. Tugal-Tutkun I., Onal S., Altan-Yaycioglu R. et al. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138(3):373-80. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.022.
45. Sfiniadaki E., Tsiara I., Theodossiadis P., Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. *Ophthalmol Ther.* 2019; 8(2): 227–234. doi: 10.1007/s40123-019-0176-8.
46. Nussenblatt R.B., Whitcup S.M. Uveitis: fundamentals and clinical practice, 4rd ed. Philadelphia: Mosby, 2010. – 433 с.
47. Дроздова Е.А., Ильинская Е.В. Диагностические возможности исследования оболочек глаза при увеитах. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 1(73): 51-54.
48. Regatieri C.V., Alwassia A., Zhang J.Y. et al. Use of optical coherence tomography in the diagnosis and management of uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2012; 52(4): 33-43. <https://doi.org/10.1097/iao.0b013e318265d439>.
49. Herbort C.P. Fluorescein and indocyanine green angiography for uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009; 16(4): 168–187. doi: 10.4103/0974-9233.58419
50. Herbort C.P., Mantovani A., Tugal-Tutkun I., Papasavvas I. Classification of non-infectious and/or immune mediated choroiditis: a brief overview of the essentials. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(6): 939. doi: 10.3390/diagnostics11060939.
51. Khairallah M., Jelliti B. Fluorescein angiography in uveitis. *Acta Ophthalmologica.* 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.4231.x>
52. Cimino L., Auer C., Herbort C.P. Sensitivity of indocyanine green angiography for the follow-up of active inflammatory choriocapillaropathies. *Ocul Immunol Inflamm.* 2000; 8(4): 275-283. <https://doi.org/10.1076/ocii.8.4.275.6462>.
53. Durrani K., Foster C.S. Fundus autofluorescence imaging in posterior uveitis. *Semin Ophthalmol.* 2012; 27(5-6): 228-35. doi: 10.3109/08820538.2012.711414.

54. Lee C.S., Lee A.Y., Forooghian F. et al. Fundus autofluorescence features in the inflammatory maculopathies. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8: 2001–2012. doi: 10.2147/OPTH.S68446.
55. Moschos M.M., Gouliopoulos N.S., Kalogeropoulos C. Electrophysiological examination in uveitis: a review of the literature. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8:199-214. doi: 10.2147/OPTH.S54838.
56. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1078-80.
57. Herborg C.P., Rao N.A., Mochizuki M. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS) *Ocul Immunol Inflamm* May-Jun 2009;17(3):160-9. doi: 10.1080/09273940902818861.
58. Read R.W., Holland G.N., Rao N.A. et al. Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol.* 2001; 131(5):647-52. doi: 10.1016/s0002-9394(01)00925-4.
59. Angeles-Han S.T., Ringold S., Beukelman T. et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):864-877. doi: 10.1002/art.40885
60. Bou R., Adán A., Borrás F. et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):777-85. doi: 10.1007/s00296-015-3231-3.
61. Constantin T., Foeldvari I., Anton J., de Boer J., Czitrom-Guillaume S., Edelsten C. et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2018 Aug;77(8):1107-1117. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213131.
62. Cunningham E.T., Wender J.D. Practical approach to the use of corticosteroids in patients with uveitis. *Can J Ophthalmol.* 2010. №45(4). - P. 352-358. (<https://doi.org/10.3129/i10-081>).
63. Денисова Е.В., Никишина И.П., Храброва М.А. Современный алгоритм скрининга, лечения и мониторинга увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2021; 15(1): 36-44.
64. Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом. Федеральные клинические рекомендации. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2016;11(2):102-111.

65. Heiligenhaus A., Minden K., Tappeiner C. et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):43-55. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.004.
66. Jabs D.A., Rosenbaum J.T., Foster C.S. et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130(4): 492-513. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00659-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00659-0).
67. Bratton M.L., He Yu-G., Weakley D.R. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of pediatric uveitis. *J AAPOS.* 2014; 18(2):110-3. doi: 10.1016/j.jaapos.2013.11.014.
68. Coşkun E., Celemler P., Kimyon G. Intravitreal dexamethasone implant for treatment of refractory behçet posterior uveitis: one-year follow-up results. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(6):437-43. doi: 10.3109/09273948.2015.1042167.
69. Frère A., Caspers L., Makhoul D. et al. Single Dexamethasone Intravitreal Implant in the Treatment of Noninfectious Uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017; 33(4): 290-297. <https://doi.org/10.1089/jop.2016.0139>.
70. Garweg J.G., Baglivo E., Freiberg F.J. et al. Response of postoperative and chronic uveitic cystoid macular edema to a dexamethasone-based intravitreal implant (Ozurdex). *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016; 32(7):442-50. doi: 10.1089/jop.2016.0035.
71. Hasanreisoglu M., Özdemir H.B., Özkan K. et al. Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Non-infectious Uveitis. *Turk J Ophthalmol.* 2019; 49(5):250-257. doi: 10.4274/tjo.galenos.2019.81594.
72. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Озурдекс» от 28.03.2016.
73. Khurana R.N., Porco T.C. Efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant for persistent uveitic cystoid macular edema. *Retina.* 2015; 35(8):1640-6. doi: 10.1097/IAE.0000000000000515.
74. Lowder C., Belfort R. Jr, Lightman S. et al. HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2011; 129(5): 545-553. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.339>
75. Palla S., Biswas J., Nagesha C.K. Efficacy of Ozurdex implant in treatment of noninfectious intermediate uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(10):767-70. doi: 10.4103/0301-4738.171505.

76. Pohlmann D., Vom Brocke G.A., Winterhalter S. et al. Dexamethasone Inserts in Noninfectious Uveitis: A Single-Center Experience. // *Ophthalmology* 2018. - №125(7). - P. 1088-1099. (<https://doi.org/10.1016/j.opththa.2017.12.038>)
77. Ryder S.J., Iannetta D., Bhaleeya S.D., Kiss S. Efficacy and tolerability of bilateral sustained-release dexamethasone intravitreal implants for the treatment of noninfectious posterior uveitis and macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2015; 23(9): 1109-1116. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S84207>
78. Sella R., Oray M., Friling R. et al. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex®) for pediatric uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 253(10):1777-82. doi: 10.1007/s00417-015-3124-x.
79. Tomkins-Netzer O., Talat L., Seguin-Greenstein S. et al. Outcome of treating pediatric uveitis with dexamethasone implants. *Am J Ophthalmol.* 2016 Jan;161:110-5.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.036.
80. Tomkins-Netzer O., Taylor S.R., Bar A. et al. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014; 121(8):1649-54. doi: 10.1016/j.opththa.2014.02.003.
81. Yalcinbayir O., Caliskan E., Gunduz G.U. et al. Efficacy of Dexamethasone Implants in Uveitic Macular Edema in Cases with Behçet Disease. *Ophthalmologica.* 2019;241(4):190-194. doi: 10.1159/000490674.
82. Zarranz-Ventura J., Carreño E., Johnston R.L. et al. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158: 1136–1145. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.09.003>
83. Zaczek A., Zetterström C. The effect of phenylephrine on pain and flare intensity in eyes with uveitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(5): 516-518. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078005516.x>
84. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Кольцова С.В. Экспериментальное обоснование применения рекомбинантной проурокиназы и её иммобилизованных форм для лечения послеоперационного фибриноидного синдрома в офтальмологии. // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* – 1997. - №123(2). - P.201-204.
85. Катаргина Л.А., Шестова Ю.П., Денисова Е.В. Синдром сухого глаза при эндогенных увеитах у детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2012; 2: 17-20.
86. Kotaniemi K.M., Salomaa P.M., Sihto-Kauppi K. et al., An evaluation of dry eye symptoms and signs in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol.* 2009; 3: 271-275. <http://doi.org/10.2147/opth.s4916>.

87. Kotaniemi K., Sihto-Kauppi K., Salomaa P., Säilä H., Ristolainen L., Kauppiet M. The frequency and outcome of uveitis in patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis in two 4-year cohorts from 1990-1993 and 2000-2003. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):143-7.
88. Paroli M.P., Speranza S., Marino M., Pirraglia M.P., Pivetti-Pezzi P. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis associated uveitis. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:616–21. doi.org/10.1177/112067210301300704
89. Sijssens K.M., Rothova A., Van De Vijver D.A., Stilma J.S., De Boer J. H. Risk factors for the development of cataract requiring surgery in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(4):574-9. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.06.030
90. Saboo U.S., Metzinger J.L., Radwan A., Arcinue C., Parikh R., Mohamed A. et al. Risk factors associated with the relapse of uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J AAPOS*. 2013;17(5):460-4. doi: 10.1016/j.jaapos.2013.06.004.
91. Yu E.N., Meniconi M.E., Tufail F., Baltatzis S., Foster C.S. Outcomes of treatment with immunomodulatory therapy in patients with corticosteroid-resistant juvenile idiopathic arthritis-associated chronic iridocyclitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13(5):353-60.
92. Kempen J.H., Altaweel M.M., Holbrook J.T. et al. Writing Committee for the Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial and Follow-up Study Research Group. Association Between Long-Lasting Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant vs Systemic Anti-inflammatory Therapy and Visual Acuity at 7 Years Among Patients With Intermediate, Posterior, or Panuveitis. // *JAMA*. – 2017. - №317(19). - P. 1993-2005. (https://doi.org/10.1001/jama.2017.5103)
93. Charkoudian L.D., Ying G-S., Pujari S.S. et al. High-dose intravenous corticosteroids for ocular inflammatory diseases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012; 20(2):91-9. doi: 10.3109/09273948.2011.646382.
94. Liu D., Ahmet A., Ward L. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013; 9(1): 30. https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30.
95. Dick A.D., Rosenbaum J.T., Al-Dhibi H.A. et al. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: fundamentals of care for uveitis (FOCUS) initiative. *Ophthalmology*. 2018; 125(5): 757-773. https://doi.org/10.1016/j.ophtla.2017.11.017
96. Binder A.I., Graham E.M., Sanders M.D. et al. Cyclosporin A in the treatment of severe Behçet's uveitis. *Br J Rheumatol*. 1987; 26(4):285-91. doi: 10.1093/rheumatology/26.4.285.

97. Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M. et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40(8):907-13. doi: 10.1093/rheumatology/40.8.907.
98. Kaçmaz R.O., Kempen J.H., Newcomb C. et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010; 117(3):576-84. doi: 10.1016/j.opthta.2009.08.010.
99. Kilmartin D.J., Forrester J.V., Dick A.D. Cyclosporin A therapy in refractory non-infectious childhood uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82(7):737-42. doi: 10.1136/bjo.82.7.737.
100. Masuda K., Nakajima A., Urayama A et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*. 1989 May 20;1(8647):1093-6. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92381-7.
101. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C. Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents. *Am J Ophthalmol*. 1983; 96(3):275-82. doi: 10.1016/s0002-9394(14)77814-6.
102. Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chan C.C. Cyclosporine therapy for uveitis: long-term follow up. *J Ocul Pharmacol*. 1985;1(4):369-82. doi: 10.1089/jop.1985.1.369.
103. Vitale A.T., Rodriguez A., Foster C.S. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology*. 1994; 101(5):822-31. doi: 10.1016/s0161-6420(13)31254-8.
104. Walton R.C., Nussenblatt R.B., Whitcup S.M. Cyclosporine therapy for severe sight-threatening uveitis in children and adolescents. *Ophthalmology*. 1998; 105(11):2028-34. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91120-4.
105. Tappeiner C., Roesel M., Heinz C. et al. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye (Lond)*. 2009; 23(5):1192-8. doi: 10.1038/eye.2008.174.
106. Hogan A.C., McAvoy C.E., Dick A.D., Lee R.W. J. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis. *Ophthalmology*. 2007; 114(5):1000-6. doi: 10.1016/j.opthta.2007.01.026.
107. Ishioka M., Ohno S., Nakamura S. et al. FK506 treatment of noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118(6):723-9. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72551-6.
108. Kilmartin D.J., Forrester J.V., Dick A.D. Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporin A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 1998; 6(2):101-9. doi: 10.1076/ocii.6.2.101.4051.
109. Lee R.W.J., Greenwood R., Taylor H. A randomized trial of tacrolimus versus tacrolimus and prednisone for the maintenance of disease remission in noninfectious uveitis. *Ophthalmology*. 2012; 119(6):1223-30. doi: 10.1016/j.opthta.2011.12.030.

110. Mochizuki M., Masuda K., Sakane T. et al. A clinical trial of FK506 in refractory uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1993; 115(6):763-9. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73645-1.
111. Murphy C.C., Greiner K., Plskova J. et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123(5):634-41 doi: 10.1001/archophth.123.5.634.
112. Shanmuganathan V.A., Casely E.M., Raj D. et al. The efficacy of sirolimus in the treatment of patients with refractory uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(6):666-9. doi: 10.1136/bjo.2004.048199.
113. Dev S., McCallum R.M., Jaffe G.J. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology.* 1999; 106(1):111-8. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90011-8.
114. Gangaputra S., Newcomb C.W., Liesegang T.L. et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2009; 116(11): 2188-98.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.020.
115. Foeldvari I., Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2005 Feb;32(2):362-5.
116. Heiligenhaus A., Mingels A., Heinz C., Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17(5):743-8. doi: 10.1177/112067210701700509.
117. Holz F.G., Krastel H., Breitbart A. et al. Low-dose methotrexate treatment in noninfectious uveitis resistant to corticosteroids *Ger J Ophthalmol.* 1992;1(3-4):142-4.
118. Kaplan-Messas A., Barkana Y., Avni I., Neumann R. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11(2):131–139. doi: 10.1076/ocii.11.2.131.15919.
119. Kim Y.-H., Ko M.-R., Ryu K.-C., Il-Hyok K. Management of chronic noninfectious uveitis with low-dose methotrexate. *Research square.* 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-161087/v1.
120. Malik A.R., Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis *Br J Ophthalmol.* 2005;89(7):806-8. doi: 10.1136/bjo.2004.054239.
121. Rathinam S.R., Babu M., Thundikandy R. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014; 121(10):1863-70. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.023.
122. Samson C.M., Waheed N., Baltatzis S., Foster C.S. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology.* 2001; 108(6):1134–1139. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00576-0.

123. Shah S.S., Lowder C.Y., Schmitt M.A. et al. Low-dose methotrexate therapy for ocular inflammatory disease. *Ophthalmology*. 1992; 99(9):1419–1423. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31790-7.
124. Simonini G., Paudyal P., Jones G.T. et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52(5):825-31. doi: 10.1093/rheumatology/kes186.
125. Tirelli F., Zannin M.E., Vittadello F. Methotrexate monotherapy in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis: myth or reality? *Ocul Immunol Inflamm*. 2021. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1951303>.
126. Goebel J.C., Roesel M., Heinz C. et al. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(2):209-13. doi: 10.1136/bjo.2009.173542.
127. Pasadhika S., Kempen J.H., Newcomb C.W. et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(4):500-509. doi.org/10.1016/j.ajo.2009.05.008.
128. Saadoun D., Wechsler B., Terrada C. et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Dec;62(12):1733-8. doi: 10.1002/acr.20308.
129. Yazici H., Pazarli H., Barnes C.G. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990; 322(5):281-5. doi: 10.1056/NEJM199002013220501.
130. Chang P.Y., Giuliani G.P., Shaikh M. et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis. *Eye (Lond)*. 2011; 25(4):427-35. doi: 10.1038/eye.2011.23.
131. Daniel E., Thorne J.E., Newcomb C.W. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(3):423-32.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.026.
132. Doycheva D., Deuter C., Stuebiger N. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(2):180-4. doi: 10.1136/bjo.2006.094698.
133. Galor A., Jabs D.A., Leder H.A. et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2008; 115(10):1826-32. doi: 10.1016/j.optha.2008.04.026.
134. Rodriguez E.E.C., Sakata V.M., Melo Cavalcanti D.C.T. et al. Mycophenolate mofetil as an immunomodulator in refractory noninfectious uveitis. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(6):369-372. doi: 10.5935/0004-2749.20160105.
135. Sobrin L., Christen W., Foster C.S. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology*. 2008; 115(8):1416–1421. doi: 10.1016/j.optha.2007.12.011.

136. Teoh S.C., Hogan A.C., Dick A.D., Lee R.W.J. Mycophenolate mofetil for the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146(5):752-60, 760.e1-3. doi: 10.1016/j.ajo.2008.03.004.
137. Molina C., Modesto C., Martín-Begué N., Arnal C. Leflunomide, a valid and safe drug for the treatment of chronic anterior uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2013; 32:1673–1675 doi: 10.1007/s10067-013-2315-2.
138. Bichler J., Benseler S.M., Krumrey-Langkammerer M. et al. Leflunomide is associated with a higher flare rate compared to methotrexate in the treatment of chronic uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(4):280-3. doi: 10.3109/03009742.2015.1013983.
139. Khan I.J., Barry R.J., Amissah-Arthur K.N. et al. Ten-year experience of pulsed intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone protocol (PICM protocol) in severe ocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(9):1118-22. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302130.
140. Goldstein D.A., Fontanilla F.A., Kaul S. et al. Long term follow-up of patients treated with short-term high-dose chlorambucil for sight-threatening ocular inflammation. *Ophthalmology.* 2002; 109(2):370–377. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00942-3.
141. Mamo J.G. Treatment of Behcet disease with chlorambucil. A follow-up report. *Arch Ophthalmol.* 1976; 94(4):580-3. doi: 10.1001/archophth.1976.03910030274004.
142. Miserocchi E., Baltatzis S., Ekong A. et al. Efficacy and safety of chlorambucil in intractable noninfectious uveitis: the Massachusetts Eye and Ear Infirmary experience. *Ophthalmology.* 2002;109(1):137–142. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00864-8.
143. Mudun B.A., Ergen A., Ipcioglu S.U. et al. Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001; 9(4):219–229. doi: 10.1076/ocii.9.4.219.3957
144. Zaghetto J.M., Yamamoto M.M., Souza M.B. et al. Chlorambucil and cyclosporine A in Brazilian patients with Behçet's disease uveitis: a retrospective study. *Arq Bras Oftalmol.* 2010;73(1):40-6. doi: 10.1590/s0004-27492010000100007.
145. Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(3):319-24. doi: 10.1136/bjo.2006.103721.
146. Bravo-Ljubetic L., Peralta-Calvo J., Noval S. et al. Adalimumab therapy for refractory childhood uveitis. *J AAPOS.* 2013; 17(5):456-9. doi: 10.1016/j.jaapos.2013.06.009.
147. Calvo-Río V., Blanco R., Beltrán E. et al. Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53(12):2223-31. doi: 10.1093/rheumatology/keu266.

148. Dobner B.C., Max R., Becker M.D. et al. A three-centre experience with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(2):134–138. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301401.
149. García-De-Vicuña C., Díaz-Llopis M., Salom D. et al. Usefulness of Adalimumab in the Treatment of Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 560632. doi: 10.1155/2013/560632
150. Jaffe G.J., Dick A.D., Brézín A.P. et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* 2016; 375:932–943. DOI: 10.1056/NEJMoa1509852.
151. Magli A., Forte R., Navarro P. Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Jun;251(6):1601–6. doi: 10.1007/s00417-013-2275-x.
152. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В. и др. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов в лечении увеитов, ассоциированных с ревматическими заболеваниями у детей. *Научно-практическая ревматология.* 2012; №4: С. 91–5.
153. Quartier P., Baptiste A., Despert V. et al. ADJUVITE Study Group. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1003–11. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212089.
154. Ramanan A.V., Dick A.D., Jones A.P. et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:1637–46. doi: 10.1056/NEJMoa1614160
155. Riancho-Zarrabeitia L., Calvo-Río V., Blanco R. et al. Anti-TNF- α therapy in refractory uveitis associated with sarcoidosis: Multicenter study of 17 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):361–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.010.
156. Rudwaleit M., Rødevand E., Holck P. et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):696–701. doi: 10.1136/ard.2008.092585.
157. Sen E.S., Sharma S., Hinchcliffe A. et al. Use of adalimumab in refractory non-infectious childhood chronic uveitis: efficacy in ocular disease – a case cohort interventional study. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(12):2199–2203. doi.org/10.1093/rheumatology/kes212
158. Simonini G., Taddio A., Cattalini M. et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: An open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res* 2011;63:612–8. doi.org/10.1002/acr.20404.
159. Simonini, G., Taddio, A., Cattalini, M. et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab

- as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol*, 16 (2013).
<https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-16/>
160. Suhler E.B., Adán A., Brézin A.P. Safety and efficacy of adalimumab in patients with noninfectious uveitis in an ongoing open-label study: VISUAL III. *Ophthalmology*. 2018; 125(7): 1075-1087.
 161. van Denderen C.J., Visman I.M., Nurmohamed M.T. et al. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2014; 41(9):1843-8. doi: 10.3899/jrheum.131289.
 162. Zannin M.E., Birolo C., Gerloni V.M. et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013; 40(1):74-9. doi: 10.3899/jrheum.120583.
 163. Correll C.K., Bullock D.R., Cafferty R.M., Vehe R.K. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin Rheumatol* 2018;37:549–53. doi: 10.1007/s10067-017-3890-4.
 164. Artornsombudh P., Gevorgyan O., Payal A. et al. Infliximab treatment of patients with birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology* 2013; 120(3):588–592. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.05.048.
 165. Kruh J.N., Yang P., Suelves A.M., Foster C.S. Infliximab for the treatment of refractory noninfectious Uveitis: a study of 88 patients with long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2014;121(1):358-364. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.019.
 166. Markomichelakis N., Delicha E., Masselos S. et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):593–597. doi: 10.1093/rheumatology/keq366.
 167. Niccoli L., Nannini C., Benucci M. et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(7):1161-4. doi: 10.1093/rheumatology/kem101.
 168. Suhler E.B., Smith J.R., Wertheim M.S. et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):903–912. doi: 10.1001/archophth.123.7.903
 169. Takeuchi M., Kezuka T., Sugita S. et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1877-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.042.
 170. Tugal-Tutkun I., Mudun A., Urgancioglu M. et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine,

- and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2478-84. doi: 10.1002/art.21231.
171. Tugal-Tutkun I., Ayranci O., Kasapcopur O., Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS.* 2008; 12(6):611-3. doi: 10.1016/j.jaapos.2008.08.007.
 172. Yamada Y., Sugita S., Tanaka H. et al. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(3):284-8. doi: 10.1136/bjo.2009.158840.
 173. Levy-Clarke G., Jabs D.A., Read R.W. et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014; 21(3): 785-836. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.048>
 174. Kahn P, Weiss M, Imundo LF, Levy DM. Favorable response to high-dose infliximab for refractory childhood uveitis. *Ophthalmology* 2006;113:860–4.
 175. Sukumaran S., Marzan K., Shaham B., Reiff A. High dose infliximab in the treatment of refractory uveitis: does dose matter? *ISRN Rheumatol.* 2012;2012:765380. doi: 10.5402/2012/765380.
 176. Calvo-Río V., Blanco R., Santos-Gómez M. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46(1):95-101. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002.
 177. Miserocchi E., Modorati G., Pontikaki I. et al. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014; 22(2):90-5. doi: 10.3109/09273948.2013.844265.
 178. Palmou-Fontana N., Calvo-Río V., Martín-Varillas J.L. et al. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(4):652-657.
 179. Tosi G.M., Sota J., Vitale A. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol and golimumab in the treatment of non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(4):680-683.
 180. Llorenç V., Mesquida M., de la Maza M.S. et al. Certolizumab pegol, a new anti-tnf- α in the armamentarium against ocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016; 24(2):167-72. doi: 10.3109/09273948.2014.967779.
 181. Foster C.S., Tufail F., Waheed N.K. et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(4):437–440. doi: 10.1001/archophth.121.4.437.

182. Galor A., Perez V.L., Hammel J.P., Lowder C.Y. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006; 113:2317-23. doi: 10.1016/j.opthta.2006.04.038.
183. Saurenmann R.K., Levin A.V., Rose J.B. et al. Tumour necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(8):982-9. doi: 10.1093/rheumatology/kei030.
184. Tynjala P., Lindahl P., Honkanen V. et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:548-50. doi: 10.1136/ard.2006.058248
185. Lim L.L., Fraunfelder F.W., Rosenbaum J.T. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(10):3248-52. doi: 10.1002/art.22918.
186. Atienza-Mateo B., Calvo-Río V., Beltrán E. et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(5):856-864. doi: 10.1093/rheumatology/kex480.
187. Calvo-Río V., Santos-Gómez M., Calvo I. et al. Anti-interleukin-6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: a multicenter study of twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(3):668-675. doi: 10.1002/art.39940
188. Mesquida M., Molins B., Llorenç V. et al. Long-term effects of tocilizumab therapy for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(12):2380-6. doi: 10.1016/j.opthta.2014.06.050.
189. Papo M., Bielefeld P., Vallet H. et al. Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32(4 Suppl 84):S75-9
190. Tappeiner C., Mesquida M., Adán A. et al. Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2016; 43(12):2183-2188. doi: 10.3899/jrheum.160231.
191. Vegas-Revenga N., Calvo-Río V., Mesquida M. et al. Anti-IL6-receptor tocilizumab in refractory and noninfectious uveitic cystoid macular edema: multicenter study of 25 patients. *Am J Ophthalmol.* 2019; 200:85-94. doi: 10.1016/j.ajo.2018.12.019.
192. Wennink R.A.W., Kalinina Ayuso V., de Vries L.A. Tocilizumab as an effective treatment option in children with refractory intermediate and panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 29:1, 21-25. doi: 10.1080/09273948.2020.1712431.

193. Heissigerová J., Callanan D., de Smet M.D. et al. Efficacy and safety of sarilumab for the treatment of posterior segment noninfectious uveitis (SARIL-NIU): the phase 2 SATURN study. *Ophthalmology* 2019 Mar;126(3):428-437. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.09.044.
194. Davatchi F., Shams H., Rezaipoor M. et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis.* 2010; 13(3):246-52. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01546.x.
195. Heiligenhaus A., Miserocchi E., Heinz C. et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology* 2011;50:1390-4. doi: 10.1093/rheumatology/ker107.
196. Miserocchi E., Pontikaki I, Modorati G. Anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for inflammatory ocular diseases. *Autoimmun Rev.* 2011; 11(1):35-9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.07.001.
197. Birolo C., Zannin M.E., Arsenyeva S. et al. Comparable efficacy of abatacept used as first-line or second-line biological agent for severe juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *J Rheumatol.* 2016; 43(11):2068-2073. doi: 10.3899/jrheum.151389.
198. Zulian F., Balzarini M., Falcini F. et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(6):821–825.
199. Simonini G., Xu Z., Caputo R. et al. Clinical and transcriptional response to the long-acting interleukin-1 blocker canakinumab in Blau syndrome-related uveitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):513–518. doi: 10.1002/art.37776.
200. Ugurlu S., Ucar D., Seyahi E. et al. Canakinumab in a patient with juvenile Behcet's syndrome with refractory eye disease. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(9):1589–1591. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201383.
201. Letko E., Yeh S., Foster C.S. et al. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology.* 2015; 122(5):939-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.12.033.
202. Becker M.D., Heiligenhaus A., Hudde T. et al. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol.* doi: 10.1136/bjo.2004.061119.
203. Bodaghi B., Gendron G., Wechsler B. et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(3): 335–339. doi: 10.1136/bjo.2006.101550
204. Deuter C.M., Kötter I., Günaydin I. et al. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(7):906-13. doi: 10.1136/bjo.2008.153874.

205. Deuter C.M., Zierhut M., Mohle A. et al. Long-term remission after cessation of interferon-alpha treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2796-805. doi: 10.1002/art.27581.
206. Gueudry J., Wechsler B., Terrada C. et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(6):837–844. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.038.
207. Mackensen F., Jakob E., Springer C. et al. Interferon versus methotrexate in intermediate uveitis with macular edema: results of a randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2013; 156(3):478-486.e1. doi.org/10.1016/j.ajo.2013.05.002.
208. Park J.Y., Chung Y.R., Lee K. et al. Clinical experience of interferon alfa-2a treatment for refractory uveitis in Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 2015; 56(4):1158-62. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.1158.
209. Plskova J., Greiner K., Forrester J.V. Interferon-alpha as an effective treatment for noninfectious posterior uveitis and panuveitis. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144(1):55-61. doi: 10.1016/j.ajo.2007.03.050.
210. LeHoang P., Cassoux N., George F. et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2000;8(1):49–57.
211. Onal S., Foster C.S., Ahmed A.R. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in refractory uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14(6):367–374
212. Murthy S.I., Pappuru R.R., Latha K.M. et al. Surgical management in patient with uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2013; 61(6):284-290 doi: 10.4103/0301-4738.114103.
213. Mehta S., Linton M.M., Kempen J.H. Outcomes of cataract surgery in patients with uveitis: A systematic review and meta-analysis. // *Am J Ophthalmol.* - 2014. - №158. - P. 676-692. (<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.06.018>)
214. Yangzes S., Seth N.G., Singh R. et al. Long-term outcomes of cataract surgery in children with uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(4):490-495. doi: 10.4103/ijo.IJO_846_18.
215. Kalogeropoulos D. Pathogenesis of uveitic glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract.* 2018; 12(3): 125–138. doi: 10.5005/jp-journals-10028-1257.
216. Денисова Е.В., Ибейд Б.Н.А., Коголева Л.В. Факторы избыточной пролиферации при синустрабекулэктомии у детей с постuveальной глаукомой. *Офтальмология.* 2021; 18(2): 284-289ю <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-284-289>.
217. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Ибейд Б.Н.А., Храброва М. А. Результаты имплантации клапана Ахмеда у детей с постuveальной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал.* 2021; 14(1): 30-34. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-30-34>.

218. Ramdas W.D., Pals J., Rothova A., Wolfs R.C.W. Efficacy of glaucoma drainage devices in uveitic glaucoma and a meta-analysis of the literature. // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019. - № 257(1). - P.143-151. (<https://doi.org/10.1007/s00417-018-4156-9>).
219. Branson S.V., McClafferty B.R., Kurup S.K. Vitrectomy for epiretinal membranes and macular holes in uveitis patients. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017; 33(4):298-303. <https://doi.org/10.1089/jop.2016.0142>.
220. Becker, M., Davis, J., 2005. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am. J. Ophthalmol*. 2005;140(6):1096-105. doi: 10.1016/j.ajo.2005.07.017.
221. Agarwal A., Invernizzi A., Singh R.B. et al. An update on inflammatory choroidal neovascularization: epidemiology, multimodal imaging, and management. . *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2018; 8:13 <https://doi.org/10.1186/s12348-018-0155-6>.
222. Основы курортологии. Частная курортотерапия. Под редакцией В.А. Александрова. Санаторно-курортное лечение глазных заболеваний. С.И. Тальковский. Москва:Медгиз., 1958: 327-344.
223. Оковитов В.В. Методы физиотерапии в офтальмологии. М.,1999, 142с.
224. Papadopoulou C., Kostik M., Böhm M. et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2013; 163(3):879-84. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.047.
225. Kalinina Ayuso V., van de Winkel E.L., Rothova A., de Boer J.H. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol* 2011;151:217–22. doi: 10.1016/j.ajo.2010.08.021.
226. Shakoor A., Esterberg E., Acharya N.R. Recurrence of uveitis after discontinuation of infliximab. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22:96–101. doi: 10.3109/09273948.2013.812222.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Астахов Ю.С.**, д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии с клиникой ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», вице-президент ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов»;

1. **Бровкина А.Ф.**, д.м.н., профессор, академик РАМН, академик РАН, профессор кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии и курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии Российской государственной медицинской академии последипломного образования, член президиума ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член президиума ООО «Общество офтальмологов России»;

2. **Давыдова Г.А.**, к.м.н., научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва), член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России»;

3. **Денисова Е.В.**, к.м.н., научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва), член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России»;

4. **Дроздова Е.А.**, д.м.н., доцент, профессор кафедры глазных болезней ФБГОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России»;

5. **Кузнецова Т.И.**, врач офтальмолог отделения клиники офтальмологии с кафедрой ФБГОУ ВО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов».

6. **Никитин М.В.**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по санаторно-курортному лечению, директор санаторно-курортного комплекса «Вулан» научно-клинического филиала ФГБУ «Национальный медицинский научный исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, Общество врачей восстановительной медицины.

7. **Панова И.Е.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе СПб филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»

Минздрава РФ, член ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», член ООО «Общество офтальмологов России».

8. **Фесюн А.Д.**, д.м.н., и.о. директора ФГБУ «Национальный медицинский научный исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, Общество врачей восстановительной медицины.

9. **Юрова О.В.**, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский научный исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, Общество врачей восстановительной медицины.

10. **Яковлев М.Ю.**, к.м.н., руководитель научного управления ФГБУ «Национальный медицинский научный исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава РФ, Общество врачей восстановительной медицины

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи-офтальмологи;
- Врачи общей врачебной практики (семейной медицины)
- **Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных, анализ современных научных разработок по проблеме неинфекционных увеитов в России и за рубежом; обобщение практического опыта российских и зарубежных специалистов; библиотечные ресурсы. Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, а также монографии и статьи в ведущих специализированных рецензируемых отечественных медицинских журналах по данной тематике. Глубина поиска составляла 10 лет. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств: консенсус экспертов, оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референтным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референтным методом или исследования с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследований и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

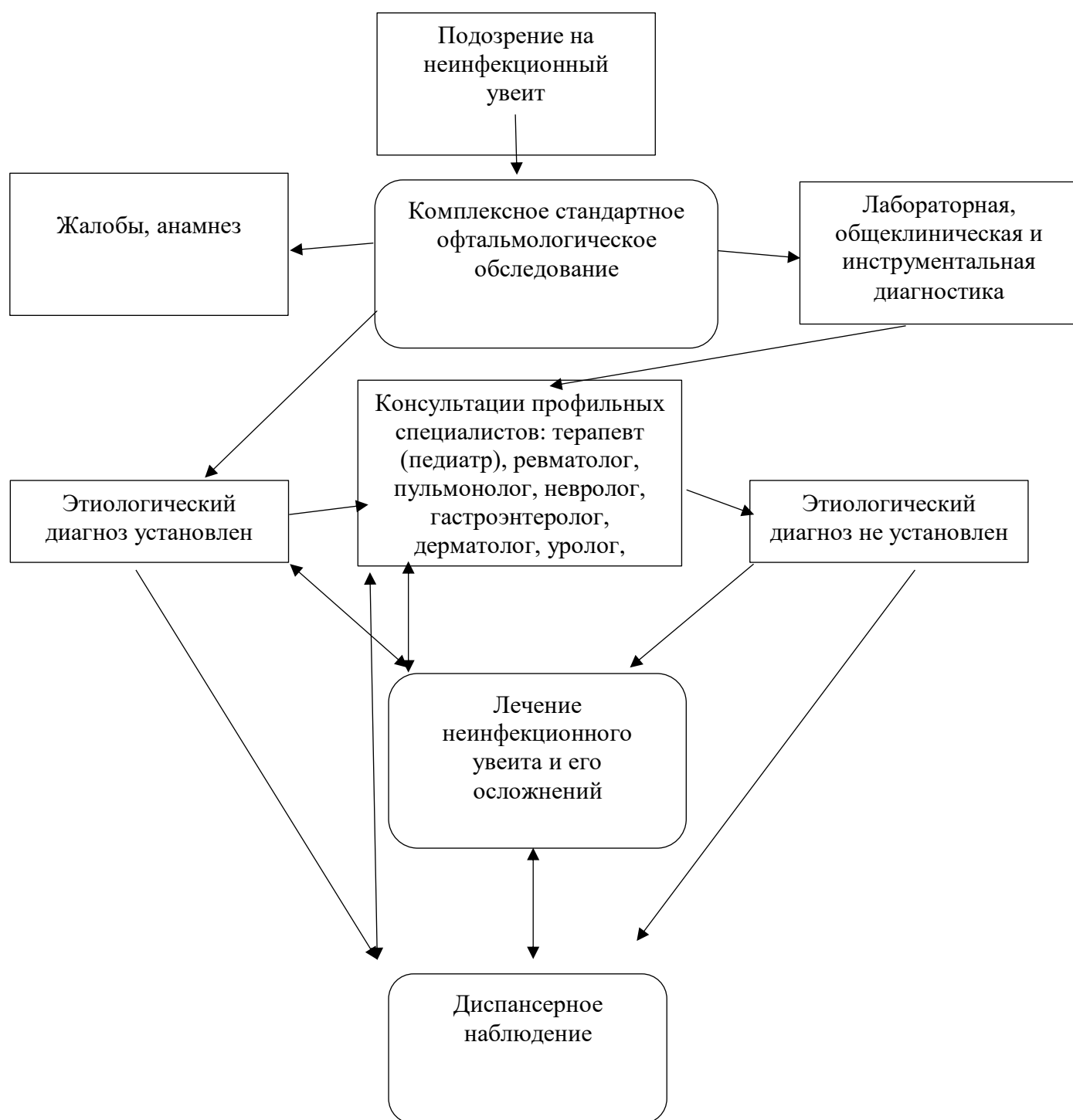
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Актуальные инструкции к лекарственным препаратам, упоминаемым в данных клинических рекомендациях, можно найти на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. Международная [классификация](#) болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10). Всемирная организация здравоохранения.
3. [Номенклатура](#) медицинских услуг. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 октября 2017 г. N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
4. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323 ФЗ.
5. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты. Приказ Министерства здравоохранения России от 12.11.2012 № 902н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты».
6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 26.04.2020) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

Приложение Б. Алгоритмы действия врача



Приложение В. Информация для пациентов (родителей пациентов)

Увеит – воспаление сосудистой оболочки глаза - при отсутствии своевременной диагностики и лечения может приводить к слабовидению, слепоте и инвалидности по зрению.

Неинфекционные увеиты - полиморфная группа заболеваний, которые могут поражать только сосудистую оболочку глаза или быть одним из проявлений системного заболевания.

Пациент с установленным системным заболеванием и риском поражения глаз должен быть осмотрен офтальмологом не реже 1 раза в год, даже при отсутствии жалоб со стороны органа зрения.

Пациент должен быть информирован о возможных симптомах увеита и его осложнений, необходимости при их появлении срочного обращения к офтальмологу.

Необходимо строгое соблюдение всех назначений офтальмолога и врачей смежных специальностей (ревматолога, дерматолога, терапевта, педиатра и др).

Необходимо строго соблюдать рекомендуемую кратность обследования у офтальмолога и, при наличии системного заболевания, у врачей смежных специальностей. Даже при отсутствии жалоб со стороны органа зрения пациент с неинфекционным увеитом должен быть офтальмологом не реже 2 раз в год.

Пациент должен владеть информацией о возможных побочных эффектах терапии, а также необходимости срочного обращения к офтальмологу (врачам смежных специальностей) при их развитии.

В случае необратимой слепоты или слабовидения пациент должен владеть полной информацией о возможностях профессиональной, социальной, психологической реабилитации.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Таблица 2. Критерии оценки клеточной реакции во влаге передней камеры

Степень	Количество клеток в поле зрения щелевой лампы 1 x 1 мм
0	< 1
0,5 +	1 – 5
1 +	6 – 15
2 +	16 – 25
3 +	26 – 50
4 +	> 50

Таблица 3. Критерии оценки экссудации во влагу передней камеры

Степень	Признаки
0	Отсутствует (радужка и хрусталик видны четко)
1 +	Слабая (радужка и хрусталик за легким флером)
2 +	Умеренная (радужка и хрусталик за умеренным флером)
3 +	Выраженная (радужка и хрусталик за густым флером)
4 +	Интенсивная (фибрин в передней камере, детали не видны)

Таблица 4. Критерии оценки степени выраженности клеточной и экссудативной реакции в стекловидном теле

Количество клеток в стекловидном теле (с линзой Груби)	Степень выраженности	Изменения при офтальмоскопии
0 - 1	0 +	Диск зрительного нерва, сосуды и слой нервных волокон сетчатки видны четко
2 - 20	следы	Минимальная нечеткость визуализации границ диск зрительного нерва, рефлексы слоя нервных волокон сетчатки не просматриваются
21-50	1 +	Диск зрительного нерва и сосуды сетчатки за легким флером
51-100	2 +	Диска зрительного нерва и сосуды сетчатки видны за флером
101-250	3 +	Диск зрительного нерва просматривается, однако границы за флером
более 251	4 +	Диск зрительного нерва не просматривается