

Современные представления о терапии увеитов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Лисицына Т.А.¹, Алекберова З.С.¹, Давыдова Г.А.², Решетняк Т.М.¹, Катаргина Л.А.², Насонов Е.Л.^{1,3}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;
³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²105064, Москва, Садовая-Черногрязская ул., 14/19;
³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia.

Неинфекционный увеит является ведущей и недостаточно изученной причиной необратимого снижения зрения у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Статья посвящена актуальным клиническим и терапевтическим вопросам, связанным с неинфекционным увеитом у больных ИВРЗ с акцентом на современные подходы к терапии.

Ключевые слова: неинфекционный увеит, иммуновоспалительные заболевания, спондилоартрит, болезнь Бехчета, ювенильный идиопатический артрит, глюкокортикоиды, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: 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.

CURRENT APPROACHES TO TREATMENT OF UVEITIS IN IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASE

Lisitsyna T.A.¹, Alekberova Z.S.¹, Davydova G.A.², Reshetnyak T.M.¹, Katargina L.A.², Nasonov E.L.^{1,3}

Non-infectious uveitis is the leading and insufficiently studied cause of irreversible decline in visual functions in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic disease (IMIRDs). A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of uveitis in patients with IMIRDs, involving close collaboration of rheumatologists and ophthalmologists, is the key factor for achieving favorable clinical outcomes. This article sheds light on current clinical, differential diagnostic and therapeutic challenges related to non-infectious uveitis in IMIRDs-patients, with specific emphasis on state-of-the-art approaches to therapy.

Keywords: non-infectious uveitis, immune-mediated inflammatory diseases, spondyloarthritis, Behcet's disease, juvenile idiopathic arthritis, biologics.

For reference: Lisitsyna T.A., Alekberova Z.S., Davydova G.A., Reshetnyak T.M., Katargina L.A., Nasonov E.L., Current approaches to treatment of uveitis in immune-mediated inflammatory rheumatic disease. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 428–436 (In Russ).

doi: 10.47360/1995-4484-2020-428-436

Увеит – воспаление сосудистой оболочки глаза (радужки, цилиарного тела, хориоидеи), которое может распространяться на роговицу, склеру, сетчатку, ее сосуды и зрительный нерв, является одной из ведущих причин слепоты у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), особенно при позднем начале терапии [1, 2]. В настоящее время общепризнанной является классификация увеитов, предложенная рабочей группой экспертов SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group) в 2005 г. [3]. Согласно рекомендациям SUN, увеиты классифицируют на основании разных принципов. В зависимости от анатомической локализации выделяют передние, с локализацией воспалительного процесса в передней камере глаза (ирит, иридоциклит, передний циклит); срединные (промежуточные, периферические) с локализацией воспаления преимущественно в периферических отделах сетчатки и периферических отделах стекловидного тела (парспланит, задний циклит, витреит); задние, поражающие сетчатку и/или хориоидею (очаговый, мультифокальный или диффузный хориоидит, хориоретинит, ретинохориоидит,

ретинит, нейроретинит); генерализованные, с вовлечением нескольких отделов глаза (панувеит); по патоморфологической картине – гранулематозные/негранулематозные. По характеру течения выделяют острые (с острым началом, продолжительностью менее 3 мес), хронические (персистирующий увеит с обострениями, возникающими менее чем через 3 мес после отмены терапии), рецидивирующие (с повторными атаками, разделенными периодом ремиссии без терапии ≥ 3 мес). По степени активности воспаления увеиты классифицируются как активные/в ремиссии, а по числу пораженных глаз подразделяются на односторонние / двусторонние. Согласно упрощенной классификации увеитов по этиологическому признаку, предложенной в 2008 г. международной исследовательской группой по изучению увеитов International Uveitis Study Group (IUSG), выделяют инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), неинфекционные (ассоциированные и не ассоциированные с системными заболеваниями) увеиты и поражение увеального тракта, имитирующее увеит, в рамках так называемых маскарядных синдромов (опухолевых и неопухолевых) [4].

Заболеваемость увеитами в мире колеблется от 17 до 52 на 100 000 населения в год, распространенность — от 38 до 714 человек на 100 000 населения. В структуре глазной патологии на долю увеитов приходится 5–15%. Наиболее часто встречаются передние увеиты (3–62%), затем следуют задние (9–38%) и генерализованные увеиты (7–38%), реже диагностируются изолированные срединные увеиты (от 4 до 17%). Хронические увеиты встречаются наиболее часто: в 50–60% случаев. Неинфекционные увеиты (НИУ) выявляются чаще, чем инфекционные. На долю увеитов, ассоциирующихся с ИВРЗ, в основе патогенеза которых лежат аутоиммунные и аутовоспалительные иммунопатологические механизмы, приходится 25–30% всех увеитов. У 35–40% пациентов не удается установить причину увеита. Эти случаи относят к категории идиопатических увеитов [1, 5]. НИУ могут протекать и в виде изолированного внутриглазного воспалительного процесса, что характерно для увеита, ассоциированного с HLA-B27. Кроме того, НИУ могут развиваться вследствие травм, сахарного диабета, на фоне распада внутриглазной опухоли [1].

Данные, касающиеся распространенности и типов увеитов при ИВЗ, суммированы в табл. 1

Залогом правильной и своевременной терапии увеита, позволяющей предотвратить необратимую потерю зрения, является своевременная диагностика и установление причины воспалительного процесса сосудистой оболочки глаза. Важную роль в диагностике НИУ играет тесное сотрудничество офтальмологов и ревматологов, а также понимание того, что увеит гораздо реже является идиопатическим, нежели связанным с ИВРЗ. В качестве примера междисциплинарного подхода к диагностике увеита можно привести исследование SENTINEL, проведенное в Испании, в котором среди 798 пациентов с передним увеитом при взаимодействии с ревматологами у 68% был выявлен аксиальный спондилоартрит (аксСпА). Более того, аксСпА среди больных с рецидивирующим передним увеитом, позитивных по HLA-B27, выявлялся значительно чаще, чем у остальных пациентов (71 и 20% соответственно, $p < 0,0001$) [7]. Помимо аксСпА, достаточно частыми причинами переднего увеита являются псоритический артрит (ПсА), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). При проведении дифференциальной диагностики нужно помнить и о таких частых инфекционных причинах переднего увеита, как вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус опоясывающего герпеса. Задний и генерализованный увеит характерен в первую очередь для болезни Бехчета (ББ). Следует иметь в виду инфекционные причины панuveита (туберкулез, токсоплазмоз, грибковая и вирусная инфекция).

В патогенезе НИУ ведущую роль играют иммунные механизмы, запускаемые различными экзогенными (общие инфекции, токсины, лекарства, травма глазного яблока и др.) и эндогенными (система комплемента и др.) факторами [8, 9]. Важными факторами иммунопатогенеза являются генетическая предрасположенность, связанная с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA, Human Leukocyte Antigens) I класса при переднем увеите и класса II, при заднем увеите, механизмы «молекулярной мимикрии», повреждение системы «иммунной привилегированности» глаза, что в итоге приводит к патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета (Th1 и Th17 типов). 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.

Общие принципы терапии увеитов у больных ИВРЗ

Для повышения эффективности терапии увеита у пациентов с ИВРЗ перед началом лечения необходимо исключить другие вероятные причины внутриглазного воспаления, прежде всего инфекции и опухоли. В случае выявления бактериальной или вирусной инфекции всем пациентам перед назначением активной системной противовоспалительной терапии рекомендовано проведение курсового лечения антибактериальными или противовирусными препаратами [1, 6]. Локальная терапия увеита детально рассмотрена в Российских рекомендациях [1]. Рекомендации, касающиеся применения системной противовоспалительной терапии суммированы в табл. 2.

По данным когортного исследования по изучению эффективности системной иммуносупрессивной терапии заболеваний глаз SITE (Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases) применение метотрексата (МТ), азатиоприна (АЗА), микофенолата мофетила (ММФ), циклоспорина (ЦсА) и циклофосфамида (ЦФ) в течение года позволяет добиться как минимум 50% улучшения [15]. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) была показана хорошая эффективность ЦсА (5–10 мг/кг/сут) в комбинации с ГК (1 мг/кг/сут). У 60% пациентов отмечено отчетливое уменьшение выраженности воспаления, числа повторных рецидивов отмечалось через несколько недель после начала лечения. Выраженность эффекта была выше у пациентов, принимавших более высокие дозы препарата при более медленном снижении дозы [16]. Такролимус (0,05 мг/кг/сут)

¹34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522
²14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow 105064
³8, Trubetskaya St., Build 2 Moscow 119991

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна;
talitsyna@rambler.ru
Contact: Lisitsyna Tatiana; **talitsyna@rambler.ru**

Поступила: 14.05.2020

Таблица 1. Частота и типы увеитов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [6].

Заболевание	Частота увеита	Тип увеита
Синдром Фогта–Коянаги–Харада	100%	Двусторонний гранулематозный панувеит, иридоциклит
ТИНУ	100%	Двусторонний негранулематозный передний увеит
Болезнь Бехчета	Более 50%	Обычно двусторонний ХЗУ или ХГУ
Спондилоартриты:		
– анкилозирующий спондилит	25–40%	Обычно ОПУ
– ассоциированные с ВЗК	10–36%	Обычно ОПУ, хориоретинит
– псориатический артрит	25%	ОПУ или ХПУ
– реактивные артриты	25%	Обычно ОПУ
Синдром Когана	30% (для иридоциклита)	Обычно передний
АНЦА-ассоциированные системные васкулиты	Чаще при ГПА (10–20%)	Часто гранулематозный ХПУ, может быть срединный и задний увеит, ретиноваскулит, хориоретинит
Узелковый полиартериит	Нет данных	Обычно задний увеит
Болезнь Kawasaki	Более 80%	Передний увеит
Гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-васкулит)	30%	Двусторонний ХПУ
Ювенильный идиопатический артрит	10–30%, чаще при олигоартикулярном варианте	ХПУ или ОПУ
Ревматоидный артрит	Единичные случаи	Передний негранулематозный увеит в 50% как осложнение склерита
Синдром Стилла взрослых	Не часто	Обычно гранулематозный иридоциклит
Аутовоспалительные синдромы:		
– CINCA/NOMID	Нет данных	Передний (50%) и задний (20%) увеит
– Макл-Уэлса (MWS)	Нет данных	Передний увеит
– TRAPS	Нет данных	Передний увеит
– Блау	60–80%	Двусторонний гранулематозный панувеит
Системный саркоидоз	10–20%	Обычно гранулематозный ОПУ
Системная красная волчанка	10% (имеют симптомы)/ 29% (по данным флуоресцентной ангиографии)	Обычно задний увеит
ВЗК без артрита	2,5% – болезнь Крона 5–12% – ЯК	Обычно двусторонний передний, реже задний увеит
Болезнь Шегрена	редко	Двусторонний ХПУ или ХЗУ
Системная склеродермия	Единичные случаи у взрослых	Передний увеит
Эссенциальная смешанная криоглобулинемия	Нет данных	Двусторонний ХПУ
Рецидивирующий полихондрит	Редко	Как правило, негранулематозный увеит с гипопионом или без него

Примечание: ОПУ – острый передний увеит, ХПУ – хронический передний увеит, ХЗУ – хронический задний увеит, ХГУ – хронический генерализованный увеит, ТИНУ – тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ЯК – язвенный колит. CINCA/NOMID: C — Chronic, I — Infantile, N — Neurological, C — Cutaneous, A — Articular/ N — Neonatal, O — Onset, M — Multisystem, I — Inflammatory, D — Disease; TRAPS – Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome.

для контролирования симптомов увеита используется реже, но его назначение оправдано у пациентов, резистентных к ЦС и при развитии нефротоксического эффекта ЦС. Имеются данные об эффективности при НИУ интравитриального введения такролимуса и лучшем профиле безопасности нового ингибитора кальциневрина воклоспорина [17]. В последние годы в качестве эффективного препарата в лечении рефрактерных форм переднего НИУ предложено использовать сиролimus (рапамицин) в виде внутривенных и субконъюнктивальных инъекций [14].

В случаях недостаточной эффективности или плохой переносимости ГК и стандартных противовоспалительных (иммунодепрессивных) препаратов в терапии НИУ используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [10–14]. Наиболее эффективны при аутоиммунных увеитах моноклональные антитела (мАТ) к фактору некроза опухоли (ФНО)-α [18], однако только адалимумаб официально одобрен в США (Food and Drug Administration) и Европе (European Medicines Evaluation Agency) для лечения неинфекционного промежуточного,

Таблица 2. Применение ГИБП, ингибиторов Янус киназы и препаратов интерферонов при увеитах у пациентов с ИВЗ [10-14].

Препараты	Анатомическая локализация глазного воспаления	Иммуновоспалительные заболевания	Уровень убедительности рекомендации*
Генно-инженерные биологические препараты			
Ингибиторы ФНО-α			
– инфликсимаб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит	ББ, СС, ФКХ НИУ в педиатрии (ЮИА, ББ, СС, ФКХ)	B C
– адалимумаб		ББ, СС, ЮИА, ТИНУ, ФКХ, идиопатический НИУ, HLA-B27-ассоциированный увеит	A
– голимумаб		СпА, ЮИА, HLA-B27-ассоциированный увеит СС	C
– этанерцепт		СпА, ВЗК, ЮИА, РА	B
– цертолизумаб			D
Ингибиторы ИЛ-1:			
– анакинра/ канакинумаб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит	ББ, АВС	C
– гевокизумаб	Задний увеит, панувеит и/ или ретиноваскулит	ББ	C
Ингибиторы ИЛ-6:			
– тоцилизумаб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит, ретиноваскулит	ЮИА, РА, болезнь Стилла, СВ, ББ	C
– сарилумаб			D
Ингибиторы ИЛ-17:			
– секукинумаб	Срединный, задний, генерализованный увеит	НИУ, не ассоциирующиеся с ИВЗ	B
Ингибиторы ИЛ-12/ 23			
– устекинумаб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит	ПсА, ББ	B
мАТ к CD20 В-лимфоцитов			
– ритуксимаб	Передний, задний увеит, ретиноваскулит	ББ, СВ, СКВ, РА, ЮИА	C
Ингибиторы Янус-киназ			
– тофацитиниб	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит	РА, ВЗК	B
Препараты интерферона			
ИФН α -2a, 2b	Передний, срединный, задний, генерализованный увеит, ретиноваскулит	ББ, ФКХ, идиопатический увеит	B
ИФН β	Срединный увеит	Рассеянный склероз, идиопатический увеит	C

Примечание: АВС – аутовоспалительные синдромы, ББ – болезнь Бехчета, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания, ИЛ – интерлейкин, ИФН – интерферон, НИУ – неинфекционный увеит, ПсА – псориазический артрит, РА – ревматоидный артрит, СпА – спондилоартриты, СВ – системный васкулит, СС – системный саркоидоз, СКВ – системная красная волчанка, ТИНУ – тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом, ФКХ – синдром Фогта–Коянаги–Харада, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; * – уровень убедительности рекомендации (А, В, С, D) согласно руководству международной группы FOCUS (Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group).

заднего и генерализованного увеита [19]. Гораздо менее эффективным считается ЭТЦ, на фоне лечения которым у пациентов с ИВЗ возможно развитие увеита. [18]. Имеются данные об эффективности голимумаба при рефрактерном увеите у больных СпА, ЮИА, HLA-B27-ассоциированном увеите. Использование анти-В клеточного препарата ритуксимаба (РТМ) целесообразно в случае тяжелого увеита

у пациентов с ревматоидным артритом (РА), гранулематозом с полиангиитом (ГПА) и болезнью Бехчета (ББ) [20–22]. В последние годы показана эффективность мАТ к рецепторам ИЛ-6 – тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумаба для лечения НИУ [23]. Многоцентровое РКИ STOP-Uveitis 2 фазы, в котором ТЦЗ назначался в дозах 4 и 8 мг/кг внутривенно ежемесячно в течение 6 мес, продемонстрировало хорошую

эффективность препарата в отношении остроты зрения и прозрачности стекловидного тела у пациентов с НИУ [24]. В РКИ SATURN 2 фазы у пациентов с НИУ отмечена значимая эффективность сарилумаба в дозе 200 мг подкожно каждые 2 нед по сравнению с плацебо (ПЛ) в отношении улучшения остроты зрения, прозрачности стекловидного тела и уменьшения макулярного отека [25]. В серии исследования 3 фазы SHIELD (n=118), INSURE (n=31), ENDURE (n=125) не выявлено различий по влиянию мАТ к ИЛ-17 А (секукинумаб) на частоту обострений увеита и прозрачность стекловидного тела по сравнению с плацебо [26].

Хирургическое лечение при увеитах допустимо только в исключительных случаях и направлено на коррекцию осложнений увеита: катаракта, вторичная глаукома, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки и др. Плановое хирургическое вмешательство должно проводиться на фоне фармакологической ремиссии увеита, продолжающейся не менее 3–4 мес [1].

Клинические проявления и терапия увеитов при отдельных ИВЗ

Спондилоартриты

К СпА относят аксиальный СпА (аксСпА), включающий анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), ПсА, реактивные артриты (РеА), артриты при ВЗК и недифференцированные СпА [27, 28]. Перенесенный, или текущий, активный увеит, подтвержденный офтальмологом, относится к числу классификационных критериев ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society), используемых для диагностики аксСпА и периферического СпА [29–31]. Увеит, ассоциирующийся со СпА, классифицируется как HLA-B27-позитивный увеит. ОПУ – наиболее частая форма внутриглазного воспаления, в 50% случаев ассоциирующаяся с HLA-B27 [32, 33]. ОПУ выявляется у 1% людей, позитивных по HLA-B27, в то время как в общей популяции – у 0,2%. ОПУ в 2–5 раз чаще развивается у мужчин, чем у женщин. Чаще ОПУ встречается у пациентов с АС (у 25–40%), реже при ПсА и РеА (у 25%), артритах, ассоциированных с ВЗК (10–36%). Около 90% пациентов с АС и ОПУ позитивны по HLA-B27 [32, 33]. Клинически ОПУ проявляется односторонним внезапным покраснением, болью в глазу, нарушением остроты зрения, светобоязнью, слезотечением, часто самопроизвольно купирующимся или рецидивирующим. Со временем поражается и контралатеральный глаз. У 80% пациентов с ОПУ поражаются оба глаза, но не одновременно. Женщины более склонны к развитию двустороннего поражения глаз. Около 50% всех случаев рецидивирующего одностороннего увеита ассоциируется со СпА. Другие симптомы СпА обычно предшествуют увеиту, однако у 11,4–26,4% пациентов СпА может дебютировать с увеита. Так же, как и при артритах, ассоциированных с ВЗК, кишечные симптомы чаще предшествуют глазным, но увеит может наблюдаться и в дебюте заболевания, либо появиться в течение первых лет болезни независимо от кишечных симптомов. При ПсА конъюнктивит встречается чаще (у 20%), чем типичный односторонний рецидивирующий ОПУ (7–10%). По сравнению с АС увеит у больных ПсА чаще бывает двусторонним и хроническим. Потенциальными предикторами увеита у больных ПсА являются двусторонний сакроилеит, HLA-DR13 и синдесмофиты. Конъюнктивит развивается у 30–60% больных РеА, реже встречаются кератит и иридоциклит. У пациентов

с артритами при ВЗК чаще выявляют эписклерит (до 29%) и склерит (18%), задний увеит (у 20%) у пациентов с СпА. До 10% больных ВЗК имеют хориоретинит и ретиноваскулит.

Терапевтическая тактика в отношении увеита у больных СпА и изолированного HLA-B27-ассоциированного увеита зависит от выраженности внутриглазного воспаления. В некоторых случаях бывает достаточно локального использования ГК в виде капель, однако часто требуется периферическое введение ГК и назначение высоких доз ГК внутрь (до 60 мг/сут в пересчете на преднизолон). В ряде случаев отмечается уменьшение внутриглазного воспаления на фоне системного применения НПВП, но более эффективным для предотвращения рецидивов считается сульфасалазин. В последние годы появляется все больше доказательств эффективности ингибиторов ФНО- α в отношении подавления развития увеита [34]. При отсутствии эффекта или недостаточная эффективность одного ингибитора ФНО- α , возможно «переключение» на другой ингибитор ФНО- α . Описаны позитивные результаты применения ингибиторов ИЛ12/23 (устекинумаб) у больных ПсА [35].

Системные васкулиты

Системные васкулиты – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления [36, 37]. Поражение глаз может встречаться при ББ, АНЦА-ассоциированных васкулитах: ГПА, эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА), микроскопическом полиангиите (МПА), узелково-полиартериите (УП), болезни Кавасаки и редком гипоккомплемментемическом уртикарном васкулите (анти-C1q-васкулит). Офтальмологические проявления при системных васкулитах представлены в основном конъюнктивитом, склеритом, эписклеритом, периферическим язвенным кератитом (ПЯК) и увеитом [38]. Так, у 28–87% больных ГПА и ЭГПА наблюдается гранулематозное поражение орбиты, у 10–20% – гранулематозный передний увеит, у 5–12% – задний увеит с кровоизлияниями в сетчатку. У больных с МПА чаще выявляют склерит и эписклерит. Около 20% пациентов с УП имеют ПЯК, мультифокальный ретиноваскулит и передний увеит.

ББ представляет собой системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и других органов [39, 40]. Поражение глаз встречается у 50–80% пациентов и наряду с поражением центральной нервной системы является наиболее тяжелой патологией, развивающейся при этом заболевании [41]. В большинстве случаев глаза вовлекаются в первые 2 года болезни, а через 5 лет риск развития увеита снижается. В 10–20% случаев ББ дебютирует с увеита, обычно (83–95%) поражение глаз встречается у молодых мужчин. У пациентов с ББ наиболее часто выявляют хронический или рецидивирующий негранулематозный, задний или генерализованный (в 40–60%) двусторонний (78–95%) увеит и окклюзирующий ретиноваскулит. Задний увеит часто протекает бессимптомно, обычно не сопровождается болью. При вовлечении в воспалительный процесс заднего полюса глаза и/или зрительного нерва пациенты

могут предъявлять жалобы на снижение остроты зрения, искажение линий и др. Ретиноваскулит характеризуется окклюзирующим васкулитом заднего полюса глаза с вовлечением мелких и среднего калибра артерий и вен. Поражение заднего сегмента глаза характеризуется также клеточной инфильтрацией стекловидного тела, отеком макулы и диска зрительного нерва. Следствием воспаления сосудов сетчатки могут быть острый перифлебит и облитерирующий тромбангиит с возможным кровоизлиянием в сетчатку и стекловидное тело. Отек сетчатки является следствием рецидивирующей воспалительной активности, но потеря зрения часто связана с атрофией сетчатки. Для диагностики ретиноваскулита, особенно в случае нормальной фундоскопической картины, важное значение имеет флуоресцентная ангиография. Основными осложнениями заднего увеита у больных ББ являются неоваскуляризация, отслойка сетчатки, катаракта и вторичная глаукома. Гипопион встречается у 20–30% больных ББ и часто сочетается с тяжелым поражением сетчатки. При этом у половины пациентов с передним увеитом выявляется атрофия зрительного нерва или другие более редкие осложнения (передние и задние синехии, вторичная глаукома, катаракта и макулярный отек). Редким проявлением поражения переднего отдела глаза у больных ББ являются конъюнктивит, синдром сухого глаза, эписклерит, склерит, кератит, поражение век и экстраокулярных мышц. Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism), все пациенты с ББ и воспалительным поражением глаз, затрагивающим задний сегмент глаза, должны получать противовоспалительные препараты, такие как АЗА, ЦсА, ИФН- α или ингибиторы ФНО α [42–44]. Системное применение ГК возможно только в комбинации с АЗА или другим иммуносупрессантом. Пациентам с первичным или повторным эпизодом острого заднего/генерализованного увеита, угрожающего потерей зрения, рекомендуются высокие дозы ГК, ингибиторы ФНО- α (например, инфликсимаб – ИНФ) или ИФН- α . Дополнительно к системному лечению возможно назначение интравитреальных инъекций ГК у пациентов с односторонним обострением увеита. Единственным ингибитором ФНО- α , официально зарегистрированным для лечения, является АДА. Получены предварительные данные, касающиеся применения других ГИБП, таких как ингибиторы ИЛ1 (анакинра и канакиумаб) [45, 46], ИЛ6 (тоцилизумаб) [24], ИЛ12/23 (устекинумаб) [47] в лечении рефрактерных форм увеита при ББ. В то же время мАТ к ИЛ1 β (гевокизумаб) [48], а также мАТ к ИЛ17 А (секукиумаб) [26] оказались не эффективны у этой категории больных. При СВ имеются данные об успешном применении высоких доз ГК, ЦФ, АЗА, а также РТМ [38].

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) является частым и одним из наиболее тяжелых ИВЗ человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. [49]. Около 16% пациентов с РА имеют поражение глаз, считающееся внесуставным проявлением заболевания, представленное в основном склеритом и ПЯК. Ретиноваскулит и хориоидит относятся к редким проявлениям РА [31]. Благоприятный исход поражения глаз у больных РА связан с адекватным применением БПВП, в первую очередь МТ. Однако более быстрый и стойкий эффект при поражении глаз у больных РА отмечается при использовании ГИБП [31].

Ювенильный идиопатический артрит

Термином ЮИА объединяют все хронические воспалительные заболевания суставов у детей неустановленной причины, длительностью более 6 нед, возникшие в возрасте до 16 лет [50]. ЮИА – наиболее частое хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание детского возраста и одновременно ведущее системное заболевание, ассоциирующееся с увеитами у детей. Увеит является основным внесуставным проявлением ЮИА и развивается у 10–30% пациентов [51]. Наиболее часто увеит возникает у пациентов с олигоартритом (артрит с поражением 1–4 суставов), позитивных по антинуклеарным антителам (АНА), преимущественно в возрасте до 6 лет, одновременно или в первые 4–6 лет после манифестации начала заболевания. Для ЮИА характерно развитие переднего увеита – ирита или иридоциклита (95%), реже заболевание протекает по типу периферического (4%) или панuveита (1%). В 78–85% случаев поражаются оба глаза, а увеит имеет хроническое течение. Для подавления воспаления используют в первую очередь ГК локально и при тяжелом течении увеита – системно. Препаратом выбора для лечения ЮИА-ассоциированных увеитов является МТ [52, 53]. В случае недостаточной эффективности МТ, наблюдаемой у 20–30% пациентов с ЮИА-ассоциированных увеитов, рекомендуется применяются ГИБП, в первую очередь АДА или голимумаб [53–55]. Блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт (АБЦ), рекомендуется пациентам, имеющим противопоказания для назначения ингибиторов ФНО- α . При увеите, рефрактерном к лечению мАТ к ФНО- α и АБЦ, могут использоваться РТМ или ингибиторы ИЛ-6 [55].

Системная красная волчанка

СКВ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [56, 57]. Поражение глаз как проявление основного заболевания выявляется у 25–50% пациентов с СКВ [58]. При СКВ описаны следующие варианты поражения глаз: ретиноваскулит, хориоидит, оптический неврит, синдром Девика (демиелинизирующий оптикомиелит), сухой кератоконъюнктивит в рамках сопутствующего синдрома Шегрена, эписклерит, склерит, кровоизлияния на сетчатку, микроаневризмы и др. Ретиноваскулит может привести к потере зрения и является важным маркером активности заболевания. Антифосфолипидные антитела (аФЛ), часто выявляемые при СКВ, играют патофизиологическую роль при СКВ-ретиноваскулите, повышая риск развития вазо-окклюзионной ретинопатии и окклюзий крупных сосудов. На фоне системной терапии ГК у 11–29% пациентов развивается заднекапсулярная катаракта, у 3–13% – глаукома. У 2–20% пациентов с СКВ, принимающих аминохинолиновые препараты, развивается ретинопатия с изменениями пигментации сетчатки и дефектами в полях зрения. Увеит при СКВ встречается редко, чаще в виде заднего увеита. Для контролирования симптомов переднего увеита, склерита, эписклерита при СКВ может быть достаточно применение местных ГК. В случае тяжелого поражения сетчатки (ретиноваскулит, хориоидит), оптического неврита, демиелинизирующего оптикомиелита показана активная иммуносупрессивная терапия СКВ высокими дозами ГК (в том числе пульс-терапия), а также ЦФ, ММФ, АЗА,

анти-В-клеточная терапия ритуксимабом и белимумабом (человеческие мАТ к BAFF (B cell-activating factor)). Для лечения вазооклюзионной ретинопатии у больных СКВ со вторичным антифосфолипидным синдромом, применяются антикоагулянты и антиагреганты.

Аутовоспалительные синдромы

Аутовоспалительные заболевания / синдромы человека (Human Autoinflammatory Disease) – ABC/HAIDS – гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин [59–61]. Большинство заболеваний, относимых сейчас к аутовоспалительным, имеют наследственное моногенное происхождение. Поражение глаз по типу увеита характерно, прежде всего, для таких криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Styrypin Associated Periodic Syndromes – CAPS) как синдром CINCA/NOMID (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) и синдром Макл–Уэлса (Muckle–Wells Syndrome). Офтальмологические проявления синдрома CINCA/NOMID включают конъюнктивит, передний (50%) или задний (20%) увеит, атрофию зрительного нерва, приводящую к снижению зрения у 25% и слепоте у половины пациентов. У больных с синдромом Макл–Уэлса поражение глаз проявляется конъюнктивитом, эписклеритом или иридоциклитом. Офтальмологические проявления по типу конъюнктивита, периорбитального отека, режее переднего увеита, описаны при синдроме TRAPS (TNF-receptor associated periodic syndrome). Использование ингибиторов ИЛ-1 (анакинра и канакинумаб) способствует быстрому регрессу симптомов и поддержанию ремиссии заболевания. Поражение глаз описано при синдроме Блау (Blau Syndrome), характеризующегося триадой в виде гранулематозного полиартрита, дерматита и увеита [45]. Увеит

(как правило, двусторонний), проявляется гранулематозным иридоциклитом в сочетании с задним увеитом с последующей эволюцией в тяжелый панувеит с мультифокальным хориоидитом. Часто в патологический процесс вовлекается стекловидное тело, витреит может сохраняться в течение длительного времени. У трети пациентов развиваются осложнения в виде лентовидной дегенерации роговицы, глаукомы, катаракты, атрофии зрительного нерва, отека макулы, отслойки сетчатки. Лечение синдрома Блау не разработано. Применяются ГК, при резистентности к ГК, МТ. В последние годы накапливаются данные об использовании ГИБП, прежде всего ингибиторов ФНО- α и ИЛ-1, в частности канакинумаба [62].

Заключение

Увеит – тяжелое проявление ИВРЗ, который в случае поздней диагностики и терапии становится одной из основных причин слепоты. Мультидисциплинарный подход имеет решающее значение для оптимального ведения больных ИВРЗ с увеитом. Несмотря на разработанные к настоящему времени алгоритмы диагностики и терапии больных ИВРЗ с увеитами, каждый пациент индивидуален и требует персонализированного подхода. Дальнейшее изучение патогенеза увеитов позволит определить новые терапевтические мишени для лечения этой патологии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Работа выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Неинфекционные увеиты. Клинические рекомендации ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», ООО «Общество офтальмологов России», 2019 г. <http://avo-portal.ru/doc/fkr/development/item/343-neinfektsionnye-uveity>; <https://oor.ru/vracham/klrek/proekt-klinicheskikh-rekomendatsiy-neinfektsionnye-uveity-dlya-obsuzhdeniya/> [Non-infectious uveitis. Clinical guidelines LLC “Association of Ophthalmologists”, LLC “Society of Ophthalmologists of Russia” 2019 г. <http://avo-portal.ru/doc/fkr/development/item/343-neinfektsionnye-uveity>; <https://oor.ru/vracham/klrek/proekt-klinicheskikh-rekomendatsiy-neinfektsionnye-uveity-dlya-obsuzhdeniya/> (in Russ)]
2. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C, Tay-Kearney ML, Neri P, Douglas K, Pathai S, Song AP, Kron M, Foster CS. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49(3): 438-445 doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.004
3. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140(3):509-16. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
4. Deschenes J, Murray P, Rao N, Nussenblatt R. International Uveitis Study Group (IUSG) Clinical Classification of Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2008; 16(1-2): 1-2. doi:10.1080/09273940801899822
5. Tsiroki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 26 (1): 2-16. doi:10.1080/09273948.2016.1196713
6. Chora I, Borges T, Dias C, Ourique C, Vilaça J, et al. Clinical Management of Uveitis in Systemic Rheumatic Autoimmune Diseases in Adults. *Autoimmun Infect Dis*. 2015; 1 (1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/2470-1025.104>
7. Juanola X, Loza Santamaria E, Cordero-Coma M. Sentinel Working Group. Description and prevalence of spondyloarthritis in patients with anterior uveitis: the SENTINEL Interdisciplinary Collaborative Project. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1632–6 <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.010>
8. Forrester JV, Kuffova L, Dick AD. Autoimmunity, Autoinflammation, and Infection in Uveitis. *Am J Ophthalmology*. 2018; 189:77–85. doi:10.1016/j.ajo.2018.02.019
9. Zhong Z, Su G, Kijlstra A, Yang P. Activation of the interleukin-23/interleukin-17 signalling pathway in autoimmune uveitis. *Prog Retin Eye Res*. 2020; 100866. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100866
10. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis

- (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018; 125 (5): 757–773. doi:10.1016/j.ophtha.2017.11.017
11. Valenzuela RA, Flores I, Urrutia B, et al. New Pharmacological Strategies for the Treatment of Non-Infectious Uveitis. A Minireview. *Front Pharmacol*. 2020;11:655. Published 2020 May 8. doi:10.3389/fphar.2020.00655
 12. Choi J, Hawley DP, Ashworth J, Edelsten C, Bossuyt ASAM. An update on the modern management of paediatric uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(12):1685–1689. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314212
 13. Touhami S, Diwo E, Sève P, et al. Expert opinion on the use of biological therapy in non-infectious uveitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(5):477–490. doi:10.1080/14712598.2019.1595578
 14. Hassan M, Karkhur S, Bae JH, Halim MS, Ormaechea MS, Onghanseng N, Nguyen NV, Afridi R, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. New therapies in development for the management of non-infectious uveitis: A review. *Clin. Experiment. Ophthalmol*. 2019; 47: 396–417. doi: 10.1111/ceo.13511
 15. Kempen JH, Daniel E, Gangaputra S, Dreger K, Jabs DA, et al. Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008; 15 (1): 47–55 doi: 10.1080/09286580701585892
 16. Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN. Emerging drugs for uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011; 16 (2): 309–322. doi: 10.1517/14728214.2011.537824.
 17. Schultz C. Voclosporin as a treatment for noninfectious uveitis. *Ophthalmol Eye Dis*. 2013; 5: 5–10. doi: 10.4137/OED.S7995
 18. Leal I, Rodrigues FB, Sousa DC, et al. Anti-TNF Drugs for Chronic Uveitis in Adults—A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:104. doi:10.3389/fmed.2019.00104
 19. Ming S, Xie K, He H, Li Y, Lei B. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2005–2016. doi:10.2147/DDDT.S160431
 20. Thomas AS. Biologics for the treatment of noninfectious uveitis: current concepts and emerging therapeutics. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(3):138–150. doi:10.1097/ICU.0000000000000562
 21. Ahmed A, Foster CS. Cyclophosphamide or Rituximab Treatment of Scleritis and Uveitis for Patients with Granulomatosis with Polyangiitis. *Ophthalmic Res*. 2019;61(1):44–50. doi:10.1159/000486791
 22. Urruticoechea-Arana A, Cobo-Ibáñez T, Villaverde-García V, et al. Efficacy and safety of biological therapy compared to synthetic immunomodulatory drugs or placebo in the treatment of Behçet's disease associated uveitis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):47–58. doi:10.1007/s00296-018-4193-z
 23. Karkhur S, Hasanreisoglu M, Vigil E, et al. Interleukin-6 inhibition in the management of non-infectious uveitis and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2019;9(1):17. doi:10.1186/s12348-019-0182-y
 24. Sepah YJ, Sadiq MA, Chu DS, et al. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2017;183:71–80. doi:10.1016/j.ajo.2017.08.019
 25. Heissigerová J, Callanan D, de Smet MD, et al. Efficacy and Safety of Sarilumab for the Treatment of Posterior Segment Noninfectious Uveitis (SARIL-NIU): The Phase 2 SATURN Study. *Ophthalmology*. 2019;126(3):428–437. doi:10.1016/j.ophtha.2018.09.044
 26. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Liew SHM, Bezlyak V, Androudi S. Secukinumab in the Treatment of Noninfectious Uveitis: Results of Three Randomized, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology*. 2013; 120: 777–787 <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.040>
 27. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4
 28. Molto A, Sieper J. Peripheral spondyloarthritis: Concept, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):357–368. doi:10.1016/j.berh.2019.02.010
 29. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233 5
 30. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 201; 70 (1): 25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
 31. Murray PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):802–825. doi:10.1016/j.berh.2016.10.007
 32. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА и др. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):520–525 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, et al. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014; 52(5): 520–525. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-520-525.
 33. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(6):846–862. doi:10.1016/j.berh.2018.08.002
 34. Mitulescu TC, Trandafir M, Dimănescu MG, et al. Advances in the treatment of uveitis in patients with spondyloarthritis - is it the time for biologic therapy? *Rom J Ophthalmol*. 2018;62(2):114–122
 35. Mugheddu C, Atzori L, Del Piano M, et al. Successful ustekinumab treatment of noninfectious uveitis and concomitant severe psoriatic arthritis and plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2017; 30(5): e12527. doi: 10.1111/dth.12527
 36. Бекетова ТВ. Системные васкулиты. Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С.180–205. (Beketova TV. Systemic vasculitis. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2017. С.180–205. (in Russ)]
 37. Watts RA, Robson J. Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):3–20. doi:10.1016/j.berh.2018.10.003
 38. Tugal-Tutkun I. Systemic vasculitis and the eye. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):24–32. doi:10.1097/BOR.0000000000000345
 39. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ, Давыдова ГА. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(5): 553–563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behçet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57(5): 553–563 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-553-563
 40. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view [published correction appears in *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jan 24;14 (2):119]. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107–119. doi:10.1038/nrrheum.2017.208
 41. Ksaa I, Abroug N, Kechida M, et al. Eye and Behçet's disease. *J Fr Ophthalmol*. 2019;42(4):e133–e146. doi:10.1016/j.jfo.2019.02.002
 42. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808–818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225
 43. Лисицына ТА, Алекберова ЗС, Голоева РГ. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью/синдромом Бехчета (EULAR, 2018). *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(2):133–141. [Lisitsyna TA,

- Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57(2):133-141 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-133-141
44. Uke P, Gorodkin R, Beare N. Biologic therapy for Behcet's uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1045-1051. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314154
 45. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behcet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med*. 2008; 149(4):284-286. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00018
 46. Ugurlu S, Ucar D, Seyahi E, Hatemi G, Yurdakul S. 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
 47. Lopalco G, Fabiani C, Venerito V, Lapadula G, Iannone F, Cantarini L. Ustekinumab efficacy and safety in mucocutaneous multi-refractory Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35(6 suppl 108):130-131
 48. Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De Cordoue A, et al. Use of gevokizumab in patients with Behcet's disease uveitis: an international, randomized, double-masked, placebo-controlled study and open-label extension study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018; 25:1-11. doi: 10.1080/09273948.2017.1421233
 49. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
 50. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2138-2149. doi:10.1016/S0140-6736(11)60244-4
 51. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020;211:108322. doi:10.1016/j.clim.2019.108322
 52. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):46. doi:10.1186/s12969-018-0255-8
 53. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1107-1117. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131
 54. Катаргина ЛА, Бржеский ВВ, Гусева МР, Денисова ЕВ, Дроздова ЕА, Жукова ОВ, Никишина ИП, Старикина АВ. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом». *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016; 11(2): 102-111 [Katargina LA, Brzhesky BB, Guseva Mr, Denisova EV, Drozdova EA, Zhukova OV, Nikishina IP, Starikova AV. The federal clinical guidelines on «The diagnostics and treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis» *Russian Pediatric Ophthalmology*. 2016; 11(2): 102-11 (In Russ.)] doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-102-111
 55. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for antiinflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 49: 43-55. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.004>
 56. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ, Лиля АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58(1): 5-14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5-14. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2020-5-14
 57. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344-2358. doi:10.1016/S0140-6736(19)30546-X
 58. Cunningham ET, Tabbara KF, Zierhut M. Systemic Lupus Erythematosus and the Eye. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(8):1143-1145. doi:10.1080/09273948.2018.1539589
 59. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020;109:102421. doi:10.1016/j.jaut.2020.102421
 60. Geogin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;101529. doi:10.1016/j.berh.2020.101529
 61. Салугина СО, Кузьмина НН, Федоров ЕС. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. *Педиатрия* 2012; 91(5): 120-132. [Salugina SO, Kuzmina NN, Fedorov ES. Auto-inflammatory syndromes – a «new» multidisciplinary problem in pediatrics and rheumatology. *Pediatrics = Pediatrics*. 2012; 91(5): 120-132 (In Russ.)]
 62. Hausmann JS. Targeting cytokines to treat autoinflammatory diseases. *Clin Immunol*. 2019;206:23-32. doi:10.1016/j.clim.2018.10.016

Лисицына Т.А. orcid.org/0000-0001-9437-406X
 Алекберова З.С. orcid.org/0000-0002-6619-718X
 Решетняк Т.М. orcid.org/0000-0003-3552-2522
 Давыдова Г.А. orcid.org/0000-0003-4215-7084
 Катаргина Л.А. orcid.org/0000-0002-4857-0374
 Насонов Е.Л. orcid.org/0000-0002-1598-8360