

## Современные тенденции в лечении увеитов



Д.А. Крахмалева



Е.А. Пивин



С.В. Труфанов



С.А. Маложен

ФГБНУ «НИИ глазных болезней»  
ул. Россолимо, 11 А,Б, Москва, 119021, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2017;14(2):113–119

Увеиты представляют собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза и прилежащих структур. Патофизиология увеитов может быть различной. Подход к лечению инфекционного и неинфекционного увеита, маскарадного синдрома также отличается, однако коррекция иммунных нарушений при увеитах любой этиологии должна занимать ведущее место. При инфекционной этиологии лечение основывается на эрадикации патогенного организма с применением адекватной патогенетически ориентированной антимикробной терапии. Терапия неинфекционного увеита основана на подавлении локального иммунного ответа и, в зависимости от активности воспалительного процесса, может варьировать от местного лечения до системной иммуносупрессии с применением кортикостероидов или стероидсберегающих иммуномодуляторных терапевтических агентов. Основные группы иммуносупрессивных препаратов представлены анкилирующими агентами, антиметаболитами, ингибиторами Т-клеток и так называемыми биологическими модуляторами иммунного ответа. Их применение помогает сократить количество и интенсивность рецидивов, уменьшить число осложнений, снизить дозу кортикостероидов или заменить их при развитии резистентности и побочных эффектов. Альтернативными способами лечения увеитов могут служить эфферентные методы гемокоррекции. Наиболее часто применяется плазмаферез, действие которого основано на удалении плазмы с растворенными в ней медиаторами воспаления, иммунными комплексами, антигенами, экзо- и эндотоксинами. Лечение должно быть патогенетически ориентировано и локализовано в пораженной ткани, чтобы оптимизировать соотношение эффективности/побочный эффект. Однако зачастую добиться этого не удается, поэтому продолжается поиск новых средств, способных подавить активность воспалительного процесса, предотвратить иммунопосредованное повреждение тканей и снижение остроты зрения с минимальным количеством побочных эффектов.

**Ключевые слова:** увеит, иммуносупрессанты, кортикостероиды, биологические модуляторы иммунного ответа, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ингибиторы VEGF, плазмаферез

**Для цитирования:** Крахмалева Д.А., Пивин Е.А., Труфанов С.В., Маложен С.А. Современные тенденции в лечении увеитов. *Офтальмология*. 2017;14(2):113–119. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-113-119

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

**Конфликт интересов отсутствует**

# Modern Opportunities in Uveitis Treatment

D.A. Krakhmaleva, E.A. Pivin, S.V. Trufanov, S.A. Malozhen

Research Institute of Eye Diseases, 11 A/B, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russian Federation

## ABSTRACT

**Ophthalmology in Russia. 2017;14(2):113–119**

Uveitis is a heterogeneous group of inflammatory diseases of the choroid and adjacent structures. The pathophysiology of uveitis may be different. The treatment approach of infectious and non-infectious uveitis or masquerade syndrome is also different, but the correction of immune disorders of any uveitis should play a leading role. Infectious etiology requires the pathogen eradication with adequate antimicrobial therapy. Therapy of noninfectious uveitis based on the suppression of the local immune response. Depending on the activity of the inflammatory process it may require system or topical anti-inflammatory and/or immunosuppressive treatment with corticosteroids or immunomodulatory therapeutic agents. The main groups of drugs are presented with the immunosuppressive alkylating agents, corticosteroids, antimetabolites, T-cell inhibitors and biological modulators of the immune response. They can reduce the amount and intensity of recurrence, the number of complications, decrease the dose of corticosteroids or even replace them in the case of the development of side effects and resistance.

An alternative uveitis treatment is extracorporeal efferent-quantum hemocorrection methods. The most commonly used is plasmapheresis based on the removal of plasma with dissolved mediators of inflammation, immune complexes, antibodies, exo- and endotoxins. Treatment should be pathogenetically oriented and localized to the affected tissue in order to maximize the ratio of efficacy / side effect. Often, however, this can't be achieved. So the search continues to develop new therapies for use in uveitis that aim to suppress inflammatory activity, prevent accumulation of damage, and preserve visual function for patients with the minimum possible side effects.

**Keywords:** uveitis, immunosuppressants, corticosteroids, biological modulators of the immune response, tumor necrosis factor- $\alpha$ , VEGF inhibitors, plasmapheresis

**For citation:** Krakhmaleva D.A., Pivin E.A., Trufanov S.V., Malozhen S.A. Modern Opportunities in Uveitis Treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(2):113–119. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-113-119

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

**There is no conflict of interests**

Проблема воспаления увеального тракта стояла еще перед врачами древности. Первое описание увеита, ассоциированного с системными поражениями, принадлежит Гиппократу. Несмотря на прогресс современной медицины, на увеиты приходится около 10% приобретенной слепоты [1]. Лечение и диагностика увеитов остаются актуальной задачей офтальмологии.

Увеиты представляют собой гетерогенную группу воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаза и прилежащих структур (сетчатки, зрительного нерва, стекловидного тела, склеры).

Увеиты характеризуются как инфекционной, так и неинфекционной природой и, несмотря на то, что клинические проявления могут быть сходными, следует дифференцировать клинические формы, так как их патобиология и тактика лечения различны [2].

В то время как в развивающихся странах увеиты инфекционной этиологии распространены, в европейских странах они составляют меньшую часть. Возбудителями могут выступать практически любые инфекционные агенты, из которых наиболее часто встречаются такие, как токсоплазма, цитомегаловирус, бледная трепонема, вирусы герпеса [3, 4].

Локальная инфекция приводит к презентации чужеродного антигена иммунным клеткам глаза с последующей активацией иммунной системы, нацеленной на элиминацию возбудителя. Увеит является вторичным эффектом этой иммунной активации.

Как известно, такие клеточные компоненты глаза как эндотелий роговицы и нейросенсорная сетчатка, не способны к репликации и не могут регенерировать после травмы и воспаления. Выраженные повреждения этих тканей неизбежно приводят к слепоте. В таких случаях иммунная система должна регулировать иммунный ответ между эффективной элиминацией, нейтрализацией патогена и подавлением иммуноопосредованного повреждения тканей. Эта дилемма наиболее актуальна для таких органов как глаз и мозг, где потенциальная опасность иммунопатологического повреждения наиболее велика.

Иммунная привилегия глаза ограничивает диапазон иммуно-эффекторных механизмов такими из них, которые имеют наименьший потенциал относительно интенсивного деструктивного воспаления и обеспечивают защиту глаз от патогенных микроорганизмов [5]. Для ее поддержания в глазу имеется анатомический субстрат — гемато-офтальмический барьер, лимфатическая система с ее особенностями, а также молекулярные механизмы, обеспечивающие секрецию таких растворимых иммуносупрессивных факторов как TGF- $\beta$ , FasL, и низкую экспрессию молекул МНС II класса антигенпрезентирующими клетками [6].

Периферическая толерантность поддерживается антиген-специфическими Т-регуляторными клетками. Так, введение антигена в переднюю камеру приводит к форме иммунной толерантности, известной как

иммунное отклонение, связанное с передней камерой. Такой антиген индуцирует антигенспецифические Т-регуляторные клетки и способствует поддержанию иммунной привилегии глаза посредством подавления иммунного ответа. Регуляторные Т-клетки предотвращают аутоиммунные заболевания, поддерживая ауто-толерантность и предотвращая сдвиги иммунитета, вызванные патогенами [7].

Увеит возникает, если поддержание этого совершенного иммунного баланса нарушается под воздействием эндогенных или экзогенных факторов. Это приводит к последующему увеличению провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  и др.) [8, 9]. В результате действия медиаторов воспаления наступает структурно-функциональная дезорганизация соединительной ткани, нарушается микроциркуляция, что обуславливает появление гипоксии, ишемии и множества других изменений в тканях глаза, способствуя развитию внутриглазных осложнений [10].

Как считается, неинфекционные увеиты возникают в результате неадекватной активации иммунной системы, поэтому не удивительно, что они зачастую ассоциированы с системными аутоиммунными заболеваниями. Если связь с системным заболеванием не идентифицирована, увеит рассматривают как идиопатический, принимая во внимание тот факт, что аутоиммунная или аутовоспалительная природа в большинстве случаев скорее является предполагаемой, чем доказанной [11].

В воспалительный процесс могут вовлекаться все структуры увеального тракта: радужка, цилиарное тело и хориоидея. В соответствии с этим по общепринятой международной классификации SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) по клинко-анатомическому принципу увеиты разделяют следующим образом:

- передний — с первичной локализацией воспалительного процесса в передней камере (ирит, иридоциклит, передний циклит) — 27–70,2% всех увеитов;
- промежуточный (периферический) — с первичным поражением стекловидного тела (парспланит, задний циклит, витреит) — 2,9–20%;
- задний увеит, поражающий первично сетчатку или хориоидею (очаговый, мультифокальный или диссеминированный хориоидит, хориоретинит, ретинохориоидит, ретинит, нейроретинит) — 2,1–38%;
- панuveит с поражением передней камеры, стекловидного тела и сетчатки или хориоидеи — 5,0–41,5% [12, 13, 14, 15].

Процентные соотношения сильно разнятся в зависимости от расовой, этнической и эпидемической принадлежности.

Изолированное поражение структур переднего и заднего отрезков глаза объясняется анатомическими особенностями строения сосудистого тракта. Кровоснабжение хориоидеи осуществляется за счет задних коротких ресничных артерий, а радужки и ресничного тела — за счет передних и задних длинных ресничных артерий [15, 16].

Основываясь на классификации Зайцевой Н.С., учитывающей этиологию процесса, увеиты подразделяют следующим образом:

- Инфекционные и инфекционно-аллергические увеиты (до 40%): вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые.
- Увеиты при системных и синдромных заболеваниях (27–41%): при ревматизме, болезни Бехтерева, синдроме Рейтера, болезни Бехчета, синдроме Шегрена, рассеянном склерозе, псориазе, гломерулонефрите, язвенном колите, саркоидозе, синдроме Фогта-Коянаги-Харада, болезни Стилла у детей и Фелти у взрослых и других поражениях.
- Аллергические неинфекционные увеиты: при наследственной аллергии к факторам внешней и внутренней среды (атопические); при лекарственной аллергии, при пищевой аллергии; сывороточные увеиты при введении различных вакцин и сывороток, гетерохромный циклит Фукса, глаукомоциклические кризы.
- Посттравматические увеиты: после проникающего ранения глаза, контузионный, постоперационный, факогенный, симпатическая офтальмия.
- Увеиты при других патологических состояниях организма: при нарушениях обмена; при нарушениях функции нейроэндокринной системы (менопауза); токсико-аллергические иридоциклиты (при распаде опухолей, сгустков крови, отслойке сетчатки, болезнях крови).
- Увеиты неустановленной этиологии (от 20 до 80% по разным источникам) [15, 17, 18].

В 2008 году международная группа специалистов International Uveitis Study Group (IUSG) разработала упрощенную клиническую классификацию, базирующуюся на этиологических критериях. Она состоит из 3 основных категорий:

- Инфекционный увеит (бактериальный, вирусный, грибковый, паразитический).
- Неинфекционный (с или без ассоциации с системным заболеванием).
- Маскарадный синдром (неопластический, ненеопластический) [19].

При инфекционной этиологии лечение основывается на эрадикации патогенного организма с применением адекватной патогенетически ориентированной антимикробной терапии. В тяжелых случаях лекарственные средства можно вводить непосредственно в глаз с помощью интравитреальных инъекций или, чаще — их вводят системно. После того, как инфекционный агент считается взятым под контроль, могут быть использованы иммуносупрессоры с целью сокращения повреждения тканей.

Терапия неинфекционного увеита основана на подавлении локального иммунного ответа и, в зависимости от активности воспалительного процесса, может варьировать от местного лечения (как правило, инстилляции кортикостероидов) до системной иммуносупрессии с при-

менением кортикостероидов или стероидсберегающих иммуномодуляторных терапевтических агентов [20, 21].

С тех пор как в 1964 году D.M. Gordon впервые применил кортикостероиды (ГКС) для лечения воспаления глаз, они заняли центральное место в лечении неинфекционных увеитов [22]. Их эффект обусловлен многоуровневым противовоспалительным действием — иммуносупрессивным, антиэкссудативным, противоаллергическим и антипролиферативным.

Стероидные препараты применяются в виде инстилляций, инъекций (субконъюнктивально, парабулбарно, в субтеноново пространство, ретробулбарно, интравитреально) и в качестве системной терапии [14, 15, 22, 23]. Последние исследования показали эффективность использования в лечении неинфекционных задних увеитов интравитреальных имплантов с постепенным высвобождением действующих веществ, содержащих дексаметазон (Ozurdex) [23] или флюоцинолон ацетонид (Retisert) [24–26]. Негативной стороной применения ГКС является частое развитие вторичной катаракты и повышение внутриглазного давления с последующим появлением вторичной глаукомы [23–26]. К другим осложнениям ГКС относятся: усугубление инфекционного процесса, риск вторичного инфицирования, истончение склеры или роговицы вплоть до перфорации. При периферических инъекциях к ним добавляется риск возникновения птоза, рубцевания конъюнктивы или теноновой капсулы, субатрофии периорбитальной клетчатки, перфорации склеры и кровоизлияния. Кроме того, даже при использовании местных форм ГКС возможно возникновение общесоматических осложнений [14, 17].

Пациентам с эндогенными увеитами, резистентными к терапии кортикостероидами, либо при возникновении нежелательных побочных эффектов ГКС требуется проведение иммуномодуляторной терапии.

Основные группы иммуносупрессивных препаратов представлены анкилирующими агентами, антиметаболитами, ингибиторами Т-клеток и так называемыми биологическими модуляторами иммунного ответа (biologic response modifiers или BRMs) [27, 28, 29].

Анкилирующие агенты (циклофосфамид, хлорамбуцил) осуществляют иммуносупрессивное действие главным образом через подавление пролиферации В-лимфоцитов.

Антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат, микофенолат мофетил) ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот посредством прерывания формирования основных компонентов ДНК и РНК.

К группе ингибиторов Т-клеток относят кальциевые ингибиторы циклоспорин и такролимус, которые нарушают дифференцировку и пролиферацию Т-клеток [27, 28, 30].

Применение цитостатиков помогает сократить количество и интенсивность рецидивов, снизить количество осложнений, снизить дозу ГКС. Иногда цитостатики выходят на передний план в базовом лечении увеитов

(например, при болезни Бехчета) [31]. Однако при их длительном применении возможно проявление таких свойств, как гепато- и нефротоксичность, мутагенность, канцерогенность, стерилизация, а также подавление костного мозга, и, как следствие, возникновение тяжелых тромбоцитопенических кровотечений и гранулоцитопенических инфекций [30, 32].

К биологическим модуляторам иммунного ответа относят препараты селективного действия, регулирующие уровень цитокинов. Провоспалительные цитокины выполняют ключевую роль в возникновении и поддержании как острого, так и хронического воспаления [28, 33–35]. Одним из важнейших медиаторов воспаления и апоптоза является TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$ ). При увеитах выявляются повышенные значения TNF- $\alpha$  не только в сыворотке крови [33], но и в слезной жидкости. Причем отмечается корреляция сывороточного уровня TNF- $\alpha$  с активностью воспалительного процесса в глазу [36, 37]. Подавление активности TNF- $\alpha$  вызывает инактивацию Th1 клеток, угнетение инфильтрации макрофагами и предотвращает деструкцию ткани [38].

В настоящее время в лечении аутоиммунных заболеваний применяются препараты Инфликсимаб, Адалимумаб, Цертолизумаб пегол, Голимумаб, представляющие собой моноклональные антитела к TNF- $\alpha$ , а также растворимый рецептор к TNF- $\alpha$  Этанерцепт [33, 34, 37]. Исследования системного применения ингибиторов TNF- $\alpha$  при неинфекционных увеитах показали их эффективность в купировании воспаления в 50–81% случаев [37]. При этом наблюдалось улучшение или стабилизация зрительных функций, снижение частоты рецидивов, уменьшение толщины сетчатки при лечении макулярно-го отека [37]. Побочные эффекты встречались редко, как правило, при длительном использовании, и включали повышенную чувствительность к инфекциям (особенно к туберкулезной), появление демиелинизирующих заболеваний, иммунно-опосредованных реакций (атопический дерматит, сыпь, волчаночно-подобные реакции, обострение аутоиммунного заболевания, аллергия), тромбоэмболических нарушений, застойной сердечной недостаточности, опухоли (особенно лимфомы и опухоли кожи) [27, 33, 37, 38]. Следует отметить, что интравитреальное применение ингибиторов TNF- $\alpha$  не оправдало всех надежд, так как оказалось сопряжено с большим риском местных осложнений, в частности, парадоксальной реакцией усугубления воспалительного процесса на глазном дне [33].

В лечении увеитов показали эффективность также химерные антитела против CD20, маркеров В-клеток (Ритуксимаб), гуманизированные антитела к рецептору IL-2 (Даклизумаб), Interferon alpha-2a (INF- $\alpha$ 2a) — цитокин, обладающий противовирусным, антиангиогенным и иммуномодулирующим эффектом [35–38].

При развитии хориоидальной неоваскуляризации или макулярно-го отека могут быть использованы моно-



клональные антитела к фактору роста эндотелия сосудов VEGF — Ранибизумаб и Бевацизумаб [39–41].

Таким образом, использование иммуносупрессивной терапии является строго индивидуальным и требует от врача особого внимания. Прежде чем начать лечение, следует исследовать больного на наличие хронических инфекций, опухолей, гормональных сдвигов, оценить гематограмму, функции почек, печени, сердца [38].

Альтернативными способами лечения увеитов могут служить эфферентные методы гемокоррекции. Наиболее часто применяется плазмаферез, действие которого основано на удалении плазмы с растворенными в ней медиаторами воспаления, иммунными комплексами, антителами, экзо- и эндотоксинами [42, 43]. Происходит деблокирование ретикулоэндотелиальной системы иммунными комплексами и, как следствие, восстановление естественного механизма выведения циркулирующих иммунных комплексов. Благодаря этому плазмаферез активно применяется при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, псориаз и др. [42, 44–47].

Важным вопросом, касающимся аутоиммунных заболеваний, является недостаточная изученность их природы. Зачастую этиологический агент остается неидентифицированным. Многие авторы в связи с этим отмечают преимущество неспецифического многофакторного воздействия с помощью эфферентных методов гемокоррекции [48, 49].

Другим механизмом терапевтического действия плазмафереза при увеитах является воздействие на гемо- и гидродинамику глаза, при этом происходит увеличение кровенаполнения сосудов глаза, улучшение функционального состояния стенки внутриглазных сосудов, увеличение оттока внутриглазной жидкости и повышение секреторной активности цилиарного тела [49]. Воздействие на реологические свойства крови достигается главным образом за счет удаления плазматических факторов свертывания крови, фибриногена, гамма-глобулина, а также повышения электростатического потенциала клеток. Из-за снижения уровня холестерина в сыворотке и мембранах клеточных элементов крови достигается снижение вязкости крови, увеличение эластичности мембран клеток крови и, как следствие, повышение пластичности эритроцитов и тромбоцитов, а также снижение агрегационных свойств [49–51].

Совместное применение экстракорпоральной квантовой терапии (ультрафиолетового, лазерного облучения крови) [49, 51], гемосорбентов [52], озонирования [53] способно повысить эффективность ПА.

ПА в сочетании с ЭЛОК обладает дополнительным антиагрегационным действием, способствуя улучшению состояния региональной гидродинамики. Эта комбинация методов показана больным с преимущественным поражением переднего отдела глаза и больным с травматическими иридоциклитами и симпатической офтальмией. ПА с УФО лимфоцитов крови обладает выраженным иммуномодулирующим действием, что приводит к восстановлению хелперной и супрессорной субпопуляции лимфоцитов периферической крови, IgA слезной жидкости, восстановлению нормального антителообразования, а также улучшению реологических свойств крови. Этот метод показан больным с хроническим затяжным вялотекущим процессом, сопровождающимся нарушением иммунорегуляторной функции, независимо от его локализации [49, 51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунные нарушения занимают важное место в этиопатогенезе увеитов. Роль иммунных сдвигов может, как инициировать данное состояние (например, аутоиммунные увеиты, симпатическая офтальмия), быть отягчающей, т.е. имеющей иную природу возникновения, но усугубляющей тяжесть воспалительного процесса, так и лишь сопутствовать, но не оказывать существенного влияния на течение заболевания [53]. Поэтому помимо стандартной терапии, направленной на элиминацию возбудителя, борьбу с воспалением, предупреждение возникновения синехий, детоксикацию, десенсибилизацию, важное место в лечении увеитов следует отводить иммунокоррекции.

Лечение должно быть патогенетически ориентировано и локализовано в пораженной ткани, чтобы максимально повысить соотношение эффективность/побочный эффект. Однако зачастую добиться этого не удастся, поэтому продолжается поиск новых средств, способных подавить активность воспалительного процесса, предотвратить иммуноопосредованное повреждение тканей и снижение остроты зрения с минимальным количеством побочных эффектов.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Rupesh V Agrawal, Somasheila Murthy, Virender Sangwan, and Jyotirmay Biswas. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(1):11–19. doi: 10.4103/0301-4738.58468.
- Denniston A, Barry R, Nguyen Q, Lee R, Murray P. Pharmacotherapy for uveitis: current management and emerging therapy. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1891–1911. doi:10.2147/ophth.s47778.
- Miserocchi E, Fogliato G, Modorati G, Bandello F. Review on the worldwide epidemiology of uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(5):705–717. DOI:10.5301/ejo.
- Cimino L, Aldigeri R, Salvarani C, et al. The causes of uveitis in a referral centre of Northern Italy. *Int Ophthalmol*. 2010;30(5):521–529. doi: 10.1007/s10792-010-9359-y.
- Streilein J. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(11):879–889. doi:10.1038/nri1224.
- Papotto, P.H.; Marengo, E.B.; Sardinha, L.R.; Goldberg, A.C.; Rizzo, L.V. Immunotherapeutic strategies in autoimmune uveitis. *Autoimmun. Rev*. 2014;13:909–916. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.003
- Mérida S, Palacios E, Navea A, Bosch-Morell F. Macrophages and Uveitis in Experimental Animal Models. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:1–10. doi:10.1155/2015/671417.
- Lee, R.W.; Nicholson, L.B.; Sen, H.N.; Chan, C.C.; Wei, L.; Nussenblatt, R.B.; Dick, A.D. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. *Semin. Immunopathol*. 2014;36:581–594. doi: 10.1007/s00281-014-0433-9.
- Takase, H., Futagami, Y., Yoshida, T., Kamoi, K., Sugita, S., Imai, Y., Mochizuki, M. Cytokine profile in aqueous humor and sera of patients with infectious or noninfectious uveitis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006;47:1557–1561.
- Velichko V., Lebedev V.V., Katargina L.A., Slepova O.S. [Clinical and immunological study the new pathogenetic remedy for children endogenous uveitis treatment]. *Kliniko-immunologicheskoe issledovanie novogo sredstva patogeneticheskoy terapii endogennykh uveitov u detey*. [Allergologie and immunology in pediatrics]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2008;3(14):31–37. (in Russ.).
- Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(5):593–599.
- Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):509–16.
- McClellan K. A., Coster D. J. Uveitis: a strategy for diagnosis. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* 1987;15:227–24.
- Intraocular Inflammation, Uveitis. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2008;36:A282-A304. doi:10.1111/j.1442-9071.2008.01751.x.
- L.K. Moshetova, A.P. Nesterov, E.A. Egorov. [Ophthalmology. Clinical recommendations. Scientific-practical publication]. M:GEOTAR-Media; 2007.(in Russ.).
- Happe W. [Ophthalmology.Practitioners Handbook]. M.:MedPress; 2005. (in Russ.).
- Senchenko N.Ya., Shchuko A.G., Malyshev V.V. [Uveitis: manual]. M:GEOTAR-Media;2010 (in Russ.).
- Zaytseva N.S., Katsnel'son L.A. [Uveitis]. M.Medicina; 1984 (in Russ.).
- 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.
- Tempest-Roe S, Joshi L, Dick A, Taylor S. Local therapies for inflammatory eye disease in translation: past, present and future. *BMC Ophthalmology*. 2013;13(1). doi:10.1186/1471-2415-13-39.
- Durrani K, Zakka FR, Ahmed M, Memon M, Siddique SS, Foster CS. Systemic therapy with conventional and novel immunomodulatory agents for ocular inflammatory disease. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(6): 474–510. doi: 10.1016/j.survophthal.2011.05.003.
- S S. Pujari, J H. Kempen, CW. Newcomb, S Gangaputra, E Daniel, E B. Suhler, J E. Thorne, DA. Jabs, GA. Levy-Clarke, R B. Nussenblatt, J T.Rosenbaum, C. S Foster. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010;117(2):356. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.060.
- Rebecca S Hunter, Ann-Marie Lobo. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. *Clinical Ophthalmology*. 2011;5:1613–1621.
- The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group, John H. Kempen, Michael M. Altaweel, Janet T. Holbrook, Douglas A. Jabs, Thomas A. Louis, Elizabeth A. Sugar, Jennifer E.Thorne. Randomized Comparison of Systemic Anti-inflammatory Therapy Versus Fluocinolone Acetonide Implant for Intermediate, Posterior and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2011 October ; 118(10):1916–1926. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.027
- Kiernan DMieler W. The use of intraocular corticosteroids. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009;10(15):2511–2525. doi:10.1517/14656560903160671.
- Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B, Skalak C, Butuner Z, Ashton P. Long-term follow-up results of a pilot trial of a fluocinolone acetonide implant to treat posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112(7):1192–8.
- Foster S. Uveitis—Current Standard of Care. *US Ophthalmic Review*. 2007;02:16. doi:10.17925/utor.2007.02.00.16.
- Theresa Larson, MD, Robert B. Nussenblatt, MD, MPH, and H. Nida Sen. Emerging Drugs for Uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011 June ; 16(2):309–322. doi:10.1517/14728214.2011.537824
- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, Nussenblatt RB, Stiehler ER, Tessler H, Van Gelder RN, Whitcup SM, Yocum D. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):492–513.
- W. Benton Boone, MD, and Lewis Slater, MD. Immunosuppressive Therapy of Ocular Disease. *Journal of the national medical association*. 1979;71(9):564–573
- Ermakova N. A. [Clinic, diagnostics, etiopathogenesis and treatment of ocular manifestations of Behcet's disease]. *Klinika, diagnostika, etiopatogenez i lechenie glaznykh proyavleniy bolezni Bekhcheta*. [Clinical ophthalmology]. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2002;3(1):12–15. (in Russ.).
- Tamésis RR, Rodríguez A, Christen WG, Akova YA, Messmer E, Foster CS. Systemic drug toxicity trends in immunosuppressive therapy of immune and inflammatory ocular disease. *Ophthalmology*. 1996 May;103(5):768–775.
- Mirshahi A, Hoehn R, Lorenz K, Kramann Ch., Holger Baatz. Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha for Retinal Diseases: Current Knowledge and Future Concepts. *J Ophthalmic Vis Res* 2012;7 (1):39–44.
- Newell R. Washburn et al Polymer conjugated inhibitors of tumor necrosis factor-α for local control of inflammation. *Biomater*. 2013;3:3.
- Yu He. New options for uveitis treatment. *Int J Ophthalmol* 2013;6(5):702–707. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.
- Santos Lacombe M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, Gómez Vidal MA, Collantes Estévez E, Ramírez Chamond R, Omar M. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-α in clinical uveitis. *Ophthalmic Res*. 2001 Sep-Oct;33(5):251–255.
- Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio J, Ruiz-Villaverde R, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N. Off-Label Uses of Anti-TNF Therapy in Three Frequent Disorders: Behçet's Disease, Sarcoidosis, and Noninfectious Uveitis. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:1–10. doi:10.1155/2013/286857.
- E W Lindstedt, G S Baarsma, R W A M Kuipers, P M van Hagen Anti-TNF-a therapy for sight threatening uveitis *Br J Ophthalmol* 2005;89:533–536. doi: 10.1136/bjo.2003.037192
- Weiss K, Steinbrugger I, Weger M, et al. Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular oedema with intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)* 2009;23(9):1812–1818. doi: 10.1038/eye.2008.388.
- Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina*. 2008;28(1):41–45. doi: 10.1097/IAE.0b013e318156db75.
- Acharya NR, Hong KC, Lee SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(2):303–309. doi: 10.1016/j.ajo.2009.03.028.
- Voinov V.A. [Efferent therapy. Membrane plasmapheresis]. M., OAO «Novosti»; 2010. (in Russ.).
- Yu X, Ma J, Tian J, Jiang S, Xu P, Han H, Wang L. A controlled study of double filtration plasmapheresis in the treatment of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Aug;13(4):193–198. doi: 10.1097/RHU.0b013e318124a483.
- Yu X, Wang L, Xu P, Lu W, Lan G, Ping L, Wang X, Tian J, Liu J. Effects of double filtration plasmapheresis, leflunomide, and methotrexate on inflammatory changes found through magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1171–1178. doi: 10.3899/jrheum.110978.
- Pepper RJ, Chanouzas D, Tarzi R, et al. Intravenous Cyclophosphamide and Plasmapheresis in Dialysis-Dependent ANCA-Associated Vasculitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(2):219–224. doi:10.2215/CJN.03680412.
- Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, Smith CD, Hudson M, Inanc M, Rothfield NF, Nash PT, Furie RA, Senécal JL, Chandran V, Burgos-Vargas R, Ramsey-Goldman R, Pope JE. Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Sep;67(9):1237–45. doi: 10.1002/acr.22589.
- Cardenas-Garcia J, D Farmakiotis, B Baldovino, P Kim. Wegener's granulomatosis in a middle-aged woman presenting with dyspnea, rash, hemoptysis and recurrent eye complaints: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2012;6:335. DOI: 10.1186/1752-1947-6-335
- Frolov A.B. [The use of extracorporeal hemocorrection based on plasmapheresis in the treatment of endogenous uveitis and autoimmune eye diseases]. *Primenenie ekstrakorporal'noy gemokorrekcii na osnove plazmaferезa pri lechenii endogennykh*

- uveitov i autoimunnykh zabolevaniy glaz. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii. 2009; 125(5):57-60. (in Russ.).
49. Chernyshjova A.D. [The use of ozone and plasmapheresis in treatment of uveitis]. Primenenie ozona i plazmaferesa v kompleksnom lechenii uveitov. Primenenie ozona i plazmaferesa v kompleksnom lechenii uveitov. [Bulletin of the Siberian medicine]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2009;3:117- 121. (in Russ.).
50. Rjabceva A.A. [Effect of exchange plasmapheresis hydro- and hemodynamics and functional eye indices during uveitis]. Vliyanie obmennogo plazmaferesa na gidro- i gemodinamiku i funktsional'nye pokazateli glaza pri uveitah. [Ophthalmology Journal]. Oftal'mologicheskij Zhurnal. 1999;6:361-365. (in Russ.).
51. Grechanyi M.P., Chentsova O.B., Kildushevskii A.V., Tret'yak E.B. [Prospects for the use of extracorporeal blood correction in the treatment of autoimmune diseases of the eye]. Perspektivy ispol'zovaniya ekstrakorporal'noy gemokorreksii v lechenii autoimunnykh zabolevaniy glaz. [Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2006;3:115-119 (in Russ.).
52. Razumova I.Ju., Safonova T.N., Komov V.V., Fedorov A.A. [Extracorporeal treatment of certain autoimmune diseases of the eye]. Jekstrakorporal'nye metody lecheniya nekotorykh autoimunnykh zabolevaniy glaz. [Annals of ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii. 2010;3:21-25. (in Russ.).
53. Onishhenko A.L. [Exchange plasmapheresis with ozonation cell mass in the treatment of endogenous uveitis]. Obmennyy plazmaferes s ozonirovaniem kletochnoj massy pri lechenii jendogennykh uveitov. [Annals of ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii. 2011;127(6):33-35. (in Russ.).
54. Kopaeva V.G. [Eye diseases. Fundamentals of Ophthalmology]. M.:Meditsina; 2012. (In Russ)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крахмалева Дарья Александровна — младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

Пивин Евгений Анатольевич — к.м.н., научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

Труфанов Сергей Владимирович — д.м.н. старший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

Малозен Сергей Андреевич — д.м.н. старший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

## ABOUT THE AUTHORS

Krakhmaleva Dar'ya A. — Research Assistant, Research Institute of Eye Diseases

Pivin Evgenii A. — Research Officer, PhD, Research Institute of Eye Diseases

Trufanov Sergej V. — Senior Research Officer, MD, Research Institute of Eye Diseases

Malozhen Sergej A. — Senior Research Officer, MD, Research Institute of Eye Diseases