

Ведение увеитов в педиатрической практике

Bailey A. Wentworth^{1,2}, Clovis A. Freitas-Neto^{1,2} and C. Stephen Foster^{1,2,3*}

Addresses: ¹Massachusetts Eye Research and Surgery Institution (MERSI), 5 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142, USA; ²Ocular Immunology and Uveitis Foundation, 348 Glen Road, Weston, MA 02493, USA; ³Department of Ophthalmology, Harvard Medical School, 25 Shattuck Street, Boston, MA 02115, USA

* Corresponding author: C. Stephen Foster (sfoster@mersi.com)

F1000Prime Reports 2014, 6:41 (doi:10.12703/P6-41)

All F1000Prime Reports articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/legalcode>), which permits non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The electronic version of this article is the complete one and can be found at: <http://f1000.com/prime/reports/m/6/41>

Резюме:

Педиатрический увеит - тема, представляющая особый интерес не только из-за уникальных диагностических и терапевтических проблем, но и из-за бремени потери зрения на всю жизнь при неадекватной терапии, а также экономических и психологических последствий для семьи. Часто, увеит у детей обнаруживается во время рутинной проверки органа зрения; это молчаливое, коварное воспаление может быть трудным для лечения и может привести к дальнейшим осложнениям при неправильном ведении. Кортикостероиды уже давно стали основой терапии, однако, в погоне за ремиссией, мы вынуждены делать перерывы в лечении из-за существенных побочных эффектов. В этом обзоре мы рассмотрим терапевтические варианты педиатрического увеита, в частности, особое внимание уделим наиболее распространенным неинфекционным видам: ювенильному идиопатическому артриту – ассоциированный увеиту и парсу – планиту.

Введение:

Несмотря на то, что заболеваемость и распространенность увеита у детей меньше, чем у взрослых [1,2], детский увеит заслуживает особого внимания из-за уникальных диагностических и терапевтических проблем, из-за бремени потери зрения на всю жизнь при неадекватной терапии, а также экономических и психологических последствий для семьи. Дети составляют от 2,2% до 13,8% пациентов в специализированных учреждениях [1-3]. Заболевание часто обнаруживается во время обычного осмотра глаз, так как многие дети не сообщают о каких-либо симптомах и, вероятно, будет хроническим, рецидивирующим и трудно поддающимся лечению. Кроме того, врачи могут столкнуться с трудностями в при получении полной истории болезни и исследовании систем у несогласных или превербальных детей; общая анестезия иногда необходима для адекватного обследования у очень маленьких детей.

Риск неблагоприятных визуальных результатов у детей может быть более сильным, чем у взрослого населения, из-за задержки постановки диагноза и укоренившейся глазной патологии. Между тем, субоптимальная терапия и коварное стойкое воспаление приводит к тому, что дети склонны к осложнениям: медленно развивается катаракта, глаукома, лентовидная кератопатия или амблиопия. Кроме того, наличие осложнений или укоренившейся патологии при выявлении является важным фактором риска для новых осложнений [4,5].

Вариантов лечения много, и врачи должны осознавать потенциально опасный прогноз развития увеита у ребенка, который не лечится быстро и легко. В случаях, которые не разрешаются с помощью начальной терапии кортикостероидами, врачи должны стремиться к началу иммуномодуляторной терапии на ранней стадии. Обширное использование кортикостероидов у детей может иметь значительные побочные эффекты: ребенка с упорным увеитом следует вести совместно с ревматологом или немедленно обратиться к офтальмологу, имеющему возможности

для адекватного назначения и мониторинга иммунодепрессантов, таких как классические иммуномодуляторы или модификаторы биологического ответа.

Дифференциальная диагностика:

Увеит у детей обычно может быть идентифицирован по одной из трёх причин: инфекционные, неинфекционные (например, как часть лежащего в основе аутоиммунного синдрома) или как проявление синдрома маскарада. Клиническое исследование должно быть начато и проведено на основе детальной истории семьи и прошлых болезней, возраста ребенка (таблица 1), анатомической локализации, гранулематозного или негранулематозного воспаления (табл. 2) [6]. Разнообразие проявлений среди множества увеитов реально широко и включает в себя многие, наблюдаемые у взрослых. Инфекционные и неинфекционные заболевания, имеющие особое значение для педиатрической возрастной группы, обобщены в этой статье по наиболее распространенным причинам.

Инфекционный и неинфекционный увеит.

По оценкам, частота заболеваемости неинфекционного переднего увеита в северо-американском населении [7] составляет 4,9-6,9 на 100 000 человек в год и распространенность 13-30 на 100 000 населения. Ювенильный идиопатический артрит является наиболее частой системной ассоциацией педиатрического увеита [7].

Лечение неинфекционного педиатрического увеита является многофакторным. Местные и пероральные кортикостероиды используются для лечения острого воспаления. Для контроля воспаления следует вводить средства, снижающие необходимую дозировку кортикостероидов. Иммуномодуляторная терапия показала положительные результаты лечения неинфекционного педиатрического увеита, но была ограничена побочными эффектами [8].

Инфекционные заболевания, такие как токсоплазмоз, токсокароз, болезнь Лайма, сифилис, туберкулез и некоторые вирусы, могут быть частыми причинами педиатрического увеита, особенно в развивающихся странах [9]. Эти инфекционные заболевания могут успешно лечиться определенными противомикробными мерами, и, таким образом, тщательная и обширная системная работа по поиску этих причин должна быть выполнена, дабы исключить наличие инфекции до назначения лечения [10].

Ювенильный идиопатический артрит.

Ювенильный идиопатический артрит является системным аутоиммунным заболеванием и может быть определен как группа идиопатических артритных заболеваний, возникающих до 16 лет и сохраняющихся в течение, как минимум, 6 недель. Пиковый возраст начала составляет от 6 месяцев до 4 лет. Он поражает около 70 000 детей в США. Патогенез является многофакторным; играет роль генетическая предрасположенность, а начало, возможно, вызвано микробиологическим контактом [6]. Наиболее распространенное внесуставное проявление - внутриглазное воспаление. Распространенность увеита изменяется от 4% до 38% и варьирует в зависимости от подтипа ювенильного идиопатического артрита, наиболее распространенным из которых является олигоартикулярное начало [11,12]. У пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и увеитом обычно присутствует двусторонний негранулематозный увеит. Тем не менее, гранулематозный увеит с жирными преципитатами (бараний жир) может встречаться [13]. Редко, задний сегмент глаза также может быть задействован. Ведущей причиной нарушения зрения является осложнённая катаракта и лентовидная кератопатия. Другие осложнения: вторичная глаукома, формирование эпиретинальной мембраны, макулярное отверстие,

гипотония с прекращением работы цилиарного тела или атрофией. Диагностика должна включать тщательный анализ симптомов и общее обследование пациентов, часто совместно с ревматологом. Ранняя диагностика и немедленное лечение для достижения полного разрешения воспаления являются целью профилактики угрожающих зрению осложнений при ювенильном идиопатическом артрите [6,14,15]

Парс планит

Термин «промежуточный увеит» следует использовать для увеитов тогда, когда стекловидное тело является основным местом воспаления. По оценкам, промежуточный увеит представляет собой одну пятую всех случаев педиатрических увеитов [6]. В соответствии со стандартизацией критериев номенклатуры увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature -SUN), термин «pars planitis» следует использовать только тогда, когда имеется промежуточный увеит с образованием патологического очага в виде снежного вала или снежного кома, в отсутствие связанной инфекции или системного заболевания [16]. Идентификация витреальных клеток при исследовании за щелевой лампой является обязательным признаком этого заболевания. Обычно, пациенты с парс планитом являются с жалобами на размытое зрение и плавающие частички. Симптомы, такие как покраснение, боль в глазах и слезотечение - менее распространены. Дети с промежуточным увеитом могут быть обнаружены случайно, при обычном офтальмологическом исследовании, так как ощущаемый больным передний отдел глаза воспаляется не часто. У детей с парспланитом хуже острота зрения, и при постановке диагноза, и в динамике, чем у взрослых. Могут возникнуть осложнения, такие как катаракта, кистозный макулярный отек, вторичная глаукома, витреальные геморрагии и отслойка сетчатки [4,17].

Таблица 1. Дифференциальный диагноз педиатрических увеитов

Передний негранулематозный	Передний гранулематозный
• Ювенильный идиопатический артрит • Герпес • HLA-B27- ассоциированный • Системная красная волчанка • Гетерохромный иридоциклит Фукса • Болезнь Кавасаки • Тубулоинтерстициальный нефрит и увеит • Травма • Вирусные синдромы • Пост бактериальная инфекция (Yersinia, стрептококковая) • Болезнь Адамантиадиса — Бехчета • Вирус иммунодефицита человека • Лейкемия • Вызванные наркотиками • CINCA / NOMID • Ювенильная ксантогранулёма	• Саркоидоз • Герпес • Воспалительное заболевание кишечника • Сифилис • Болезнь Лайма • Лепра • Туберкулез • Травма • Симпатическая офтальмия • Грибковые заболевания • Рассеянный склероз
Промежуточный увеит	Панувеит
• Парс планит • Ювенильный идиопатический артрит • Рассеянный склероз • Болезнь Лайма • Болезнь кошачьих царапин • Токсокароз	• Болезнь Адамантиадиса — Бехчета • Симпатическая офтальмия • Орбитальный псевдотумор • Синдром Фогта-Коянаги-Харада • Болезнь Лайма • Болезнь кошачьих царапин

• Синдром маскарада • Саркоидоз • Тубулоинтерстициальный нефрит и увеит • Сифилис • Семейный ювенильный системный гранулематоз (синдром Блау)	• Синдром маскарада • Саркоидоз • Тубулоинтерстициальный нефрит и увеит
Задний увеит без васкулита	Задний увеит с васкулитом
• Токсокароз • Лейкемия • Туберкулез • Синдром Фогта-Коянаги-Харада • Травма (внутриглазное инородное тело) • Краснуха • Диффузный подострый односторонний нейроретинит • Эндофтальмит • Синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз • Синдром маскарада • Синдром белых точек	• Токсоплазмоз • Саркоидоз • Сифилис • Болезнь Лайма • Острый некроз сетчатки (HSV/VZV) • Цитомегаловирусный ретинит • Вирус иммунодефицита человека • Рассеянный склероз • Паравирусный синдром • Синдром маскарада • Болезнь Кавасаки • Болезнь Адамантиадиса — Бехчета • Узелковый полиартериит • Гранулематоз с полиангитом (Вегенер) • Системная красная волчанка • Воспалительное заболевание кишечника

HLA, человеческий лейкоцитарный антиген; HSV, вирусы простого герпеса; NOMID, младенческое мультисистемное воспалительное заболевание; CINCA, хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром; VZV, вирус Varicella zoster.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика промежуточного и заднего педиатрического увеита: возраст проявления

Младенцы (возраст 0-2 года)	Дети (возраст 2-10 лет)
• Токсоплазмоз • Вирус лимфоцитарного хориоменингита • HSV ретинит • Ретинобластома • Краснуха • Врожденный сифилис	• Токсоплазмоз • Токсокароз • Лейкемия • Ювенильный идиопатический артрит • Болезнь кошачьих царапин • Подострый склерозирующий панэнцефалит • Синдром CINCA / NOMID • Семейный ювенильный системный гранулематоз (синдром Блау)

Подростки (10-20 лет)	Любой детский возраст
• Ювенильный идиопатический артрит • Парс планит • HLA-B27 - ассоциированное • Токсоплазмоз • Острая задняя мультифокальная плакоидная пигментная эпителиопатия • Синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз • Диффузный подострый односторонний нейроритинит • Лейкемия	• ВИЧ ретинопатия • ЦМВ ретинит • Острый некроз сетчатки • Эндофтальмит • Саркоидоз • Болезнь Лайма • Болезнь кошачьих царапин • Тубулоинтерстициальный нефрит и увеальный синдром • Туберкулез • Синдром Фогта-Коянаги-Харада • Симпатическая офтальмия • Болезнь Адамантиадиса — Бехчета • Травматическая (внутриглазное инородное тело)

HLA, человеческий лейкоцитарный антиген; NOMID, младенческое мультисистемное воспалительное заболевание; CINCA, хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром

Лечение.

Шаговый подход. (*лестничный подход/ступенчатая терапия*)

Предпочтительная стратегия лечения для неинфекционных увеитов- так называемый «шаговый подход». При наружном воспалении агрессивные местные кортикостероиды используются как лечение первой линии; если это не унимает воспаление, то добавляются местные инъекции кортикостероидов. Важное значение имеет тщательный мониторинг внутриглазного давления во время актуального режима стероидов. Системное лечение стероидами также может быть реализовано, но короткими курсами (менее трех месяцев), так как могут быть серьезные долгосрочные побочные эффекты, в том числе замедление роста из-за подавления надпочечников и преждевременное закрытие эпифизарных пластин [18]. Увеличение веса, гипергликемия, инфекция или остеопороз также могут возникать из-за широкого использования кортикостероидов [18]. Поскольку топические стероиды, как правило, не эффективны для проникновения в задний сегмент глазного яблока, системное лечение или местные инъекции могут быть в качестве первого шага в случаях промежуточного или заднего увеита.

Когда снижение дозировки кортикостероидов приводит к рецидиву воспаления, вторым шагом являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Напроксен и толметин имеют самую длинную историю успешного использования среди педиатрических ревматологов [19]. Celecoxib и diflunisal, по нашему опыту, оказалась полезными в контроле человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) -B27-ассоциированного переднего увеита, таких как анкилозирующий спондилоартрит и других спондилоартропатий [20]. Однако, если эти методы лечения окажутся недостаточными, ключом может являться раннее начало иммуномодулирующей терапии. Метотрексат, как правило, средство выбора, так как имеет хорошо установленный профиль безопасности и эффективности и, по-видимому, не увеличивает риск развития рака [21]. Обычно мы начинаем лечение ребенка по 0,15 мг / кг перорально, один раз в неделю, увеличиваем дозировку каждые 6-8 недель до стабильного покоя, полностью без кортикостероидов, наблюдаем. В ювенильном идиопатическом артрит – ассоциированном

увеите доза, необходимая для поддержания ремиссии, обычно выше, чем требуется для облегчения симптомов со стороны суставов, но дети, в целом, хорошо переносят более высокие дозы [19]. Также дозировка метотрексата основана на весе, поэтому регулировка должна быть очень аккуратна когда дети растут. Если увеит сохраняется после нескольких увеличений доз, целесообразно переключиться на подкожную лекарственную форму, так как биодоступность после перорального введения может быть вариативной. Если доза превышает 17,5 мг, мы тоже обычно переключаемся на подкожную форму. Важные возможные побочные эффекты метотрексата включают: подавление костного мозга, гепатотоксичность и интерстициальный пневмонит, поэтому важно, чтобы врач был экспертом в назначении и контроле терапии метотрексатом или работал с ревматологом. Поскольку метотрексат представляет собой аналог фолиевой кислоты, добавляем в режим 1 мг фолиевой кислоты каждый день недели, кроме того, в который принимается препарат, или 5 мг лейковорина один раз в неделю, это снижает риск побочных эффектов.

Циклоспорин А (CsA), ингибитор кальцинейрина, который предотвращает активацию Т-клеток, может использоваться сам по себе или в комбинации с антиметаболитами. Было обнаружено, что циклоспорин особенно эффективен у пациентов с увеитом, связанным с болезнью Бехчета [25]; у детей с ювенильным идиопатическим артритом ассоциированным увеитом циклоспорины более эффективны при использовании в комбинации с метотрексатом [26]. Первоначальная дозировка по 3-5 мг / кг / день разделенная на две дозы, с последующей поддерживающей дозой 2-3 мг / кг / день [6,27]. Менее распространенные ингибиторы Т-клеток это такролимус и сиролимус, и, хотя текущих данных у детей не хватает, при большем количестве исследований, они могут стать одним из вариантов в будущем. У некоторых людей может наблюдаться гипертония как побочный эффект циклоспорины и такролимуса, поэтому необходим контроль за давлением. Кроме того, эти препараты могут обладать нефротоксическими эффектами и, следовательно, не следует данные препараты сочетать. [27].

Модификаторы биологического ответа.

Самое последнее дополнение к вариантам лечения детей и взрослых с увеитом - биологические методы лечения, которые являются обычными моноклональными антителами, предназначенными для остановки воспалительного каскада путем связывания и ингибирования провоспалительных цитокинов.

Ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF) - инфликсимаб и адалимумаб показывают наибольшую эффективность в своем классе для контроля глазного воспаления и могут использоваться сами по себе или в сочетании с классической иммуномодулирующей терапией, когда одного или другого недостаточно [28-31]. Экспертная группа Увеального Американского Сообщества выпустила свои рекомендации по использованию инфликсимаба и адалимумаба в качестве препаратов первой линии в лечении болезни Бехчета, в качестве второй линии при лечении ювенильного идиопатического артрита-ассоциированного увеита (после метотрексата) и в качестве потенциальных препаратов второго ряда для заднего или панuveита или у пациентов, которые не реагировали на классические иммуномодуляторы [32]. Инфликсимаб - химерное антитело мыши и человека, вводится внутривенно в дозе 5-20 мг / кг в каждые 4 недели после индукционного периода [28]. Низкую дозу терапии обычно назначают при сочетанном применении инфликсимаба для предотвращения появления антихимерных антител (*прим. Переводчика – т.е. антител к самому лекарству*) [33]. Адалимумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, может назначаться в дозе 20-40 мг каждые 7-14 дней и вводится подкожно. В то время как инфликсимаб имеет более быстрое начало, адалимумаб обладает

меньшим риском развития инфекции и большей легкостью введения (подкожно). Некоторые данные свидетельствуют о том, что адалимумаб слегка эффективнее, чем инфликсимаб, в достижении ремиссии [29,34], в то же время, другие исследования указывают на отсутствие разницы между ними. В настоящее время проводятся испытания для оценки эффективности комбинированной терапии метотрексатом и адалимумабом по сравнению с монотерапией адалимумабом [35].

Голимумаб и цертолизумаб пегол являются двумя другими препаратами этого класса, которые использовались для лечения других аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. Что касается их эффективности при увеите, данные ограничиваются сообщениями об отдельных случаях [36,37]. Этанерцепт, хотя и эффективный при лечении системных ревматологических проявлений ювенильного идиопатического артрита, не следует использовать перед другими ингибиторами TNF-альфа, поскольку он менее эффективен в контроле глазного воспаления [32]

Биологические препараты, нацеленные на другие иммунные клетки, могут помочь в случаях увеита рефрактерного анти-TNF терапии, но современные данные по данному вопросу, особенно у детей, ограничены.

Тоцилизумаб (подавляет провоспалительный цитокин - интерлейкин (IL) -6) - был отмечен в нескольких случаях как потенциально эффективный при лечении увеита не реагирующего на анти-TNF-агенты [38,39]. Ритуксимаб (моноклональное антитело против CD20) - одобрен для лечения ревматоидного артрита, лимфом и лейкемии, обеспечивает контроль увеита у 7 из 10 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом который не контролировался ни anti-TNF, ни иммуномодулирующими средствами [40]. В некоторых случаях показано, что абатацепт (цитотоксичный Т-лимфоцитарный антиген (CTLA) -4) - конгломерат белков, который ингибирует совместную стимуляцию Т-клеток, является другим средством, которое успешно контролирует воспаление в рефрактерном ювенильном идиопатическом артрит-ассоциированном увеите [41,42].

В настоящее время проводится множество клинических исследований для оценки потенциальных биологических методов лечения, включая сарилумаб (анти-IL6), анакинра (анти-IL1), устекинумаб (анти-IL23, анти-IL12), канакинумаб (анти-IL-1 β) и гвокизумаб (анти-IL-1 β).

Интравенозный иммуноглобулин представляет собой еще один вариант для увеита, резистентного к другим методам лечения; он уникален тем, что лечит аутоиммунное заболевание без подавления иммунной системы. Внутривенный иммуноглобулин в настоящее время используется в ревматологии и офтальмологии при васкулитах, системной красной волчанке (СКВ), пемфигоиде слизистых и увеите; и, в настоящее время, изучается в широком диапазоне других состояний [43]. Некоторые данные говорят об эффективности внутривенного иммуноглобулина против увеита, рефрактерного к другой терапии, хотя необходимо больше данных [44,45]. Дозы для иммунодуляции: 2 г / кг, внутривенно, в течение 2-3 дневного курса на одной неделе, один раз в месяц.

Другие методы лечения

Цитотоксические алкилирующие агенты - хлорамбуцил и циклофосфамид практически всегда эффективны для редукции воспаления, но используются только как крайнее средство из-за потенциальных серьезных долгосрочных побочных эффектов [46,47]. Длительное применение увеличивает риск развития злокачественных новообразований. Этот риск можно уменьшить,

ограничив общую кумулятивную дозу и уменьшив продолжительность применения до года или менее. Алкилирующие агенты иногда ассоциируются со значительной гонадной дисфункцией или бесплодием у пациентов постпубертатного возраста, а последствия могут быть как обратимыми, так и необратимыми. У девочек, для защиты яйцеклеток во время лечения, может быть вызвана оварианская супрессия [48].

Процедурные вмешательства, такие как витрэктомия pars plana, предпочтительнее системного лечения в некоторых случаях рецидивирующего парспланита, используются для механической очистки от воспалительных клеток. В нашем ретроспективном медицинском обзоре 20 педиатрических пациентов (28 глаз), которые подверглись парс плана витрэктомии, отсутствие воспаления было достигнуто по результатам наблюдения, с или без адъювантной терапии, в 27 из 28 глаз (96%). Среднее время наблюдения после операции составляло 13,5 месяца [49]. Врачам следует обсудить как хирургические вмешательства, так и долгосрочную иммуномодулирующую терапию с семьей, чтобы принять решение о наиболее подходящем назначении.

Имплантируемые кортикостероид-выделяющие интравитриальные устройства, такие как имплант флуоцинолон-ацетонид (Retisert ©) или имплант дексаметазона (Ozurdex ©), представляют хирургические возможности для упорных случаев. Однако, данных по детскому возрасту совершенно не хватает. Retisert © выпускает 0,59 мг флуоценалона ацетонида в течение 30 месяцев [50], а Ozurdex © выпускает 0,7 мг дексаметазона в течение 6 мес. [51]. Некоторых случаи показали успешное лечение промежуточного увеита или панuveита с имплантом дексаметазона при минимальных побочных эффектах в течение 3 [52] или 6 [53] месяцев. Однако со всеми этими устройствами сохраняется существенный риск возникновения катаракты и глаукомы, хотя риск может быть выше при использовании имплантата флуоценалона ацетонида [54]. В интересах избежания будущей хирургии катаракты и других осложнений эти устройства используются редко у детей.

Заключение.

Целью для любого пациента является, в конечном счете, свободная от стероидов ремиссия и полное спокойствие в течение, минимум, двух лет перед снижением терапии. Педиатрический увеит представляет собой уникальную проблему как при диагностике, так и в терапии, но очень важно, чтобы соответствующее лечение было незамедлительным. Офтальмолог должен по-прежнему контролировать детей с ювенильным идиопатическим артритом, но без глазных симптомов, чтобы лечение могло быть быстро и своевременно назначено в случае развития увеита. Ступенчатый метод является предпочтительным; основанный на применении кортикостероидов, для быстрого устранения воспаления, а затем переходя к классическим иммуномодуляторам, при необходимости добавляя биологическую терапию, в погоне за свободной от стероидов ремиссией. Офтальмологи, не способные назначать и контролировать иммуномодуляторную или биологическую терапию, не должны задерживать взаимодействие с ревматологом, знакомым с назначением этих лекарственных средств или направлять пациентов к другому специалисту, поскольку долгосрочные последствия пролонгированной терапии кортикостероидами в лучшем случае нежелательны, не говоря уже об угрожающих зрению результатах постоянного воспаления

Аббревиатуры

HLA, человеческий лейкоцитарный антиген; IL, интерлейкин; TNF, фактор некроза опухоли.

Сноски и список литературы

1. Gritz DC, Wong IG: Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004,111:491-500; discussion 500.
2. Acharya NR, Tham VM, Esterberg E, Borkar DS, Parker JV, Vinoya AC, Uchida A: Incidence and prevalence of uveitis: results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *JAMA Ophthalmol* 2013, 131:1405-12.
3. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, Leigh JF, Watkins AS, Pyatetsky D, Tessler HH, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Reed GF, Vitale S, Smith JR, Goldstein DA: Epidemiology and Course of Disease in Childhood Uveitis. *Ophthalmology* 2009, 116:1544-51.e1.
4. Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC: Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology* 1993, 100:818-24; discussion 825.
5. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL: Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2004, 111:2299-306.
6. Foster CS, Vitale Albert T, Kump L: Pediatric Uveitis. In *Diagnosis and treatment of uveitis*. 2nd edition. New Delhi; London: Jaypee Brothers Medical; 2013: 1214-53.
7. Gregory AC 2nd, Kempen JH, Daniel E, Kaçmaz RO, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Research Group: Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology* 2013,120:186-92.
8. Mehta PJ, Alexander JL, Sen HN: Pediatric uveitis: new and future treatments. *Curr Opin Ophthalmol* 2013, 24:453-62.
9. Mandelcorn ED: Infectious causes of posterior uveitis. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol* 2013, 48:31-9.
10. Madigan WP, Raymond WR, Wroblewski KJ, Thebpatiphat N, Birdsong RH, Jaafar MS: A Review of Pediatric Uveitis: Part I. Infectious Causes and the Masquerade Syndromes. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008, 45:140-9.
11. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, Keenan GF: Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997, 24:2031-4.
12. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K: Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology* 2001, 108:2071-5.
13. Keenan JD, Tessler HH, Goldstein DA: Granulomatous inflammation in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J AAPOS* 2008, 12:546-50.
14. Nguyen QD, Foster CS: Saving the vision of children with juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *JAMA* 1998, 280:1133-4.
15. Majumder PD, Biswas J: Pediatric uveitis: An update. *Oman J Ophthalmol* 2013, 6:140-50.
16. 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, 140:509-16.
17. Guest S, Funkhouser E, Lightman S: Pars planitis: a comparison of childhood onset and adult onset disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001, 29:81-4.
18. Buchman AL: Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001, 33:289-94.
19. Vitale A, Kump LI, Foster CS: Uveitis affecting infants and children. In *Pediatric retina*. 2nd edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
20. Fiorelli VMB, Bhat P, Foster CS: Nonsteroidal anti-inflammatory therapy and recurrent acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010, 18:116-20.
21. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, Cimaz R, Macfarlane GJ: Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatol Oxf Engl* 2013, 52:825-31.

22. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Suhler EB: Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009, 148:500-9.e2.
23. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A: Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol* 2011, 95:209-13.
24. Sobrin L, Christen W, Foster CS: Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology* 2008, 115:1416-21.e1.
25. Ozdal PC, Ortaç S, Taskintuna I, Firat E: Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol* 2002, 105:301-12.
26. Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, Michels H, Ganser G, Heiligenhaus A: Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye Lond Engl* 2009, 23:1192-8.
27. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martínez-Castillo S, Arévalo JF, Díaz-Llopis M: Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013, 12:38-45.
28. Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, Atkinson TP, Cron RQ, Stoll ML: High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013, 40:1749-55.
29. Zannin ME, Birolo C, Gerloni VM, Miserocchi E, Pontikaki I, Paroli MP, Bracaglia C, Shardlow A, Parentin F, Cimaz R, Simonini G, Falcini F, Corona F, Viola S, De Marco R, Breda L, La Torre F, Vittadello F, Martini G, Zulian F: 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, 40:74-9.
30. Ardoin SP, Kredich D, Rabinovich E, Schanberg LE, Jaffe GJ: Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007, 144:844-9.
31. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Januschowski K, Voykov B, Deuter C: Immunomodulatory therapy with tumour necrosis factor inhibitors in children with antinuclear antibody-associated chronic anterior uveitis: long-term results. *Br J Ophthalmol* 2014, 98:523-8.
32. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN: Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology* 2013, 121:785-96.e3.
33. Horneff G: Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2013, 13:361-76.
34. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Naviglio S, Bresci C, Lorusso M, Lepore L, Cimaz R: 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.
35. Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Jones A, Woo P, Edelsten C, Beresford MW; SYCAMORE Trial Management Group: A randomized controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials* 2014, 15:14.
36. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V: Long-term Treatment with Golimumab for Severe Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2014, 22:90-5.
37. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, 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 Inflamm* 2013, 2013:286857.
38. Tappeiner C, Heinz C, Ganser G, Heiligenhaus A: Is tocilizumab an effective option for treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2012, 39:1294-5.

39. Muselier A, Bielefeld P, Bidot S, Vinit J, Besancenot J-F, Bron A: Efficacy of tocilizumab in two patients with anti-TNF-alpha refractory uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2011, 19:382-3.
40. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K: Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatol Oxf Engl* 2011, 50:1390-4.
41. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, Beare N, Chandna A, Pearce I: Abatacept: apotential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011, 249:297-300.
42. Zulian F, Balzarini M, Falcini F, Martini G, Alessio M, Cimaz R, Cimino L, Zannin ME: Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res* 2010, 62:821-5.
43. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA: Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2005, 142:1-11.
44. LeHoang P, Cassoux N, George F, Kullmann N, Kazatchkine MD: Intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, 8:49-57.
45. Rosenbaum JT, George RK, Gordon C: The treatment of refractory uveitis with intravenous immunoglobulin. *Am J Ophthalmol* 1999, 127:545-9.
46. Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, Gangaputra S, Daniel E, Suhler EB, Thorne JE, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Foster CS: Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010, 117:356-65.
47. Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN: Emerging drugs for uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011, 16:309-22.
48. Foster CS, Vitale AT: Immunosuppressive chemotherapy. In *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 2nd edition. New Delhi; London: Jaypee Brothers Medical; 2013: 238-93.
49. Giuliani GP, Chang PY, Thakuria P, Hinkle DM, Foster CS: Pars plana vitrectomy in the management of paediatric uveitis: the Massachusetts Eye Research and Surgery Institution experience. *Eye Lond Engl* 2010, 24:7-13.
50. Retisert [package insert]. Rochester, NY: Bausch & Lomb Inc. 2012.
51. Ozurdex [package insert]. Irvine, CA: Allergan Inc. 2013.
52. Bourgault S, Aroichane M, Wittenberg LA, Lavallée A, Ma PE: Treatment of refractory uveitic macular edema with dexamethasone intravitreal implants in a pediatric patient with bilateral granulomatous idiopathic panuveitis: a case report. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2013, 3:61.
53. Taylor SRJ, Tomkins-Netzer O, Joshi L, Morarji J, McLoone E, Lightman S: Dexamethasone implant in pediatric uveitis. *Ophthalmology* 2012, 119:2412-2412.e2.
54. Patel CC, Mandava N, Oliver SCN, Braverman R, Quiroz-Mercado H, Olson JL: Treatment of intractable posterior uveitis in pediatric patients with the fluocinolone acetonide intravitreal implant (Retisert). *Retina Phila Pa* 2012, 32:537-42



Любительский перевод : офт.Фурс. Р.В

К.И. к сожалению, не имею (•_•)