

Детский увеит

Николь Шу-Вэнь Чан, бакалавр медицины, бакалавр хирургии (MBBS), Джесси Чой, стипендиат королевского колледжа офтальмологов (FRCOphth)† и Чуй Минг Гемми Чунг, стипендиат королевского колледжа офтальмологов (FRCOphth)*‡§¹*

Перевод с английского: врач-офтальмолог Хайнюк Д. Ю.

Редакторы перевода: редактор сообщества офтальмологов "Terra-Ophthalmica", врач-офтальмолог Воронцов А. А., редактор сообщества офтальмологов "Terra-Ophthalmica", врач-офтальмолог Тешев А. Ф.

Аннотация: Детский увеит отличается от увеита у взрослых и является чрезвычайно интересной темой из-за сложности его диагностики и лечения. Детский увеит зачастую протекает бессимптомно, и часто бывает хроническим, персистирующим, рецидивирующим и устойчивым к традиционному лечению. Передний увеит — наиболее распространенный тип увеита у детей; распространенность промежуточного, заднего увеита и панuveита варьируется географически и среди этнических групп. Что касается этиологии, то большинство случаев детского увеита являются идиопатическими, но могут быть обусловлены системными воспалительными заболеваниями, инфекциями или быть проявлением маскарадного синдрома. Глазные осложнения включают катаракту, гипотонию или глаукому, лентовидную кератопатию, образование синехий, макулярный отек, отек диска зрительного нерва, хориоидальные неоваскулярные мембраны и отслойку сетчатки. Из-за позднего обращения и диагностики, стойкого хронического воспаления в результате недостаточного лечения, лекарственной зависимости от местных или системных кортикостероидов и позднего начала системного приема болезнь-модифицирующих препаратов эти осложнения часто являются тяжелыми, ведущими к необратимым структурным повреждениям и значительному ухудшению зрения. В лечении неинфекционного увеита применяется

¹ Из *Сингапурского национального глазного центра, Сингапур; †Отделения офтальмологии Шеффилдского учебного госпиталя Благотворительного фонда Национальной службы здравоохранения и Шеффилдского детского благотворительного фонда Национальной службы здравоохранения, Шеффилд, Великобритания; ‡Сингапурского исследовательского института глаза, Сингапур; и §Академической клинической программы по офтальмологии, Высшей медицинской школы Дьюка и Национального университета Сингапура (Duke-NUS), Сингапур.

Получено в печать 03 апреля 2018; принято 16 апреля 2018.

Авторы не имеют конфликта интересов.

Репринт: Chui Ming Gemmy Cheung, FRCOphth, Singapore National Eye Centre, 11 Third Hospital Avenue, Singapore 168751.
E-mail: gemmy.cheung.c.m@sneec.com.sg.

Copyright © 2018 by Asia Pacific Academy of Ophthalmology

ISSN: 2162-0989

DOI: 10.22608/APO.2018116

ступенчатый подход, начинающийся с кортикостероидов. Иммуномодулирующая терапия должна быть начата в тех случаях, когда ремиссия не может быть достигнута без стероидной зависимости. Пациентов следует регулярно наблюдать на предмет развития осложнений увеита наряду с системными и глазными побочными эффектами от лечения. Цели — достигнуть длительной бесстероидной ремиссии, снизить риск угрожающих зрению осложнений от неконтролируемого воспаления глаз и избежать влияния на ребенка и его семью пожизненного бремени потери зрения. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов обеспечит комплексную помощь пострадавшим детям и улучшит поддержку их семей.

Ключевые слова: детский увеит

(Asia-Pac J Ophthalmol 2018;7:192–199)

Хотя детский увеит составляет лишь 5–10% всех увеитов,¹ это чрезвычайно интересная тема из-за сложности его диагностики и лечения. Несмотря на сильное воспаление, детский увеит зачастую протекает бессимптомно и часто выявляется поздно. Увеит часто бывает двусторонним,^{1–5} хроническим, рецидивирующим, устойчивым к лечению и несет высокий риск развития угрожающих зрению осложнений.³ Другие особенности включают трудности с полноценным обследованием глаз у маленьких детей, риск амблиопии и воздействие пожизненного бремени потери зрения на ребенка и его семью.

АНАТОМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УВЕИТОВ

Для того, чтобы осуществлять воспроизводимую оценку и мониторинг заболевания, при определении анатомической локализации, начала, продолжительности, течения увеита и определении степени активности болезни используются критерии стандартизации номенклатуры увеита (SUN — Standardisation of Uveitis Nomenclature).^{6,7} Течение увеита определяется как острое (внезапное начало, длительность менее 3 месяцев), рецидивирующее (повторяющиеся эпизоды, разделенные периодами покоя, длящимися более 3 месяцев) и хроническое (стойкий увеит более 3 месяцев). Однако, из-за отсутствия у детей симптомов, начало может быть обозначено нечетко. Анатомически увеит классифицируется как передний (радужная оболочка и цилиарное тело), промежуточный (стекловидное тело и плоская часть цилиарного тела), задний (хороидея и/или сетчатка) увеит, или панувеит (передний, промежуточный и задний увеит).^{6,7} Увеит может быть гранулематозным или негранулематозным. Передний увеит неизменно является наиболее распространенной формой у детей во всем мире.⁸ В японском исследовании сообщается о 56,3% пациентах с передним увеитом, 28,1% — с панувеитом, 15,6% — с задним увеитом и об отсутствии пациентов с промежуточным увеитом.² В ряде медицинских центров третьего уровня Северной Америки и Европы передний увеит является наиболее распространенным (35–50%), за ним следуют задний увеит (15–25%), промежуточный увеит (10–20%) и панувеит (10–20%).⁸ Недавнее исследование в США⁵ показывает несколько большую распространенность переднего увеита (61,9%) и меньшую распространенность заднего увеита (3,2%) по сравнению с предыдущими исследованиями из западных стран (30,4–56,9% для переднего увеита, 6,31–24,9% для заднего увеита).^{3,4,9} Эта тенденция объяснялась более высокой распространенностью увеита, связанного с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) и уменьшением доли заднего увеита из-за более низкой распространенности токсокароза и токсоплазмоза в западных странах.⁹ Промежуточный увеит чаще встречается в Северной Америке⁸ и редко в Японии.²

ЭТИОЛОГИЯ УВЕИТОВ

Увеит может протекать изолированно или быть проявлением системного заболевания. Большинство детских увеитов, особенно промежуточный и передний, являются идиопатическими.^{2,4,5,9} Остальные случаи могут быть широко классифицированы на увеиты

инфекционной (вирусные, бактериальные, паразитарные и, реже, грибковые) и неинфекционной этиологии. Аутоиммунные заболевания составляют значительную долю неинфекционных причин. Они включают болезни, наблюдаемые у взрослых, такие как болезнь Фогта-Коянаги-Харада (ФКХ) и саркоидоз, и такие, характерные для детской популяции, как ЮИА, синдром Кавасаки и синдром тубулоинтерстициального нефрита с увеитом.⁹ Спорадический ранний саркоидоз (начало до 5 лет) и семейный синдром Блау с аутосомно-доминантным типом наследования характеризуются триадой, состоящей из гранулематозного дерматита, полиартрита и увеита. Маскарадный синдром может проявляться как неинфекционный увеит. Важно исключить ретинобластому и злокачественные опухоли крови. Этиология неидиопатических случаев значительно варьируется в зависимости от этнической и географической принадлежности. В американском исследовании у 39,86% пациентов увеит был связан с системными заболеваниями, наиболее распространенным из которых был ЮИА (34,96%).⁵ Напротив, только у 10,9% японских пациентов имелась связь с системными заболеваниями, из которых болезнь Бехчета была наиболее распространенной; ни у одного из пациентов не было ЮИА.² Увеит, связанный с ЮИА, является наиболее распространенной причиной детского переднего увеита в Северной Америке и Европе,^{1,4,8,9} вероятно, из-за более высокой распространенности самого ЮИА, особенно его наиболее частой олигоартикулярной формы, которая также связана с более высоким риском переднего увеита.¹¹

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ УВЕИТЫ

Протекающие преимущественно как передний увеит

Увеит, связанный с ЮИА

Увеит является одним из самых тяжелых и частых внесуставных проявлений ЮИА. Активность болезни снижается примерно к 9 годам и достигает пика к периоду полового созревания.¹² Увеит может выявляться раньше артрита в 3–7% случаев.¹³ Чаще он проявляется как хронический передний увеит,¹⁴ который зачастую клинически неактивен. Таким образом, рекомендации по скринингу Королевского колледжа офтальмологов и Британского общества детской и подростковой ревматологии советуют, чтобы первое офтальмологическое обследование детей с диагнозом ЮИА проводилось в течение 6 недель после направления. Факторами риска для хронического переднего увеита являются начало артрита в малом возрасте (младше 6 лет), женский пол, олигоартикулярная форма артрита и положительный тест на антинуклеарные антитела.^{13,16–18} Напротив, мужчины с положительным результатом теста на HLA-B27 и энтезит-ассоциированным ЮИА более склонны к развитию острого или рецидивирующего переднего увеита.^{13,16–18} Эти пациенты обычно старше и жалуются на боль в глазах, покраснение глаз, светобоязнь и головную боль. Основным предиктором тяжелого увеита с осложнениями является короткий отрезок времени от начала артрита до начала увеита;¹⁹ другие факторы риска включают мужской пол, начало увеита в малом возрасте и синехии при первичном обследовании.^{20,21} Почти у половины детей активность увеита сохраняется и в зрелом возрасте.²²

Протекающие преимущественно как промежуточный увеит

Парспланит

Парспланит относится к идиопатическому промежуточному увеиту с образованием сгустков воспалительных клеток в виде снежных хлопьев или заносов,⁷ в случаях, когда исключены такие причины, как саркоидоз, острый диссеминированный энцефаломиелит, туберкулез и болезнь Лайма. Хотя связь с системными заболеваниями редко встречается у детей, сообщалось об идиопатическом промежуточном увеите в сочетании с HLA-DR2 и HLA-DR15.²³ Промежуточный увеит обычно поражает детей и подростков. Поскольку воспаление происходит главным образом в области основания стекловидного тела, плоской части цилиарного тела и периферической сетчатки, основание стекловидного тела должно быть тщательно исследовано со склеральным поддавливанием. Признаки включают воспаление переднего отрезка глаза от легкого до

умеренного, рассеивание воспалительных клеток и туман в стекловидном теле, сгустки воспалительных клеток в виде снежных хлопьев или заносов. Наиболее частыми осложнениями являются отек диска зрительного нерва и кистозный макулярный отек (КМО), который является ведущей причиной зрительных нарушений.²⁴ Другие осложнения включают лентовидную кератопатию, периферическую эндотелиопатию роговицы и задние синехии; кровоизлияние в стекловидное тело, вторичное к периферической неоваскуляризации (часто ассоциированное со снежными заносами) и неоваскуляризации диска зрительного нерва; и нижний периферический ретиношизис, который развивается почти исключительно у детей.²⁵ Дети, заболевшие в возрасте 7 лет или младше подвергаются более высокому риску осложнений и имеют худший прогноз для зрительных функций, чем старшие дети.²⁶

Глазной саркоидоз

Саркоидоз — хроническое системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии. Детский саркоидоз относительно редок и в основном поражает детей от 8 до 15 лет. У детей до 5 лет проявляется триадой из увеита (чаще всего ограниченного поражением переднего отрезка глаза), поражений кожи и артрита, главным образом затрагивающего коленные и запястные суставы. У старших детей проявления аналогичны взрослым; у них могут быть вовлечены легкие и воспален как передний, так и задний отрезки глаза. Глазной саркоидоз чаще всего проявляется в виде хронического гранулематозного переднего увеита с роговичными преципитатами в виде бараньего жира и узелками на радужке. Можно увидеть промежуточный увеит с воспалением стекловидного тела от среднего до тяжелого, снежными хлопьями и заносами в области плоской части цилиарного тела с воспалительными экссудатами. В заднем отрезке глаза могут наблюдаться множественные хороидальные гранулемы или саркоидные бугорки и перифлебит в виде свечи с потеками воска. Диагноз может быть выставлен, по крайней мере у детей старшего возраста, на основании типичных признаков поражения глаз и лабораторных данных.²⁷ Однако, уровень сывороточного ангиотензинпревращающего фермента повышен и у здоровых детей, поэтому может вводить в заблуждение при использовании его для диагностики.²⁸ Окончательный диагноз выставляется с помощью анализа биопсийного образца, показывающего неказеозное гранулематозное воспаление.

Протекающие преимущественно как задний увеит или панувеит

Токсоплазмоз

Токсоплазмоз является одной из наиболее распространенных причин заднего увеита у детей²⁹ из-за глобальной распространенности *Toxoplasma gondii*. Возбудитель может передаваться от кошек к людям напрямую через кошачьи туалеты или опосредованно через прием сырого или недоваренного мяса. Течение глазного токсоплазмоза имеет значительные географические различия. Южноамериканские дети с врожденным токсоплазмозом подвергаются намного большему риску поражения глаз, у них раньше развивается ретинохориоидит, они имеют более крупные и более многочисленные поражения, склонные вовлекать центральную сетчатку, и имеют более ранние рецидивы ретинохориоидита по сравнению с европейскими детьми.^{30,31}

Врожденный токсоплазмоз развивается в результате трансплацентарной передачи *T. gondii*; риск передачи выше, если мать заражается токсоплазмозом на поздних сроках беременности. Болезнь, приобретенная на ранних сроках беременности, приводит к наиболее тяжелым и системным поражениям плода, представляющим классическую триаду из ретинохориоидита, церебральных кальцификатов и судорог. Ребенок может родиться недоношенным, незрелым, со стойкой желтухой и плеоцитозом спинномозговой жидкости. Другие описанные глазные признаки включают микрофтальм, катаракту и косоглазие.³² Атрофия зрительного нерва распространена при тяжелом врожденном токсоплазмозе и связана с тяжелым нарушением зрения.³³ Хотя дети, инфицированные в третьем триместре беременности, часто имеют минимальные симптомы или вообще не имеют симптомов, у 80% из них развиваются глазные осложнения во время второго или

третьего десятилетия жизни,³⁴ по-видимому, это происходит когда тканевые цисты разрываются и в сетчатку высвобождаются брадизоиты и тахизоиты.

Отличительной особенностью активного глазного токсоплазмоза является очаговый некротизирующий ретинохориоидит, который обычно проявляется как округлое или овальное, желтовато-белое поражение в заднем полюсе сетчатки. Первыми поражаются передние слои сетчатки, с вторичным вовлечением сосудистой оболочки. Ретинохориоидит обычно сопровождается тяжелым витреитом, располагающимся над вовлеченным участком сетчатки, что приводит к появлению классической «фары в тумане» и ухудшению остроты зрения. Глазной токсоплазмоз чаще всего возникает в результате реактивации врожденного заболевания, при котором новые активные очаги-спутники появляются рядом с атрофическим рубцом с гиперпигментированными границами. Отсутствие рубцевания наводит на мысль о приобретенном заболевании. Может присоединяться нейроретинит или оптический папиллит. В тяжелых случаях, таких как гранулематозный передний увеит и задние синехии, воспаление часто распространяется в переднюю камеру глаза. Внутриглазное давление (ВГД) часто повышается. Глазной токсоплазмоз может осложниться хориоидальной неоваскуляризацией. К счастью, более 90% пораженных детей имеют нормальное зрение лучшего глаза; двусторонняя слепота не характерна.³⁵

У старших детей со зрительными расстройствами и типичными признаками токсоплазмозного поражения диагноз может быть подтвержден наличием сывороточных антител иммуноглобулина класса G (IgG) против *T. gondii*. ДНК *T. gondii* или антитела к ней могут быть обнаружены при полимеразной цепной реакции (ПЦР) водянистой влаги.³⁶ Подозрение на врожденный токсоплазмоз возникает при сероконверсии у беременной женщины и подтверждается ПЦР амниотической жидкости или неонатальной серодиагностикой (специфичные для токсоплазмы сывороточные антитела классов IgG, IgM и IgA).³⁷ Анализ цереброспинальной жидкости должен включать специфичные для токсоплазмы IgG и IgM и исследование на тахизоиты *T. gondii*. Лечение направлено на предотвращение размножения простейших. Небольшие периферические поражения могут не требовать лечения. Наиболее часто используемыми для лечения препаратами являются пириметамин и сульфадиазин, которые ингибируют синтез ДНК; добавление фолиевой кислоты является обязательным. Другие варианты включают клиндамицин (эффективен против цист) и азитромицин (эффективен как против тахизоитов, так и против тканевых цист).³⁸ Комбинация триметоприма и сульфаметоксазола эффективна в предотвращении рецидива глазного токсоплазмоза.

Болезнь Фогта-Коянаги-Харада

Болезнь ФКХ сравнительно редкая для детского возраста.⁴⁰ Она чаще встречается у людей с сильно пигментированной кожей, таких как азиаты, индийцы, коренные американцы, латиноамериканцы,^{41–43} и у некоторых генетически предрасположенных, например тех, кто унаследовал гены народов Ближнего Востока. Япония является наиболее пострадавшей страной, заболеваемость ФКХ там составляет 10,1% от всех случаев увеита.⁴¹

Болезнь Фогта-Коянаги-Харада имеет 4 хорошо распознаваемых этапа. Продромальная стадия характеризуется гриппоподобными признаками с неврологическими и слуховыми проявлениями. Пациенты могут жаловаться на нечеткое зрение и светобоязнь.

В стадии разгара у 70% пациентов сразу развивается двусторонний задний увеит; у остальных 30% второй глаз вовлекается через 1–3 дня.⁴³ Клинические признаки включают утолщение задней хориоидеи с гиперемией или отеком диска зрительного нерва, множественными экссудативными отслойками сетчатки и витреитом от легкой до средней степени тяжести. Прогрессирование воспаления проявляется в виде двустороннего гранулематозного переднего увеита и узелков радужки. При вовлечении слухового анализатора может появиться шум в ушах, головокружение и прогрессирующая сенсоневральная потеря слуха (особенно на высокие

частоты). Другие системные особенности включают менингоэнцефалит и поражение кожи (полиоз, витилиго и/или алопеция).^{44–46}

Стадия выздоровления может быть затяжной. Депигментация начинается с кожи как перилимбальное витилиго (признак Сугиура)⁴⁷ и впоследствии переходит на хороиоидею. На глазном дне развивается картина «заходящего солнца» с участками гиперпигментации, а на средней периферии появляются образования, подобные узелкам Далена-Фукса.

В трех сериях случаев болезни ФКХ у детей все пациенты были с глазными проявлениями, но имели различные системные проявления.^{44–46} В серии Таббара и др.⁴⁴ большинство (69%) имели слуховые симптомы, и ни у кого не было менингеальных проявлений, тогда как Ратинам⁴³ и Эль-Асрар и др.^{45,46} сообщали, что менингеальные симптомы встречаются чаще (53–60,9%), чем слуховые (13–26,1%)

Хроническая стадия проявляется как рецидивирующий, преимущественно передний гранулематозный увеит. На этом этапе возникают большинство угрожающих зрению осложнений, таких как хороидальная неоваскуляризация, катаракта, глаукома и задние синехии.⁴³ В серии случаев Эль-Асрар и др. болезнь рецидивировала у 39,1% пациентов в виде переднего увеита (83,3%) и серозной отслойки сетчатки (11,1%).⁴⁶ Значимыми факторами риска рецидива были начальная острота зрения 20/200 или хуже, наличие задних синехий при первичном обследовании, по меньшей мере одно осложнение, интервал более 2-х недель между появлением симптомов и началом лечения, потребность во внутривенных кортикостероидах и быстрая отмена системных кортикостероидов.⁴⁶

Вирусный увеит, в том числе острый некроз сетчатки

Хотя инфекционная этиология составляет не более 13% всех детских увеитов,⁴⁸ важно распознавать эти случаи, поскольку задержка в диагностике может привести к тяжелой и необратимой потере зрения, а также к вовлечению второго глаза и нервной системы. *Herpes simplex virus (HSV)* и *Varicella zoster virus (VZV)* может вызывать острый односторонний увеит или некротизирующий ретинит. *Cytomegalovirus (CMV)* является важной причиной хориоретинита у детей с иммунодефицитом.

Острый некроз сетчатки (ОНС) — вазоокклюзивный некротический ретинит, который обычно поражает здоровых, иммунокомпетентных лиц. Вторым глазом вовлекается в одной трети случаев и обычно в течение первых 3 месяцев от заражения.⁴⁹ Возбудителями являются *HSV-1*, *HSV-2*, *VZV* и, редко, *CMV*. Пациенты обычно жалуются на ухудшение зрения, фотофобию, плавающие мушки, покраснение и умеренную боль в глазах. Диагностические критерии для ОНС были опубликованы Американским обществом увеита.⁵⁰ Воспалительная реакция передней камеры легкой или умеренной обычно является гранулематозной. Витреит обычно тяжелый и связан с одним или более очагами некроза сетчатки с четкими границами, которые быстро развиваются при отсутствии лечения. Некроз сетчатки начинается с периферии и распространяется по окружности к заднему полюсу. Активный васкулит, характеризующийся сосудистыми муфтами, обычно затрагивает артерии больше, чем вены. Может возникать отек диска зрительного нерва. Осмотр глазного дна у ребенка может оказаться испытанием, особенно при наличии выраженного витреита, но важно тщательно изучить периферическую сетчатку, чтобы не пропустить эти симптомы.

Диагноз вирусного увеита может быть подтвержден с помощью качественной или количественной ПЦР водянистой влаги для идентификации конкретного вируса и количественной оценки вирусной нагрузки. При наличии неврологических симптомов на ПЦР должна быть отправлена цереброспинальная жидкость.

Целью лечения при ОНС является быстрое разрешение болезни и профилактика поражения второго глаза. Рекомендуются лечебный режим состоит из внутривенного введения ацикловира 3 раза в сутки в течение 7–10 дней и последующий прием пероральных противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир или фамцикловир) в течение 6 недель и более. При ОНС,

вызванном *CMV* или резистентными к ацикловиру штаммами *HSV* и *VZV*, с осторожностью можно использовать ганцикловир, так как он имеет больший риск системной токсичности.

Кортикостероиды могут уменьшить внутриглазное воспаление и очистить флер в стекловидном теле, прогрессирующие несмотря на противовирусное лечение.

Отверстия и разрывы сетчатки являются следствием истончения и атрофии сетчатки, вызванных некрозом. Они начинаются на периферии и обычно находятся на стыке нормальной и пораженной сетчатки. Отверстия сетчатки, в сочетании с последующим формированием тяжей в стекловидном теле, приводят к сочетанию регматогенной и тракционной отслойки сетчатки с частотой до 75% случаев.⁵¹ Профилактическая сливная лазерная фотокоагуляция позади областей активного ретинита, где, вероятно, будут развиваться отверстия, может значительно снизить риск отслойки сетчатки.^{52,53}

Помимо токсоплазмоза и вирусов, увеиты, обычно задние, могут возникать при туберкулезе и таких паразитарных заболеваниях, как цистицеркоз и токсокароз.⁴ Туберкулез приводит к увеиту вследствие иммунной реакции и является важной причиной увеита в развивающихся странах. Обычно он может вызывать гранулематозный передний увеит, промежуточный увеит, хориоидальную туберкулему или панувеит.

Маскарадные синдромы

Несмотря на то, что маскарадные синдромы встречаются редко, наблюдая детей с увеитом, о них всегда нужно помнить из-за потенциально опасного для жизни основного заболевания, особенно в случаях, которые не отвечают на противовоспалительную терапию. Обычно причинами маскарадных синдромов у детей являются злокачественные новообразования (например, лейкоemia, ретинобластома, медуллоэпителиома), наследственные дегенерации сетчатки (например, пигментный ретинит) и врожденные нарушения зрения (например, болезнь Коатса). Кроме того, не может быть исключено внутриглазное инородное тело, даже если ребенок или родители не припоминают каких-либо травм.

Ретинобластома — самый разрушительный притворщик. Это наиболее распространенная внутриглазная злокачественная опухоль в детском возрасте с частотой 1 на 17000–34000 живорожденных.⁵⁴ Хотя ретинобластома обычно проявляется лейкокорией и косоглазием,⁵⁵ примерно у 0,5–3,0% детей развивается передний и/или задний увеит.⁵⁶ Отложения злокачественных клеток ретинобластомы в передней камере может приводить к «псевдогипопиону», а рассеивание клеток из эндофитно растущей опухоли по стекловидному телу может имитировать задний увеит. Внутриглазная опухоль может быть выявлена при обследовании под общей анестезией. После лечения первичной опухоли требуется пожизненное наблюдение из-за опасности рецидива и развития новой интра- или экстраокулярной опухоли.

Лейкемия — наиболее распространенное детское злокачественное заболевание, которое может проявляться задним увеитом. Признаки включают множественные кровоизлияния в виде языков пламени (часто с белыми центрами) и инфильтраты сетчатки, которые могут быть неопластическими, инфекционными или ишемическими. Редко лейкемические клетки могут проникать в переднюю камеру, что приводит к псевдогипопиону; также могут возникать лейкемические инфильтраты радужки. Детей с подозрением на глазные проявления лейкемии следует немедленно направлять к онкологу.

Ювенильная ксантогранулема — это неопухолевая гистиоцитарная пролиферация, наблюдаемая обычно у детей моложе 2 лет. У больных детей часто имеются желтовато-оранжевые поражения кожи. Глазные проявления имеют вид локализованных или диффузных, желтых или кремовых поражений радужки. Поскольку у этих очагов есть предрасположенность к кровотечениям, у детей может появляться спонтанная гифема и передний увеит. Поражения радужки часто разрешаются спонтанно, хотя в острых случаях могут потребоваться противовоспалительные средства.

Склерит

Склерит характеризуется отеком и клеточной инфильтрацией склеральных и эписклеральных тканей. В отличие от взрослых, у которых диффузный передний склерит является наиболее распространенным подтипом,^{57,58} у детей чаще всего наблюдается задний склерит.^{59–62} Сопутствующий передний склерит встречается реже, чем у взрослых.^{59,63,64} По сравнению со взрослыми, задний склерит у детей значительно меньше связан с системными заболеваниями,^{59–64} но были сообщения о связи с HLA-B27 у некоторых пациентов.⁵⁹ Большинство детей с задним склеритом испытывают боль и имеют нормальное или слегка нечеткое зрение.⁵⁹ При первичном обследовании у них часто обнаруживается двустороннее поражение глаз, передний увеит и в то же время такие признаки поражения заднего отрезка глаза, как отек диска зрительного нерва, складки или серозная отслойка сетчатки.⁵⁹ Отек диска зрительного нерва значительно чаще встречается у детей.^{63,64} Важны высокий уровень настороженности и тщательный осмотр глазного дна, так как неспособность распознать признаки поражения заднего сегмента может привести к неверному диагнозу; вместо лечения склерита ребенок может быть ошибочно пролечен от переднего увеита. Также детский задний склерит может оказаться сложным для диагностики, когда проявляется тяжелым воспалением, ограничением движений экстраокулярных мышц и вовлечением орбиты с соответствующими признаками со стороны век.⁶¹

Детский склерит может быть инфекционной этиологии. Возбудителями являются *VZV*^{65,66} и *Mycobacterium tuberculosis*, что не является редкостью в эндемичных по туберкулезу регионах, таких как индийский субконтинент.^{67,68} Недавняя серия случаев из индийской популяции показала, что 15% детских склеритов имели туберкулезную этиологию.⁶² Туберкулезный склерит по большей части проявляется как узелковый^{57,68} и может быть результатом либо прямой инвазии *M. tuberculosis* или воспаления, вызванного циркулирующими иммунными комплексами.

ОСЛОЖНЕНИЯ

У большинства детей с увеитом развиваются осложнения;^{3,5,69} 34% имели по меньшей мере одно глазное осложнение при постановке диагноза, и 86,3% — в течение трех лет.³ Осложнения возникают в результате поздней диагностики, хронической активности заболевания из-за недостаточного лечения и могут быть ятрогенными.

Катаракта является распространенным осложнением при увеите⁵ из-за внутриглазного воспаления и применения кортикостероидов. Лентовидная кератопатия чаще встречается при переднем и промежуточном увеитах³ и может приводить к потере зрения при вовлечении оптической зоны роговицы. Синехии являются распространенным осложнением переднего увеита.⁴ Они могут приводить к деформации зрачка, а при обширном поражении — к вторичной закрытоугольной глаукоме. При промежуточном увеите имеется наивысший риск развития КМО,^{3,70} который может значительно повлиять на зрение.⁴

Внутриглазное давление следует тщательно контролировать у всех пациентов с увеитом. Трабекулит, снижение дренажа водянистой влаги из-за воспалительного экссудата, обширные периферические передние синехии, бомбаж радужки в результате сращения зрачка и использование местных или регионарных стероидов могут вызывать острые тяжелые подъемы ВГД и вторичную глаукому. И, наоборот, глазная гипотензия при хроническом увеите может отражать выключение цилиарного тела и предвещает развитие фтизиса — отсроченного осложнения с плохим прогнозом.⁴

Факторы риска для плохого визуального исхода включают мужской пол, промежуточный увеит, задний инфекционный увеит, тяжелое течение заболевания или наличие осложнений при первичном обследовании.^{3,4,21,71}

ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДЕТСКОГО УВЕИТА

После исключения инфекционной этиологии и маскарадного синдрома к лечению увеита можно применить ступенчатый подход. Его целью является снижение риска угрожающих зрению осложнений хронического или рецидивирующего неконтролируемого воспаления глаза и достижение длительной бесстероидной ремиссии.

Наблюдение детей с увеитом

Детей с увеитом необходимо часто наблюдать до наступления ремиссии, после этого можно продолжить наблюдение с более длинными интервалами. Острота зрения, ВГД, степень воспаления переднего и заднего отрезков глаза, наличие и тяжесть осложнений должны быть задокументированы при каждом визите. Необходимо регулярно следить за развитием побочных эффектов у детей, принимающих иммуносупрессоры. Оптическая когерентная томография макулы может быть более чувствительна в выявлении отека, неявного клинически. Флюоресцентная ангиография полезна для обнаружения непроходимости капилляров и может подтвердить подозрение на васкулит.

Медикаментозное лечение

Кортикостероиды

Местные кортикостероиды — это первая линия в лечении воспаления переднего отрезка глаза. Поскольку они обычно недостаточно проникают в задний отрезок, системный прием стероидов или их регионарные (периокулярные или субтеноновые) инъекции являются предпочтительными для лечения промежуточного или заднего увеита. Внутриглазные стероиды следует использовать с осторожностью. Детям, нуждающимся в периокулярных или внутриглазных инъекциях стероидов, может потребоваться общая анестезия. Системное лечение стероидами может быть назначено перорально или внутривенно, когда требуется более мощное и быстрое действие.

Внутривенная пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона в течение 3 дней подряд является безопасным и эффективным средством борьбы с агрессивным, угрожающим потерей зрения увеитом. Последующий режим приема пероральных стероидов в снижающихся дозах устанавливается в зависимости от тяжести воспаления.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Когда уменьшение дозы кортикостероидов приводит к рецидиву воспаления, можно использовать системные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хотя некоторые считают, что их эффективность низкая. Кроме того, НПВП могут вызывать раздражение желудочно-кишечного тракта, нефротоксичность, кожную сыпь и реакции центральной нервной системы.

Иммуномодулирующая терапия

Поскольку большинству детей одних кортикостероидов недостаточно для достижения ремиссии, ключевым моментом является раннее начало иммуномодулирующей терапии. Иммуносупрессоры делятся на биологические и небιологические. Метотрексат (МТ) представляет собой иммуномодулирующую терапию первой линии при детском увеите из-за его прочно устоявшегося профиля безопасности и эффективности у детей.⁷² Метотрексат — это аналог фолиевой кислоты, который вводится подкожно один раз в неделю в течение как минимум 3 месяцев и сопровождается приемом фолиевой кислоты. Побочные эффекты включают язвы слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечные расстройства; чтобы облегчить эти симптомы и улучшить комплаенс, во время инъекций МТ можно использовать противорвотные средства. Наиболее частым системным осложнением является нарушение функции печени. Если уровни сывороточной аминотрансферазы в 2 раза превышают верхнюю границу нормы в 2

отдельных измерениях, дозу МТ можно уменьшить. Тем не менее, большинство детских ревматологов, нацеливаясь на другую дозу в терапевтическом диапазоне, предпочитают отменять МТ на 1–2 недели, пока функция печени не нормализуется. Другие побочные эффекты МТ включают подавление функции костного мозга и интерстициальный пневмонит, хотя они не были зарегистрированы у детей. Скрининговый анализ крови следует проводить ежемесячно в течение первых 3 месяцев лечения МТ, затем через каждые 3 месяца на протяжении всего курса.

Другие небиологические иммунодепрессанты включают азатиоприн, циклоспорин и микофенолата мофетил (ММФ). Микофенолата мофетил относится к тому же классу антиметаболитов, что и МТ. Он хорошо переносится и широко использовался до того, как лечение биологическими препаратами стало общепринятым. Однако, ММФ менее эффективен в лечении увеита и неэффективен в лечении артрита при ЮИА. Азатиоприн реже назначается у детей из-за желудочно-кишечных побочных эффектов.⁷³

Совсем недавно биологическая терапия была введена в варианты лечения и стала стандартом помощи при ряде воспалительных заболеваний, включая тяжелый анкилозирующий спондилит и болезнь Крона. Биологические препараты являются обычными моноклональными антителами, которые связывают и подавляют провоспалительные цитокины. Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО-α) инфликсимаб и адалимумаб показывают наибольшую эффективность в контроле воспаления глаз;^{74,75} 87% и 72% детей с аутоиммунным хроническим увеитом, резистентным к предыдущим болезнь-модифицирующим препаратам, ответили на адалимумаб и инфликсимаб, соответственно, с незначительной разницей между ними.⁷⁴ Адалимумаб имеет следующие преимущества: можно вводить дома подкожно раз в две недели, более стабильная концентрация в сыворотке крови, меньший риск анафилактической реакции и более благоприятный профиль безопасности. Адалимумаб в сочетании с МТ эффективен при ЮИА-ассоциированном увеите; по сравнению с плацебо значительно большей доле детей на адалимумабе удалось снизить дозу местных глюкокортикоидов или прекратить их применение.⁷⁶ Однако у них была более высокая частота побочных эффектов, таких как незначительные инфекции, респираторные и желудочно-кишечные расстройства. Инфликсимаб вводится внутривенно каждые 2–8 недель; в стабильных случаях частота может быть снижена до 12 недель.

При болезни, резистентной к ингибиторам ФНО-α, могут быть назначены альтернативные биологические агенты, такие как ритуксимаб,⁷⁷ внутривенные иммуноглобулины⁷⁸ или интерферон. Тем не менее в настоящее время имеются ограниченные данные об их использовании, поэтому польза должна быть сопоставлена с рисками потенциальных серьезных побочных эффектов, таких как повышенный риск оппортунистических инфекций, демиелинизирующих заболеваний и злокачественных новообразований.

Хирургическое вмешательство

Хирургия играет определенную роль в лечении осложнений. Факоемульсификация катаракты показана, если катаракта значительно ухудшает зрение или затушевывает вид глазного дна, что делает невозможным наблюдение за болезнями заднего отрезка. Родителей, чьи дети имеют постоянные структурные повреждения глаз или у которых не просматривается глазное дно, следует проконсультировать относительно сомнительного прогноза для зрения. Периферические передние синехии должны освобождаться перед задним синехиолизисом, также должны быть удалены любые имеющиеся мембраны. Внутриглазное воспаление должно быть неактивно по меньшей мере в течение 3 месяцев до операции,⁷⁹ а для оптимизации результатов хирургического вмешательства могут потребоваться энергичные курсы пред- и послеоперационного лечения местными и системными глюкокортикоидами. Интраокулярные линзы не должны имплантироваться детям младше 2 лет, а также в течение первых 3 месяцев ремиссии, поскольку имплантация линзы может спровоцировать дальнейшее воспаление.

Дети с глаукомой, невосприимчивые к медикаментозной терапии, могут извлечь выгоду из хирургических вмешательств, таких как гониотомия, имплантация глаукомного дренажного

устройства или трабекулэктомия.^{80,81} Однако трабекулэктомия часто становится неэффективной в течение первых нескольких лет из-за тенденции к рубцеванию, даже при использовании таких антиметаболитов, как 5-фторурацил или митомин-С. В настоящее время наиболее перспективным вариантом является имплантация глаукомной дренажной трубки, которая обеспечивает длительный, достаточный и надежный контроль ВГД при детской вторичной глаукоме. Следует избегать диодной циклофотокоагуляции, поскольку она неминуемо приводит к вспышке увеита.

Лентовидную кератопатию, захватывающую оптическую зону, можно лечить эксимерлазерной кератэктомией, которую можно повторять при рецидиве.

Особые соображения в отношении детей

Следует рассмотреть еще несколько вопросов, касающихся детского увеита. Снижение остроты зрения при одностороннем увеите у маленького ребенка, будь то из-за неконтролируемого воспаления или его осложнений, может привести к амблиопии и пожизненной инвалидности, препятствовать обучению и снижать школьную успеваемость. Поэтому раннее и интенсивное лечение глазного воспаления важно, особенно у детей амблиогенного возраста (младше 7–8 лет). Амблиопию следует лечить окклюзионной терапией. Как только болезнь успокоится, ребенку нужно определить максимальную корригированную остроту зрения и подобрать оптимальную коррекцию.

Соблюдение лечения может быть особенно сложным у детей, которые зачастую зависимы от опекунов, отвечающих за регулярное применение местных лекарств и сопровождение детей на повторные визиты. Контроль частоты использования глазных капель может быть затруднен не только у детей младшего возраста, но и у тех детей, которые сами умеют пользоваться каплями, а в школе могут не выполнять назначения. Это может привести к недостаточному контролю заболевания и к большей длительности воспаления с развитием осложнений.

Использование местных и периокулярных кортикостероидов связано с более высоким риском развития глазных осложнений у детей;⁸² у детей повышенное ВГД и стероид-индуцированная глаукома развиваются гораздо быстрее, эти состояния могут быть невосприимчивы к лечению и сохраняться даже после прекращения применения местных стероидов.

У детей, как и у взрослых, системные стероиды следует использовать только для краткосрочного лечения из-за значительных системных побочных эффектов, включая эндокринные (увеличение веса, подавление надпочечников, гипертония, гипергликемия), желудочно-кишечные (язвенная болезнь, кандидоз) и дерматологические (гирсутизм, стрии, хрупкость кожи и плохое заживление ран) изменения, наряду с психозом и преждевременным остеопорозом. Кроме того, длительное использование кортикостероидов у детей может также вызвать замедление роста из-за преждевременного закрытия эпифизарных пластинок.⁸³ Кортикостероиды также могут вызывать у детей тяжелые глазные побочные эффекты, такие как катаракта, глаукома и даже ретинальные и хориоидальные эмболии.

Мультидисциплинарный подход

Комплексное ведение ребенка с увеитом требует специальных знаний многопрофильной команды. Офтальмолог должен сотрудничать с детским ревматологом, чтобы убедиться, что ребенок тщательно обследуется на основное системное заболевание и получает соответствующие болезнь-модифицирующие препараты. Медсестра, специализирующаяся на детских увеитах, играет важную роль в обучении пациентов и членов их семей навыку подкожного введения лекарственных препаратов. Фармацевт должен убедиться, что иммуномодулирующая терапия назначена только в том случае, если лабораторные показатели находятся в пределах нормы. Также детям должен быть доступен специалист по детским контактным линзам для облегчения их послеоперационной реабилитации при афакии. Поскольку детский увеит может быть хроническим

угрожающим зрению заболеванием, специальная команда детских психологов поможет поддержать пострадавших детей и их семьи в борьбе с заболеванием, повысить приверженность к лечению и повторным визитам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

И в заключение, детский увеит создает множество диагностических и терапевтических проблем. Клинические проявления одного и того же заболевания у детей могут отличаться от проявлений у взрослых. Раннее выявление и диагностика наряду со своевременным и энергичным лечением до достижения ремиссии имеют первостепенное значение для снижения риска инвалидизирующих глазных осложнений. Маленькие дети с односторонним увеитом подвергаются особому риску амблиопии, которую следует энергично лечить. Дети должны регулярно наблюдаться для контроля за активностью болезни, коррекции лечения и выявления побочных эффектов лекарственных препаратов. Мультидисциплинарная команда необходима для комплексного ведения детей с увеитом, чтобы помочь им и их семьям справиться с болезнью и ее лечением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Edelsten C, Reddy MA, Stanford M, et al. Visual loss associated with pediatric uveitis in English primary and referral centers. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:676–680.
2. Keino H, Watanabe T, Taki W, et al. Clinical features of uveitis in children and adolescents at a tertiary referral centre in Tokyo. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101:406–410.
3. Rosenberg KD, Feuer WJ, Davis JL. Ocular complications of pediatric uveitis. *Ophthalmology*. 2004;111:2299–2306.
4. Smith JA, Mackensen F, Sen HN, et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology*. 2009;116:1544–1551.
5. Ferrara M, Eggenschwiler L, Stephenson A, et al. The challenge of pediatric uveitis: tertiary referral center experience in the United States. *Ocul Immunol Inflamm*. January 15, 2018. [Epub ahead of print].
6. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, et al. International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16: 1–2.
7. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, et al. 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;140:509–516.
8. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2011;6:259–269.
9. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, et al. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology*. 2005; 112:1287–1292.
10. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33:441–470.
11. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:647–657.
12. Hoeve M, Kalinina Ayuso V, Schalijs-Delfos NE, et al. The clinical course of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in childhood and puberty. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:852–856.
13. Heiligenhaus A, Heinz C, Edelsten C, et al. Review for disease of the year: epidemiology of juvenile idiopathic arthritis and its associated uveitis: the probable risk factors. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21:180–191.
14. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, et al. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS*. 2008;12:539–545.
15. Davies K, Cleary G, Foster H, et al. BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2010;49:1406–1408.
16. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, et al. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:281–290.
17. Moradi A, Amin RM, Thorne JE. The role of gender in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmol*. 2014;2014:461078.

18. Qian Y, Acharya NR. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:468–472.
19. Zannin ME, Buscain I, Vittadello F, et al. Timing of uveitis onset in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the main predictor of severe course uveitis. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:91–95.
20. Angeles-Han ST, Yeh S, Vogler LB. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Int J Clin Rheumatol*. 2013;8.
21. Edelsten C, Lee V, Bentley CR, et al. An evaluation of baseline risk factors predicting severity in juvenile idiopathic arthritis associated uveitis and other chronic anterior uveitis in early childhood. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86:51–56.
22. Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, et al. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:871–874.
23. Tang WM, Pulido JS, Eckels DD, et al. The association of HLA-DR15 and intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:70–75.
24. de Boer J, Berendschot TT, van der Does P, et al. Long-term follow-up of intermediate uveitis in children. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:616–621.
25. Guest S, Funkhouser E, Lightman S. Pars planitis: a comparison of childhood onset and adult onset disease. *Clin Exp Immunol*. 2001;29:81–84.
26. Kalinina Ayuso V, ten Cate HA, van den Does P, et al. Young age as a risk factor for complicated course and visual outcome in intermediate uveitis in children. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:646–651.
27. Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M, et al. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17:160–169.
28. Shetty AK, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: a rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008;6:16.
29. Giles CL. Uveitis in childhood—part III. Posterior. *Ann Ophthalmol*. 1989;21:23–28.
30. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Study Group, Thiébaud R, Leproust S, et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369:115–122.
31. Vasconcelos-Santos DV, Machado Azevedo DO, Campos WR, et al. UFMG Congenital Toxoplasmosis Brazilian Group. Congenital toxoplasmosis in southeastern Brazil: results of early ophthalmologic examination of a large cohort of neonates. *Ophthalmology*. 2009;116:2199–2205.e2191.
32. de Jong PT. Ocular toxoplasmosis; common and rare symptoms and signs. *Int Ophthalmol*. 1989;13:391–397.
33. Meenken C, Assies J, van Nieuwenhuizen O, et al. Long term ocular and neurological involvement in severe congenital toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:581–584.
34. Loewer-Sieger DH, Rothova A, Koppe JG, et al. Congenital toxoplasmosis: a prospective study based on 1821 pregnant women. In: Saari KM, ed. *Uveitis Update*. Amsterdam: Elsevier; 1984:203–207.
35. Tan HK, Schmidt D, Stanford M, et al. Risk of visual impairment in children with congenital toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:648–653.
36. Wilson M, Jones JL, McAuley JB. Toxoplasmosis. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007:2070–2081.
37. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2267–2271.
38. Rothova A, Bosch-Driessen LE, van Loon NH, et al. Azithromycin for ocular toxoplasmosis. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:1306–1308.
39. Silveira C, Belfort RJ, Muccioli C, et al. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:41–46.
40. Andreoli CM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46:111–122.

41. Wakabayashi T, Morimura Y, Miyamoto Y, et al. Changing patterns of intraocular inflammatory disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003;11: 277–286.
42. Belfort Junior R, Nishi M, Hayashi S, et al. Vogt-Koyanagi-Harada's disease in Brazil. *Jpn J Ophthalmol*. 1988;32:344–347.
43. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol*. 1995;39:265–292.
44. Tabbara KF, Chavis PS, Freeman WR. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children compared to adults. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:723–726.
45. Rathinam SR, Vijayalakshmi P, Namperumalsamy P, et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in children. *Ocul Immunol Inflamm*. 1998;6:155–161.
46. Abu El-Asrar AM, Al-Kharashi AS, Aldibhi H, et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease in children. *Eye (Lond)*. 2007;22:1124–1131.
47. Friedman AH, Deutsch-Sokol RH. Sugiura's sign. Perilimbal vitiligo in the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmology*. 1981;88:1159–1165.
48. Madigan WP, Raymond WR, Wroblewski KJ, et al. A review of pediatric uveitis: part I. Infectious causes and the masquerade syndromes. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45:140–149.
49. Vitale AT, Foster CS. Uveitis affecting infants and children: infectious causes. In: Hartnett ME, Trese M, Capone AJ, et al, eds. *Pediatric Retina*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005:249–289.
50. Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol*. 1994;117:663–667.
51. Clarkson JG, Blumenkranz MS, Culbertson WW, et al. Retinal detachment following the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology*. 1984;91: 1665–1668.
52. Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H, et al. The acute retinal necrosis syndrome. Part 2: histopathology and etiology. *Ophthalmology*. 1982;89:1317–1325.
53. Sternberg PJ, Han DP, Yeo JH, et al. Photocoagulation to prevent retinal detachment in acute retinal necrosis. *Ophthalmology*. 1988;95:1389–1393.
54. Bishop JO, Madsen EC. Retinoblastoma. Review of the current status. *Surv Ophthalmol*. 1975;19:342–366.
55. Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. 1998;132:505–508.
56. Balasubramanya R, Pushker N, Bajaj MS, et al. Atypical presentations of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2004;41:18–24.
57. Keino H, Watanabe K, Taki W, et al. Clinical features and visual outcomes of Japanese patients with scleritis. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1459–1463.
58. Bin Ismail MA, Lim RHF, Fang HM, et al. Ocular Autoimmune Systemic Inflammatory Infectious Study (OASIS)-report 4: analysis and outcome of scleritis in an East Asian population. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2017;7:6.
59. Cheung CM, Chee SP. Posterior scleritis in children: clinical features and treatment. *Ophthalmology*. 2012;119:59–65.
60. Wald KJ, Spaide R, Patalano VJ, et al. Posterior scleritis in children. *Am J Ophthalmol*. 1992;113:281–286.
61. Woon WH, Stanford MR, Graham EM. Severe idiopathic posterior scleritis in children. *Eye (Lond)*. 1995;9:570–574.
62. Majumder PD, Ali S, George A, et al. Clinical profile of scleritis in children. *Ocul Immunol Inflamm*. January 25, 2018. [Epub ahead of print].
63. Calthorpe CM, Watson PG, McCartney AC. Posterior scleritis: a clinical and histological survey. *Eye (Lond)*. 1988;2:267–277.
64. McCluskey P, Watson PG, Lightman S, et al. Posterior scleritis: clinical features, systemic associations and outcome in a large series of patients. *Ophthalmology*. 1999;106:2380–2386.
65. Naseri A, Good WV, Cunningham ETJ. Herpes zoster virus sclerokeratitis and anterior uveitis in a child following varicella vaccination. *Am J Ophthalmol*. 2003;133:415–417.

66. Gungor SG, Arituk N, Beden U, et al. Necrotizing scleritis due to varicella zoster infection: a case report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14:317–319.
67. Bathula BP, Pappu S, Epari SR, et al. Tubercular nodular episcleritis. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2012;54:135–136.
68. Sharma R, Marasini S, Nepal BP. Tubercular scleritis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2010;8:352–356.
69. Khairallah M, Attia S, Zaouali S, et al. Pattern of childhood-onset uveitis in a referral center in Tunisia, North Africa. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14: 225–231.
70. Majumder PD, Biswas J. Pediatric uveitis: an update. *Oman J Ophthalmol.* 2013;6:140–150.
71. Holland GN, Denove CS, Yu F. Chronic anterior uveitis in children: clinical characteristics and complications. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:667–678. e665.
72. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology.* 2013;52:825–831.
73. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, et al. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol.* 2011; 95:209–213.
74. Simonini G, Druce K, Cimaz R, et al. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1073–1084.
75. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014;121:785–596.
76. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus methotrexate for uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376:1637–1646.
77. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology.* 2011;50:1390–1394.
78. Rosenbaum JT, George RK, Gordon C. The treatment of refractory uveitis with intravenous immunoglobulin. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:545–549.
79. Quiñones K, Cervantes-Castañeda RA, Hynes AY, et al. Outcomes of cataract surgery in children with chronic uveitis. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:725–731.
80. Kafkala C, Hynes A, Choi J, et al. Ahmed valve implantation for uncontrolled paediatric uveitic glaucoma. *J AAPOS.* 2005;9:336–340.
81. Bohnsack BL, Freedman SF. Surgical outcomes in childhood uveitic glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:134–142.
82. Simonini G, Cantarini L, Bresci C, et al. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. *Autoimmune Rev.* 2010;9:674–683.
83. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33:289–294.
84. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11:478–483.