

HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии

Демина А.Б., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза, которое возникает, как правило, у лиц молодого возраста и может сопровождаться развитием серьезных осложнений, приводящих к инвалидности. В обзоре проанализированы данные отечественных и зарубежных исследований, касающиеся патогенеза HLA-B27-ассоциированного увеита, возникающего при различных заболеваниях из группы серонегативных спондилоартритов (SpA), а также обсуждаются современные терапевтические подходы при данном заболевании.

С конца XX в. отмечается бурный прогресс в изучении патогенеза HLA-B27-ассоциированного увеита и выявлении генетических факторов, предрасполагающих к возникновению этой патологии. Продолжается изучение HLA-B27-антигена и его аллелей. Среди медиаторов воспаления наиболее исследованным является фактор некроза опухоли α (ФНО α), повышение уровня которого при ревматических заболеваниях в крови, синовиальной жидкости и жидких средах глаза доказано во многих работах как зарубежных, так и отечественных ученых. В связи с ключевой ролью данного цитокина в развитии воспаления в последние десятилетия созданы и успешно применяются препараты, подавляющие активность ФНО α , что приводит к частичной, а иногда и стойкой ремиссии.

Ключевые слова: HLA-B27-ассоциированный увеит; спондилоартрит; ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Контакты: Анастасия Борисовна Демина; deminaab@yandex.ru

Для ссылки: Демина АБ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. HLA-B27-ассоциированный увеит: от патогенеза к терапии. Современная ревматология. 2015;9(4):98-105.

HLA-B27-associated uveitis: From pathogenesis to therapy

Demina A.B., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Uveitis is the inflammation of the uvea, which generally occurs in young people and may be accompanied by serious complications leading to disability. The review analyzes the data of Russian and foreign investigations on the pathogenesis of HLA-B27-associated uveitis occurring in different diseases from a group of seronegative spondyloarthritides (SpA) and also discusses current therapeutic approaches in this disease.

Since the late 20th century, there has been rapid progress in studying the pathogenesis of HLA-B27-associated uveitis and in identifying the genetic factors predisposing to this pathology. Investigations of HLA-B27 antigen and its alleles are being continued. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), the higher levels of which in blood, synovial fluid, and ocular fluid in rheumatic diseases has been proven in many works of both foreign and Russian scientists, is most studied among the inflammatory mediators. Due to the key role of this cytokine in the development of inflammation, drugs inhibiting TNF- α activity have been designed and successfully used in the past decade, which results in partial and occasionally stable remission.

Keywords: HLA-27-associated uveitis; spondyloarthritis; tumor necrosis factor- α inhibitors.

Contact: Anastasia Borisovna Demina; deminaab@yandex.ru

For reference: Demina AB, Dubinina TV, Erdes ShF. HLA-B27-associated uveitis: From pathogenesis to therapy. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2015;9(4):98-105.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-98-105>

Патогенез

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза, часто возникает у лиц молодого возраста и сопровождается развитием серьезных осложнений, которые могут приводить к длительной, а иногда и стойкой потере трудоспособности [1–3]. И хотя увеит известен очень давно, механизмы развития воспалительного процесса в глазу до конца не изучены. Этиологические факторы, приводящие к развитию увеита, могут быть различными. Экзогенный увеит возникает при проникновении инфекции со стороны поврежденной роговицы, склеры, глазницы. Причиной эндогенного увеита может быть гематогенный перенос инфекции или аутоиммунные механизмы. Увеит может быть идиопатическим, т. е.

протекать как самостоятельный процесс, или развиваться в рамках системных заболеваний. Иногда увеит оказывается первым проявлением указанных болезней и, соответственно, может иметь ключевое значение для диагностики [3].

В данном обзоре рассматриваются особенности патогенеза и терапии увеита, сочетающегося с заболеваниями из группы спондилоартритов (SpA). В эту группу входят анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит (РеА), артриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), недифференцированный спондилоартрит (НСпА). Для заболеваний этой группы характерно развитие острого переднего увеита со склонностью к частому рецидивированию.

По данным разных авторов, частота развития увеита в группе СпА в целом составляет примерно 20–60%. При АС он встречается в 20–40% случаев [4, 5]. При этом вероятность развития АС у больных увеитом составляет 15%. Она увеличивается до 30–50% у пациентов с острым передним увеитом и достигает 85–90%, если последний сочетается с наличием HLA-B27. Частота увеита составляет при ПсА 25,1%, при ВЗК 36,9%, при РеА 25,6% и при НСпА 13,2% [5, 6].

Патогенез СпА недостаточно изучен. Одним из основных факторов риска считается генетическая предрасположенность. Впервые связь между наличием HLA-B27, развитием СпА и острым увеитом описана в 70-х годах прошлого столетия [7–10].

А.Н. Rahi [11] обобщил данные литературы, описал различные патологические изменения глаз, ассоциированные с наличием HLA-B27, и предположил возможные механизмы их развития. В последующие десятилетия проводилось множество исследований, посвященных данной проблеме. В результате были сформированы две основные гипотезы о возможной роли HLA-B27 в развитии заболевания. Согласно первой, белок, кодируемый HLA-B27, имеет участки, сходные с эпитопами некоторых энтеробактерий (в частности *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Yersinia*), а также *Chlamidia trachomatis*. Считается, что при взаимодействии этих сходных участков с клеточными структурами в организме человека может возникать аутоиммунная реакция с появлением антител и цитотоксических CD4+Т-лимфоцитов к собственным тканям (феномен молекулярной мимикрии) [12–17].

Вторая гипотеза основана на предположении о дефекте сборки тяжелой цепи белковой молекулы HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме клеток. Накопление в клетке конформационно измененных молекул этого белка приводит к внутриклеточному «стрессу» с избыточным синтезом провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, 8 и 17, интерферон (ИФН), фактор некроза опухоли α (ФНО α).

Однако эти гипотезы не позволяют объяснить, почему у части пациентов заболевание возникает при отсутствии HLA-B27 и не развивается при его наличии. Существует предположение, что развитие заболевания может объясняться существованием различных аллелей антигена В27. На сегодняшний день зарегистрировано около 100 подтипов HLA-B27, и их число быстро растет. Большинство из них отличаются друг от друга лишь несколькими аминокислотами, но считается, что этих отличий достаточно для изменения свойств молекулы пептида [12, 18, 19]. При исследовании различных популяционных групп было показано, что не все аллели ассоциированы с развитием заболевания, а наличие ряда из них может оказывать даже некоторый «протективный» эффект [19–24]. Как уже отмечалось, острый передний увеит развивается не у всех пациентов, страдающих СпА. Предрасположенность к возникновению увеита может объясняться также наличием того или иного аллеля у конкретного пациента. Так, китайскими учеными проведено исследование большой группы пациентов и показано, что у больных с дактилитом и увеитом чаще встречается субтип HLA-B*2705, чем HLA-B*2704 [25]. Более частая ассоциация HLA-B*2705 с развитием увеита у пациентов с АС была подтверждена и индийскими исследователями [26]. Поэтому в настоящее время одним из важнейших направлений исследований остается изучение HLA-B27, его

субтипов, их структуры, функции и роли в патогенезе HLA-B27-ассоциированных заболеваний.

Активно изучается и ассоциация HLA-B27 с другими антигенами I и II класса. Некоторые авторы предполагают, что при отсутствии HLA-B27 развитие заболевания может быть связано с так называемыми перекрестно реагирующими генами. Так, группой исследователей под руководством Л.И. Беневоленской в 1992 г. было показано, что у больных СпА развитие увеита ассоциируется с наличием не только HLA-B27, но и HLA-A2. Аналогичные результаты были получены Е.А. Дроздовой [27]. По данным П.М. Сапроненкова и В.П. Тюрина [28], при болезни Рейтера наличие В7 характерно для быстропрогрессирующего течения и возникновения иридоциклита. Ю.Н. Ковалёв [29] отмечает, что при болезни Рейтера сочетание HLA-B27 с HLA-B17 приводит к более частому развитию увеита. I.S.M. Monowarul и соавт. [30], F.M. Pimentel-Santos и соавт. [31] из дополнительных факторов риска развития острого увеита при АС отмечали сочетание антигенов HLA-DR8 и HLA-B27, обнаруженное у 65% пациентов с увеитом и лишь у 4,5% без увеита.

В 2006 г. Е.А. Дроздовой [27] впервые были получены данные о более низкой встречаемости антигенов A10, B5, B10 и B13 при увеите. Результаты исследования были расценены автором как свидетельство возможного «протективного» значения этих антигенов либо перераспределения аллелей В-локуса в сторону увеличения частоты обнаружения В27 у данной категории больных.

Безусловно, все приведенные данные требуют дальнейшего изучения, в связи с чем интерес к генетическим исследованиям в этом направлении остается достаточно высоким как в России, так и в мире.

В основе воспаления, развивающегося при различных ревматических заболеваниях, лежит сложный процесс, регуляция которого осуществляется большим числом медиаторов. Среди них важное место занимают цитокины – низкомолекулярные белки, обеспечивающие межклеточное взаимодействие. В настоящее время идентифицировано большое число различных цитокинов: колониестимулирующие факторы, факторы роста, ИЛ, хемокины, ФНО α и ИФН [32, 33]. Основная роль в развитии иммунного воспаления сегодня отводится Т-лимфоцитам, а именно CD4+Т-хелперным (Th) клеткам. Эти клетки имеют фундаментальное значение в регуляции антиген-специфического иммунного ответа. Иммунное воспаление начинается с активации «наивных» CD4+Th-клеток антигеном. Пептидный антиген, представленный на поверхности антиген-презентирующих клеток (дендритные клетки, В-клетки, макрофаги) в комплексе с молекулами HLA I класса, распознается посредством Т-клеточного рецептора. Для полной активации «наивных» Т-клеток требуется не только распознавание антигена, но и взаимодействие между костимуляторными лигандами, экспрессируемыми на антиген-презентирующих клетках, и соответствующими рецепторами, расположенными на поверхности Т-лимфоцитов, что значительно повышает активацию, пролиферацию и выживаемость Т-клеток и увеличивает продукцию ими цитокинов. В настоящее время выделяют несколько субпопуляций CD4+Th-клеток человека, которые различаются в зависимости от профиля продуцируемых ими цитокинов. Считается, что при активации специфическим антигеном «наивные» CD4+Th-клетки пролиферируют и дифференцируются в

иммунные (эффекторные) Th1-, Th2-, Th17-лимфоциты. Th1-клетки ответственны за клеточный иммунитет и участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, Th2-клетки поддерживают гуморальный иммунитет и развитие аллергических реакций, в то время как Th17-клетки обладают наиболее выраженным провоспалительным потенциалом и опосредуют многие аутоиммунные нарушения. Важной особенностью активации CD4+T-клеток является развитие иммунного ответа по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ12, 6, 17, ИФН γ , ФНО α ,) над противовоспалительными (ИЛ4, 5, 13). Центральное место в развитии патологического процесса при СпА отводится ИЛ1, 6 и ФНО α [32]. На сегодняшний день ключевым медиатором иммуновоспалительного процесса при многих ревматических заболеваниях считается ФНО α [12, 32, 34]. ФНО α синтезируется различными клетками: моноцитами и макрофагами, а также нейтрофилами, тучными клетками, эозинофилами, клетками пигментного эпителия сетчатки, глиальными, мюллеровскими клетками. Стимулируют продукцию ФНО α различные цитотоксические агенты, ультрафиолетовое и рентгеновское излучение, а также другие цитокины. Считается, что стимулированные клетки высвобождают хемокины, которые в свою очередь активируют факторы транскрипции в ядре, приводя к экспрессии трансмембранной формы молекулы ФНО α . Эта молекула связывается с рецептором ФНО α , инициируя каскад секреции эффекторных молекул, таких как молекулы адгезии, факторы роста и пролиферации, металлопротеиназы, иммуноглобулины. ФНО α является одним из наиболее значимых индукторов воспалительного процесса, играет ключевую роль в регуляции врожденного иммунитета, а также Th1-иммунного ответа против внутриклеточных бактерий и некоторых вирусных инфекций. У больных с различными формами артрита в синовиальной ткани, синовиальной жидкости и сыворотке крови отмечается увеличение концентрации ФНО α и растворимых рецепторов ФНО α , что приводит к повышенному образованию ИЛ1, 2, 6, 8, ИФН γ , хемокинов, оксида азота и коррелирует с клиническими признаками активности воспалительного процесса [32, 35, 36].

Важную роль в развитии воспаления играет также ИЛ6. Этот цитокин продуцируется различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая T- и B-лимфоциты, моноциты, фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки и др. Индукторами синтеза ИЛ6 являются ИЛ1 и 2, ФНО α , ИФН и колониестимулирующие факторы. ИЛ6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток [32]. ИЛ6 стимулирует острофазовый воспалительный ответ, который связан с увеличением экспрессии гена ИЛ6 в печени и проявляется в повышении уровня белков острой фазы воспаления (СРБ, фибриноген, сывороточный амилоидный белок А — SAA). ИЛ6 индуцирует выработку печеночного гепсидина, который, связываясь с ферропортином, ингибирует высвобождение железа макрофагами и, уменьшая абсорбцию железа из двенадцатиперстной кишки, приводит к анемии хронического заболевания. Под влиянием ИЛ6 повышается выработка лептина — гормона, способствующего формированию анорексии. Возникновение лихорадки и утренней скованности также связано с суточным ритмом секреции данного цитокина, максимум которого приходится на ранние утренние часы [32, 37]. ИЛ6 оказывает влияние и

на патогенетические механизмы развития синовита, энтезита и увеита у больных СпА [38], что подтверждается появившимися в последнее время публикациями об эффективности применения тоцилизумаба — ТЦЗ (рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ6 из подкласса IgG1) у больных СпА [39–41].

Немаловажная роль в развитии воспалительного процесса отводится ИЛ2 — фактору пролиферации и созревания T-лимфоцитов, который играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета. Вырабатывается ИЛ2 активированными CD4+ T-лимфоцитами, трансформированными T- и B-клетками, лимфоцитарными активированными киллерами и естественными киллерами. Биологическая функция ИЛ2 заключается в стимуляции пролиферации T-лимфоцитов, индукции синтеза ими ИФН γ . ИЛ2 действует на T- и B-лимфоциты, связываясь с рецептором к ИЛ2. Во многих исследованиях отмечался высокий уровень таких рецепторов в крови пациентов, страдающих различными ревматическими заболеваниями, в том числе СпА в сочетании с увеитом [19].

В последние годы широко обсуждается вопрос о роли Th17-клеток в развитии воспалительного процесса в различных тканях при СпА, в том числе в сосудистой оболочке глаза [42–44]. В начале роль этих клеток была доказана в развитии коллаген-индуцированного артрита и других экспериментальных аутоиммунных заболеваний [45, 46]. Th17-лимфоциты дифференцируются из «наивных» CD4+Th-клеток под действием трансформирующего фактора роста (ТФР) β 1, ИЛ6 и 23 и отличаются селективной продукцией ИЛ17. А ИЛ17 в свою очередь индуцирует синтез провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ6. В дальнейших исследованиях было показано, что концентрация ИЛ17 повышена у больных СпА, позитивных по HLA-B27, как в крови, так и в синовиальной жидкости [47, 48].

Существенную роль в развитии воспалительного процесса в глазу может играть нарушение проницаемости гематофтальмического барьера [27, 49]. Особенности иммунного ответа могут быть обусловлены и анатомическим строением сосудистой оболочки, которая выполняет роль своеобразного лимфатического узла. По некоторым данным [27, 50, 51], она, как и радужка, содержит большое количество макрофагов, дендритных, тучных клеток и T-лимфоцитов, что при определенных условиях может способствовать развитию выраженного иммунного воспаления.

Важная роль ФНО α в развитии увеита вначале была доказана в экспериментальных исследованиях. ФНО α выявляется в ранней фазе эндотоксин-индуцированного увеита и активно участвует в патогенезе экспериментального аутоиммунного увеита у мышей и крыс [52–54]. Увеличение концентрации ФНО α у пациентов с острым увеитом было выявлено как в сыворотке крови, так и во внутриглазной жидкости, причем степень его концентрации коррелировала с риском рецидивирования увеита [27, 38, 53, 55, 56].

У больных увеитом обнаружено повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ1 и близкий к нему по своим биологическим свойствам ИЛ6, при этом содержание ИЛ6 в глазных средах превышает его уровень в сыворотке крови [38]. При HLA-B27-ассоциированном увеите содержание ИЛ17 увеличено не только в крови, но и в глазной жидкости [57].

В настоящее время обсуждается роль в развитии острого увеита и других медиаторов воспаления: остеопонтина, молекул адгезии, хемокинов, «стрессорных» белков, Трег-клеток. Однако эти данные получены пока только в эксперименте и требуют дальнейшего изучения [12, 19, 42, 58].

Таким образом, генетическая детерминированность, вызывающая при определенных условиях дисбаланс в системе цитокинов, заключающийся в преобладании синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, и вовлечение других, пока недостаточно изученных факторов, приводят к развитию воспаления и повреждению тканей глаза, деструкции сосудистой стенки с развитием фибриноидного некроза, нарушением целостности сосудов микроциркуляторного русла и реологическим изменениям.

Терапия

В связи со сложностью патогенетических процессов, вызывающих воспаление сосудистой оболочки глаза, пациентам с увеитом необходимо комплексное лечение, направленное на подавление воспалительных реакций и коррекцию повреждений, возникающих в тканях глаза. Пациенты с увеитом любого генеза должны наблюдаться офтальмологом, который проводит локальную терапию данного заболевания. В связи с этим большинство схем терапии увеита разработано офтальмологами. Однако, когда увеит является одним из проявлений ревматического заболевания, задача подобрать системную терапию стоит перед ревматологом, при этом важно учитывать выраженность и частоту обострений увеита. Таким образом, проблема терапии увеита, ассоциированного с ревматической патологией, находится на стыке двух специальностей и продолжает быть актуальной как для офтальмологов, так и для ревматологов.

Терапия увеита может быть подразделена на симптоматическую и патогенетическую. Симптоматическое лечение включает препараты, способствующие расширению зрачка (*мидриатики*). Своевременное назначение мидриатиков особенно важно при остром переднем увеите, так как предотвращает образование передних и задних синехий, уменьшает проницаемость сосудов радужки и цилиарного тела, образование вторичной катаракты. Основным мидриатиком, применяемым при лечении увеита, является 1% раствор атропина сульфата. Вследствие выраженного полнокровия радужки при переднем увеите нередко не удается достичь максимального расширения зрачка, поэтому атропин часто назначают в сочетании с 0,1% раствором адреналина, который вызывает сужение сосудов и возбуждение дилатора зрачка [59, 60].

При назначении патогенетической терапии увеита в офтальмологии используется поэтапный подход [61]. На первом этапе назначают *глюкокортикоиды* (ГК). Впервые ГК для лечения воспаления глаз применил американский офтальмолог D.M. Gordon в 1964 г., но и сегодня эти препараты остаются основой лечения неинфекционного увеита [62, 63]. Результатом взаимодействия ГК с цитоплазматическими рецепторами клетки-мишени являются угнетение экспрессии антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости, клеточных молекул адгезии, «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6 и 1), рецепторов эндотелина, ингибция представления (презентирования) антигенов макрофагами Т-лимфоцитам, снижение синтеза ИЛ2, ИФН γ [35]. Полагают также, что в зависимости от дозы эф-

фекты ГК могут реализовываться на разных уровнях. В соответствии с тяжестью течения и формой увеита ГК могут вводиться локально в виде инстилляций и периокулярных инъекций или системно [27, 63].

Анализируя многолетний опыт применения ГК, большинство исследователей пришли к выводу, что при местном использовании противовоспалительные свойства ГК заметно доминируют над потенциальным иммуносупрессивным эффектом. ГК, предназначенные для локального применения, обычно используются в лечении воспалительных процессов, ограниченных передним отрезком увеаретинального тракта, т. е. острого переднего увеита, типичного для АС и других СпА. При назначении этих препаратов в начале заболевания воспаление во многих случаях удается полностью купировать [62, 63]. При системном использовании ГК иммуносупрессивный эффект явно преобладает над противовоспалительным. Прямыми показаниями к системному применению ГК служат задний увеит, который нечасто, но встречается при СпА, хотя при одностороннем поражении иногда оказывается достаточно пара- или ретробульбарных инъекций ГК. Двустороннее, угрожающее зрению поражение задних отделов глаза является показанием для системной терапии ГК. Назначают преднизолон внутрь по 1 мг/кг в течение 1 мес с последующим снижением дозы [60, 63]. Внедрение в практику пролонгированных форм ГК, в частности бетаметазона, позволило уменьшить частоту внутриглазных инъекций и улучшить контроль за активностью заболевания, поскольку терапевтическое действия данной формы ГК продолжается до 30–35 дней [64]. В настоящее время перспективным направлением считается методика введения в стекловидное тело суспензии ГК или рассасывающихся склеральных имплантатов, содержащих ГК, что обеспечивает усиление местного действия препарата и исключает побочные системные эффекты. Продолжительность эффекта после введения препарата в стекловидное тело может составлять, по данным разных авторов, от 5 до 19 мес. Однако достаточно высок (около 52%) риск повышения внутриглазного давления, которое может продолжаться от 6 нед до 6 мес и обычно купируется медикаментозно [65, 66].

С 80-х годов XX в. в офтальмологии используется пульс-терапия с 3-кратным внутривенным капельным введением 500–1000 мг метилпреднизолона и последующим переходом на поддерживающий прием ГК. Этот метод применяется в основном для лечения задних генерализованных форм увеита [62, 67].

При лечении увеита также местно в виде инстилляций могут быть использованы *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП). Эффективность НПВП, по некоторым данным, сравнима с таковой инстилляций ГК [68]. Другие авторы считают, что системное применение НПВП в лечение острого увеита малоэффективно, но может использоваться для предотвращения рецидивов, особенно при НЛА-B27-ассоциированных формах [69].

Препаратами второго ряда для лечения тяжелых форм увеита в офтальмологической практике считаются цитостатические агенты. Эти препараты могут применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с низкими дозами ГК [63, 70, 71].

Циклоспорин А (ЦСА) применяется в офтальмологии в дозе 3–5 мг/кг. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении тяжелого заднего увеита и панувеита, часто реци-

диверсифицирующего переднего увеита [71, 72]. Механизм действия препарата заключается в супрессорном влиянии на раннюю и предраннюю стадии активации Т-клеток. В комплексе с соответствующими рецепторами он подавляет активность кальцийнейрина, следствием чего является резкое падение уровня секреции ИЛ2, играющего важную роль в патогенезе эндогенного увеита [72]. Однако, по мнению некоторых авторов, доза ЦСА, необходимая для эффективного подавления эндогенного увеита, слишком токсична. Среди побочных эффектов наиболее неблагоприятными являются нарушение функции печени и почек, повышение артериального давления [63]. Также описаны гипертрихоз, гиперплазия слизистой оболочки полости рта, гингивит, желудочно-кишечные расстройства. Попытки использования более низких доз не приводили к желаемому результату. Поэтому ЦСА чаще всего используется в комбинации с преднизолоном. Однако даже при такой схеме лечения нередко возникают неблагоприятные реакции [72].

При неэффективности ГК и ЦСА используются цитостатические препараты третьей линии: метотрексат – МТ (7,5–25 мг/нед) [73], азатиоприн (1–3 мг/кг/сут) [74], циклофосфан (200 мг/нед) [75], хлорамбуцил (0,1 мг/кг/сут), лефлуномид (20 мг/сут) [64]. Наиболее эффективным и безопасным считается МТ. Его эффективность при изолированном эндогенном увеите составляет 76,2%, при увеите, ассоциированном с системными заболеваниями, – 50% [73, 76]. По данным Е.А. Дроздовой [27], у 73,3% больных, получавших МТ (7,5–15 мг/нед), ремиссия часто рецидивирующего переднего увеита сохранялась в течение 3 лет, что достоверно больше, чем при назначении других противорецидивных препаратов.

Для лечения неинфекционного увеита с успехом применялись также азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфан, лефлуномид, микофенолата мофетил. Однако их эффективность в лечении HLA-B27-ассоциированного переднего увеита не изучена. Назначение этих препаратов наиболее обосновано при заднем увеите и пануевите [63, 74, 75].

При рецидивирующем течении переднего HLA-B 27-ассоциированного увеита (более 3 атак в год или 2 атаки за последние 3 мес) положительный эффект, по некоторым данным, оказывает сульфасалазин (СУЛЬФ). Так, в исследовании S. Munoz-Fernandez и соавт. [77], длительный прием СУЛЬФ способствовал достоверному уменьшению числа обострений увеита у пациентов с АС. Однако, по данным Е.А. Дроздовой [27], у больных, получавших в качестве базисной терапии только СУЛЬФ, за 3 года выявлено снижение остроты зрения.

Как было отмечено, подавляющее большинство используемых в настоящее время иммуносупрессивных препаратов являются токсичными. Так, дозы, которые обеспечивают стойкую ремиссию, вызывают многочисленные неблагоприятные реакции, а меньшие дозы не дают желаемого эффекта. В связи с этим исследования, направленные на разработку оптимальных схем терапии эндогенного увеита, продолжаются как в России, так и за рубежом.

В последнее время для лечения эндогенного увеита с успехом применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь ингибиторы ФНО α (и ФНО α), такие как инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА) [78, 79].

В последние годы было проведено несколько сравнительных исследований влияния этих препаратов на течение

рецидивирующего увеита у пациентов с АС. Одно из первых исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности ИНФ и ЭТЦ, проведено J. Braun и соавт. [80]. В этой работе показано, что применение как ИНФ, так и ЭТЦ значительно снизило число рецидивов увеита по сравнению с плацебо у больных АС. При этом ИНФ более значимо превосходил плацебо, чем ЭТЦ. Обострения увеита у пациентов, получавших ИНФ, возникали несколько реже, чем при назначении ЭТЦ (3,4 и 7,9 на 100 пациентов–лет соответственно), однако это различие было недостоверным ($p=0,08$). Авторы сделали вывод, что антицитокиновая терапия существенно снижает частоту обострений переднего увеита при АС, причем ИНФ в этом отношении превосходит ЭТЦ. S. Guignard и соавт. [81] также отмечали сокращение числа рецидивов острого увеита у больных СпА при назначении иФНО α . В это исследование было включено 46 пациентов со СпА и увеитом, 33 из них получали антитела к ФНО α : ИНФ ($n=25$) и АДА ($n=8$), а 13 – растворимые рецепторы ФНО α (ЭТЦ). В целом применение иФНО α снизило частоту рецидивов увеита с 51,8 до 21,4/100 пациентов–лет ($p=0,03$). Однако на фоне терапии ЭТЦ число обострений увеита оставалось неизменным. Оно значимо сократилось лишь после лечения антителами к ФНО α с 47,4 до 9,0/100 пациентов–лет при назначении ИНФ ($p=0,008$) и с 60,5 до 0/100 пациентов–лет при использовании АДА ($p=0,04$) [81]. Еще в одном открытом исследовании применение АДА обеспечило сокращение числа рецидивов увеита у 1250 больных АС с 15 до 7,4/100 пациентов–лет после 12 нед лечения ($p<0,001$) [82].

Похожие данные получены S. Hale и S. Lightman [83] у пациентов с передним и задним хроническим увеитом, при котором ИНФ оказался более эффективным, чем ЭТЦ. В то же время авторы подчеркивают, что оба препарата, несомненно, способны значительно улучшить состояние и прогноз у пациентов с увеитом.

В 2014 г. G. Levy-Clarke и соавт. [84] опубликовали результаты анализа около 400 публикаций, посвященных терапии увеита различными ГИБП. Авторы отмечают, что официальные рекомендации по применению этих препаратов при увеите, ассоциированном с ревматическими заболеваниями, пока не разработаны. Основной целью данного обзора явилось формирование предварительных рекомендаций для практикующих врачей. В настоящее время Американским управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) официально зарегистрированы пять иФНО α : ИНФ, АДА, ЭТЦ, голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП). ГЛМ и ЦЗП зарегистрированы недавно, пока не накоплен достаточный опыт их использования при увеите, что не позволяет сформулировать соответствующие рекомендации. Что касается ИНФ и АДА, то авторы настоятельно рекомендуют (strong recommendation) применять эти препараты у пациентов с хроническим HLA-B27-ассоциированным увеитом при неэффективности ГК (высокая степень доказательности). Кроме того, по усмотрению врача (discretionary recommendation) допускается их применение у отдельных пациентов с HLA-B27-ассоциированным увеитом, который сопровождается значительным ухудшением зрения или угрозой его полной потери, а также у пациентов с острым увеитом в сочетании с ГК. В большинстве представленных в обзоре исследований препараты вводили в стандартной дозе, рекомендуемой

О Б З О Р Ы

для лечения СпА: ИНФ по 5 мг/кг внутривенно капельно по схеме, АДА по 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Отдельные исследователи, например Y. El-Shabrawi и J. Hermann [85], назначали нескольким пациентам с острым активным увеитом ИНФ в дозе 10 мг/кг, что приводило к разрешению острого воспаления в среднем через 8 ± 12 дней. ЭТЦ в данных рекомендациях не рассматривается, поскольку, как упоминалось выше, при увеите он был менее эффективен, чем ИНФ и АДА [86].

Большинство авторов считают, что иФНОα имеют вполне удовлетворительную переносимость и сопоставимы по этому показателю с базисными противовоспалительными препаратами. Тем не менее неблагоприятные реакции, в том числе серьезные, особенно при лечении ИНФ, наблюдаются не так уж редко. Наиболее тяжелыми и распространенными являются инфузионные реакции и инфекции, в частности туберкулез [86]. Е.В. Suhler и соавт. [87] показали, что из 23 пациентов с увеитом, получивших 3 инфузии ИНФ по стандартной схеме, у 18 лечение оказалось эффективным, но неблагоприятные реакции той или иной степени тяжести выявлены у 21. На фоне применения ЭТЦ наблюдались случаи возникновения воспалительных заболеваний глаз de novo, в том числе увеита, склерита, миозита орбиты, в то время как другие проявления СпА находились вне обострения [88, 89].

За последние годы в клинической практике появились новые иФНОα и препараты, подавляющие синтез других медиаторов воспалительного процесса. В литературе уже есть сообщения об эффективности применения ГЛМ (полностью человеческие антитела к ФНОα), а также ТЦЗ (гу-

манизированные антитела к рецепторам ИЛ6) у пациентов с HLA-B27-ассоциированным увеитом [90, 91].

Хотя эффективность и перспективность использования иФНОα доказана многими исследованиями, существуют определенные сложности, ограничивающие внедрение этих препаратов в повседневную лечебную практику. Е. Esterberg и N.R. Acharya [92] провели опрос 45 специалистов, занимающихся лечением пациентов с увеитом не менее 10 лет. Оценивались частота применения различных иммуносупрессивных агентов, их сравнительная эффективность, безопасность и доступность для использования в широкой клинической практике. Наиболее часто на начальном этапе лечения переднего (85%), среднего (57%) и заднего увеита или панuveита (37%) использовался МТ; микофенолата мофетил оказался препаратом выбора для лечения среднего (35%) и заднего увеита или панuveита (42%); азатиоприн назначался редко в связи с его низкой эффективностью; ограничением для назначения ЦСА и циклофосфида была плохая переносимость, редкое назначение ГИБП авторы связывают с такими факторами, как цена, переносимость и сложности организационного характера при получении этих препаратов.

Таким образом, сегодня можно говорить о значительных успехах, достигнутых в изучении патогенеза, а также в терапии такого сложного заболевания, как HLA-B27-ассоциированный увеит. Однако, учитывая по-прежнему высокую частоту возникновения увеита при СпА, трудности подбора терапии и ведения таких пациентов в повседневной клинической практике, дальнейшее изучение данной проблемы остается актуальной задачей современной ревматологии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gran OT, Skomvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol.* 1997 Jul;36(7):766-71.
- Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001 Jul;80(4):263-70.
- Зайцева НС, Кашнелсон ЛА. Увеиты. Москва: Медицина; 1984. 318 с. [Zaitseva NS, Katsnel'son LA. *Uveity* [Uveitis]. Moscow: Meditsina; 1984. 318 p.]
- Edmunds L, Elsworth J, Calin A. New light on uveitis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1991 Jan;18(1):50-2.
- Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Nov;24(4):771-84, ix.
- Fernandez-Melon J, Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, et al. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):524-7.
- Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet.* 1973 Apr 28;1(7809):904-7.
- Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet.* 1973 Nov 3;302(7836):994-6.
- Ehlers N, Kissmeyer-Nielsen F, Kjerbye KE, Lamm LU. Letter: HL-A27 in acute and chronic uveitis. *Lancet.* 1974 Jan 19;1(7847):99.
- Woodrow JC, Mapstone R, Anderson J, Usher N. HL-A27 and anterior uveitis. *Tissue Antigens.* 1975 Sep;6(3):116-20.
- Rahi AH. HLA and eye disease. *Br J Ophthalmol.* 1979 May;63(5):283-92.
- Ревматология: национальное руководство. Насонов ЕЛ, редактор. Москва: Гэотар-Медиа; 2008. С. 333-4. [*Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National Guide]. Nasonov EL, editor. Moscow: Geotar-Media; 2008. P. 333-4.]
- Breban M, Hacquard-Bouder C, Falgarone G. Animal models of HLA-B27-associated diseases. *Curr Mol Med.* 2004 Feb;4(1):31-40.
- Breban M, Hammer RE, Richardson JA, Taurog JD. Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment. *J Exp Med.* 1993 Nov 1;178(5):1607-16.
- Breban M, Fernandez-Sueiro JL, Richardson JA, et al. T cells, but not thymic exposure to HLA-B27, are required for the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol.* 1996 Jan 15;156(2):794-803.
- Taurog JD, Maika S, Satumtira N, et al. Inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *Immunol Rev.* 1999 Jun;169:209-23.
- Hacquard-Bouder C, Falgarone G, Bosquet A, et al. Defective Costimulatory Function Is a Striking Feature of Antigen-Presenting Cells in an HLA-B27-Transgenic Rat Model of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2004 May;50(5):1624-35.
- Fabian H, Huser H, Loll B, et al. HLA-B27 Heavy Chains Distinguished by a Micropolymorphism Exhibit Differential Flexibility. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):978-87. doi: 10.1002/art.27316.
- Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, Gonzalez-Reyes C, et al. Ankylosing Spondylitis: From Cells to Genes. *Int J Inflam.* 2013;2013:501653. doi: 10.1155/2013/501653. Epub 2013 Jul 21.
- Nasution AR, Mardjuadi A, Kunmartini S. HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1997 Jun;24(6):1111-4.
- Lin J, Lu H, Feng C. Ankylosing spondylitis and heterogeneity of HLA-B27 in Chinese. *Chin Med J (Engl).* 1996 Apr;109(4):313-6.
- Kanga U, Mehra NK, Larrea CL, et al. Seronegative spondyloarthropathies and HLA-B27 subtypes: a study in Asian Indians. *Clin Rheumatol.* 1996 Jan;15 Suppl 1:13-8.
- Nasution AR, Mardjuadi A, Suryadhana NG, et al. Higher relative risk of

- spondyloarthropathies among B27 positive Indonesian Chinese than native Indonesians. *J Rheumatol*. 1993 Jun;20(6):988-90.
24. Van Gaalen FA. Does HLA-B*2706 protect against ankylosing spondylitis? A meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2012 Feb;15(1):8-12. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01676.x. Epub 2011 Oct 18.
25. Qi J, Li Q, Lin Z, et al. Higher risk of uveitis and dactylitis and older age of onset among ankylosing spondylitis patients with HLA-B*2705 than patients with HLA-B*2704 in the Chinese population. *Tissue Antigens*. 2013 Dec;82(6):380-6. doi: 10.1111/tan.12254.
26. Chavan H, Samant R, Deshpande A, Mankeshwar R. Correlation of HLA B27 subtypes with clinical features of ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2011 Oct;14(4):369-74. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01635.x. Epub 2011 Sep 19.
27. Дроздова ЕА. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение (диссертация на соискание доктора медицинских наук). Уральская государственная Академия Дополнительного Образования; 2006. [Drozdova EA. Uveitis in rheumatic diseases: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis and treatment (diss. doct. med. sci.). Ural'skaya gosudarstvennaya Akademiya Dopolnitel'nogo Obrazovaniya; 2006.]
28. Сапроненков ПМ, Тюрин ВП. Современные направления диагностики и лечения анкилозирующего спондилоартрита. Военно-медицинский журнал. 1990;(7):52-5. [Sapronenkov PM, Tyurin VP. Modern trends in diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis. *Voennomeditsinskii zhurnal*. 1990;(7):52-5. (In Russ.)].
29. Ковалёв ЮН. Прогнозирование течения болезни Рейтера с помощью антигенов гистосовместимости. Ревматология. 1989;(12):33-6. [Kovalev YuN. Prognosis of Reiter's disease by using antigens of histocompatibility. *Revmatologiya*. 1989;(12):33-6. (In Russ.)].
30. Monowarul Islam SM, Numaga J, Fujino Y, et al. HLA-DR8 and acute anterior uveitis in Ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995 Apr;38(4):547-50.
31. Pimentel-Santos FM, Matos M, Ligeiro D, et al. HLA alleles and HLA-B27 haplotypes associated with susceptibility and severity of ankylosing spondylitis in a Portuguese population. *Tissue Antigens*. 2013 Dec;82(6):374-9. doi: 10.1111/tan.12238.
32. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenie revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p.]
33. Ярилин АА. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. Иммунология. 1997;(5):7-13. [Yarilin AA. The system of cytokines and principles of its functioning in norm and pathology. *Immunologiya*. 1997;(5):7-13. (In Russ.)].
34. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина НП. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 49 с. [Nasonov EL, Baranov AA, Shilkina NP. *Vaskulity i vaskulopatii* [Vasculitis and vasculopathy]. Yaroslavl: Verkhnyaya Volga; 1999. 49 p.]
35. Насонова ВА, Насонов ЕЛ, редакторы. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Москва: Литтерра; 2003. 800 с. [Nasonova VA, Nasonov EL, editors. *Ratsional'naya farmakoterapiya revmaticheskikh zabolevanii* [Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases]. Moscow: Litterra; 2003. 800 p.]
36. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003 Jun-Aug;14(3-4):185-91.
37. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S233-42. Epub 2002 May 9.
38. Santos Lacombe M, Marcos MartTn C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum interleukin-6 in patients with uveitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2001 Jun;76(6):345-50.
39. Tanaka T, Kuwahara Y, Shima Y, et al. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15;61(12):1762-4. doi: 10.1002/art.24899.
40. Brulhart L, Nissen MJ, Chevallier P, et al. Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine*. 2010 Dec;77(6):625-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.08.004. Epub 2010 Sep 20.
41. Cohen JD, Ferreira R, Jorgensen C. Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1527. doi: 10.3899/jrheum.110265.
42. ZouW, Wu Z, Xiang X, et al. The expression and significance of T helper cell subsets and regulatory T cells CD4 (+)CD 25 (+) in peripheral blood of patients with human leukocyte antigen B27-positive acute anterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Apr;252(4):665-72. doi: 10.1007/s00417-014-2567-9. Epub 2014 Jan 31.
43. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Oct;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794.
44. Yermenko N, Baeten D. IL-17 in spondyloarthritis: is the T-party over? *Arthritis Res Ther*. 2011 Jun 24;13(3):115. doi: 10.1186/ar3351.
45. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:821-52.
46. Jiang G, Ke Y, Sun D, et al. Reactivation of Uveitogenic T Cells by Retinal Astrocytes Derived from Experimental Autoimmune Uveitis-Prone B10RIII Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jan;49(1):282-9. doi: 10.1167/iovs.07-0371.
47. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011 Feb 15;186(4):2672-80. doi: 10.4049/jimmunol.1002653. Epub 2011 Jan 19.
48. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol*. 2014 Jan;57(1):28-37. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.016. Epub 2013 Aug 19.
49. Zierhut M1, Feltkamp B, Forrester J, et al. Immunology of the eye and the joint. *Immunol Today*. 1994 Jun;15(6):249-51.
50. Butler TL, McMenamin PG. Resident and infiltrating immune cells in the uveal tract in the early and late stages of experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Oct;37(11):2195-210.
51. Prendergast RA, Iliff CE, Coskuncan NM, et al. T cell traffic and the inflammatory response in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Apr;39(5):754-62.
52. Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, et al. The role of tumor necrosis factor- α in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Oct;35(11):3884-9.
53. Martin T, Smith J, Rosenbaum J. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Jul;14(4):337-41.
54. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF- α) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Prog Retin Eye Res*. 2004 Nov;23(6):617-37.
55. Слепова ОС, Быковская ГН, Катаргина ТА и др. Нарушение продукции и баланса цитокинов при воспалительных заболеваниях глаз. Цитокины и воспаление. 2002;(2):59-61. [Slepova OS, Bykovskaya GN, Katargina TA, et al. The impaired production and balance of cytokines in inflammatory diseases of the eye. *Tsitokiny i vospalenie*. 2002;(2):59-61. (In Russ.)].
56. Murphy CC, Duncan L, Forrester JV, Dick AD. Systemic CD4+ T cell phenotype and activation status in intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004 Mar;88(3):412-6.
57. El-Asrar AM, Struyf S, Kangave D, et al. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clin Immunol*. 2011 May;139(2):177-84. doi: 10.1016/j.clim.2011.01.014. Epub 2011 Jan 31.
58. Commodaro AG, Bueno V, Belfort R, Rizzo LV. Autoimmune uveitis: the associated proinflammatory molecules and the search

ОБЗОРЫ

- for immunoregulation. *Autoimmun Rev*. 2011 Feb;10(4):205-9. doi: 10.1016/j.autrev.2010.10.002. Epub 2010 Oct 17.
59. Ермакова НА. Классификация и клиническая оценка увеитов. Клиническая офтальмология. 2003;3(4):146-9. [Ermakova NA. Classification and clinical assessment of uveitis. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2003;3(4):146-9. (In Russ.)].
60. Третьяк ЕБ, Ефремов ИН, Рябцева АА и др. Традиционные схемы терапии аутоиммунных увеитов с использованием препаратов широкого спектра действия. Клиническая офтальмология. 2002;3(5):169-72. [Tret'yak EB, Efremov IN, Ryabtseva AA, et al. Traditional therapies for autoimmune uveitis with the use of drugs of wide spectrum of action. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2002;3(5):169-72. (In Russ.)].
61. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martinez-Castillo S, et al. Update on the principles and novel local and systemic therapies for the treatment of non-infectious uveitis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2013 Feb;12(1):38-45.
62. Годзенко АА. Антицитокиновая терапия увеитов при ревматических заболеваниях. Consilium Medicum. 2006;8(8):10-4. [Godzenko AA. Anticytokine therapy of uveitis in rheumatic diseases. *Consilium Medicum*. 2006;8(8):10-4. (In Russ.)].
63. Pasadhika S, Rosenbaum JT. Update on the use of systemic biologic agents in the treatment of noninfectious uveitis. *Biologics*. 2014 Feb 15;8:67-81. doi: 10.2147/BTT.S41477. eCollection 2014.
64. Моисеенко ОМ. Эффективность дипроспана при лечении увеитов. Новое в офтальмологии. 2003;(2):32-3. [Moiseenko OM. The effectiveness of diprosan in the treatment of uveitis. *Novoe v oftalmologii*. 2003;(2):32-3. (In Russ.)].
65. Lambiase A, Abdolrahimzadeh S, Recupero SM. An update on intravitreal implants in use for eye disorders. *Drugs Today (Barc)*. 2014 Mar;50(3):239-49. doi: 10.1358/dot.2014.50.3.2103755.
66. Kapoor KG, Wagner MG, Wagner AL. The Sustained-Release Dexamethasone Implant: Expanding Indications in Vitreoretinal Disease. *Semin Ophthalmol*. 2015 Aug 21;1-7. [Epub ahead of print].
67. Кацнельсон ЛА, Танковский ВЭ. Увеиты (клиника, лечение). Москва: 4-й филиал Воениздата; 2003. 286 с. [Katsnel'son LA, Tankovskii VE. *Uveity (klinika, lechenie)* [Uveitis (clinic, treatment)]. Moscow: 4-i filial Voenizdata; 2003. 286 p.]
68. Islam NI, Pavesio C. Uveitis (acute anterior). *BMJ Clin Evid*. 2010 Apr 8;2010. pii: 0705.
69. Foster CS, Vitale AT, editors. Diagnosis and treatment of uveitis. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. 900 p.
70. Androudi S, Brazitikos P, Iaccheri B, et al. Outcomes of early and late immunomodulatory treatment in patients with HLA-B27-associated chronic uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Dec;241(12):1000-5. Epub 2003 Nov 7.
71. Катаргина ЛА, Архипова ЛТ. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. Тверь: Триада; 2004. 77 с. [Katargina LA, Arkhipova LT. *Uveity: patogeneiticheskaya immunosupressivnaya terapiya* [Uveitis: pathogenic and immunosuppressive therapy]. Tver': Triada; 2004. 77 p.]
72. Kacmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010 Mar;117(3):576-84. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.08.010. Epub 2010 Jan 19.
73. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al. Methotrexate for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2188-98.e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.04.020. Epub 2009 Sep 12.
74. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009 Oct;148(4):500-509.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2009.05.008. Epub 2009 Jul 1.
75. Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):356-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.060. Epub 2009 Dec 6.
76. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. *Ophthalmology*. 2001 Jun;108(6):1134-9.
77. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol*. 2003 Jun;30(6):1277-9.
78. Kruithof E, Kestelyn P, Elewaut C, et al. Successful use of infliximab in a patient with treatment resistant spondyloarthritis related uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2002 May;61(5):470.
79. Elewaut D, Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Sep;48(9):1029-35. doi: 10.1093/rheumatology/kep146. Epub 2009 Jun 26.
80. Braun J, Baraliakos X, Listing J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2447-51.
81. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondyloarthritis: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1631-4. Epub 2006 Aug 10.
82. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585. Epub 2008 Jul 28.
83. Hale S, Lightman S. Anti-TNF therapies in management of acute and chronic uveitis. *Cytokine*. 2006 Feb 21;33(4):231-7. Epub 2006 Mar 15.
84. 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 Ophthalmology. 2014 Mar;121(3):785-96.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.09.048. Epub 2013 Dec 17.
85. El-Shabrawi Y, Hermann J. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology*. 2002 Dec;109(12):2342-6.
86. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практическая Медицина; 2009. 302 с. [Sigidin YaA, Lukina GV. *Biologicheskaya terapiya v revmatologii* [Biological therapy in rheumatology]. Moscow: Prakticheskaya Meditsina; 2009. 302 p.]
87. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):903-12.
88. Taban M, Dupps WJ, Mandell B. Etanercept-associated inflammatory eye disease: case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Jun;14(3):145-50.
89. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):503-10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.005. Epub 2011 Aug 20.
90. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni P, Gerloni V. Golimumab treatment for complicated uveitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2):320-1. Epub 2013 Jan 18.
91. Wendling D, Dernis E, Prati C, et al. Onset of inflammatory eye disease under tocilizumab treatment for rheumatologic conditions: a paradoxical effect? *J Rheumatol*. 2011 Oct;38(10):2284. doi: 10.3899/jrheum.110170.
92. Esterberg E, Acharya NR. Corticosteroid-sparing therapy: practice patterns among uveitis specialists. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012 Mar;2(1):21-8. doi: 10.1007/s12348-011-0047-5. Epub 2011 Nov 6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.