

УДК: 617.723–002:616–002.9–036–097

### Імунні механізми виникнення та клінічні особливості перебігу неінфекційного увеїту

М. В. Сидорова<sup>1</sup>, канд. мед. наук, В. Є. Кондратюк<sup>2</sup>, д-р мед. наук, професор, Н. Г. Бичкова<sup>2</sup>, д-р мед. наук, професор

<sup>1</sup> ТОВ МЦ «Добробут-Поліклініка»;

<sup>2</sup> Національний медичний університет ім.

О. О. Богомольця; Київ (Україна)

E-mail: mariasydorova@gmail.com

**Ключові слова:** увеїт, ревматичні хвороби, імунна система, клініка, лікування.

**Ключевые слова:** увеит, ревматические болезни, иммунная система, клиника, лечение.

*Увеиты занимают от 5 до 13 % в структуре слепоты и слабовидения, они могут быть самостоятельным идиопатическим заболеванием, или же составной частью системных ревматических заболеваний как в детском, так и во взрослом возрасте. Научное общество SUN определило критерии активности воспалительного процесса, создало распределение форм увеита по типу течения и определило алгоритм лечебной тактики. В основе развития увеитов лежат нарушения иммунных механизмов толерантности и возникновения аутоагрессии к собственным антигенам глаза. Иммунная толерантность к антигенам глаза нарушается при недостаточности регуляторной субпопуляции CD25 + T- лимфоцитов, активации В-лимфоцитов с выработкой специфических антител к структурам увеального тракта. Для лечения увеитов применяют кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики и иммунобиологические препараты. Однако не существует клинических рекомендаций, которые бы объединяли перечисленные методы лечения увеита. Анализ корреляционной связи между степенью нарушения иммунной системы и типом течения увеита позволит выработать алгоритм лечения воспалений сосудистой оболочки глаза.*

**Вступ.** Актуальність вивчення увеїтів визначається їх високою поширеністю, торпідністю у відновленні зорових функцій та рецидивуючим характером перебігу у 76 % випадків захворювання [7, 36, 40]. У більшості країн світу увеїти посідають четверте місце серед причин сліпоты (після дегенерації макули, діабетичної ретинопатії та глаукоми) і становлять 5–13 % [3, 9, 31]. За статистичними даними України, захворюваність на увеїти становить 12–15 на 100000 населення [5], а поширеність цього захворювання в світі варіює від 36 до 40 на 100000 дорослого населення [4; 39; 43]. Третина всіх увеїтів є гострим захворюванням, 55–59 % хворих мають рецидивуючу форму запалення, а 4–6 % страждають від хронічного увеїту. Всі ці форми мають різні клінічні ознаки і типи перебігу, але основу патогенезу складає порушення імунної толерантності до очних антигенів [5, 28, 34].

Основна вікова категорія хворих на увеїт складає 25–55 років, захворювання спричиняє тимчасову або постійну втрату працездатності та зниження зору, що суттєво впливає на якість життя людей. Гендерне співвідношення приблизно рівне, слід лише зазначити, що ідіопатичний увеїт частіше виникає у жінок, а при системних хворобах на увеїт страждають переважно чоловіки.

**Клінічна класифікація увеїтів.** Робоча група SUN (Standartisation of Uveitis Nomenclature) у 2005 році представила класифікацію, що поділяє увеїти на передні (ірит, іридоцикліт та передній цикліт), периферичні (парспланіт, задній цикліт та гіаліт), задні (фокальний, мультифокальний та дифузний хоріоїдит, хоріоретиніт, ретинохоріоїдит, ретиніт та нейроретиніт) та панувеїт. Наукове товариство SUN не тільки розподілило запалення за локалізацією, але й визначило критерії активності запального процесу, створило розподіл форм увеїту за типом перебігу та визначило алгоритм лікувальної тактики [27]. Анатомічна класифікація увеїтів за SUN Working Group представлена в табл. 1.

У 2008 році International Uveitis Study Group (IUSG) запропонувала класифікацію увеїтів за етіологічним чинником: інфекційні, неінфекційні запалення та маскарадні синдроми [16]. Неінфекційні увеїти поділяються на такі, що не мають супутньої системної патології, та такі, що є складовою системних захворювань як у дитячому, так і у дорослому віці. До неінфекційних увеїтів без системної

**Таблиця 1.** Клінічні форми запалення в увеальному тракті (за SUN Working Group).

Тип увеїту	Первинна зона запалення	Клінічні форми
Передній увеїт	Передня камера	Ірит, іридоцикліт, передній цикліт
Периферичний увеїт	Склисте тіло	Парспланіт, задній цикліт, гіаліт
Задній увеїт	Сітківка та хоріоїдея	Фокальний, мультифокальний та дифузний хоріоїдит, хоріоретиніт, ретинохоріоїдит, ретиніт, нейроретиніт
Панувеїт	Передня камера, склисте тіло, сітківка або хоріоїдея	Всі структури ока

асоціації відноситься ідіопатичний увеїт, синдром Фукса, синдром глаукомоциклітичних кризів, факолітичний, токсичний, алергічний, посттравматичний та постопераційний увеїт [27, 40].

Група неінфекційних увеїтів з системною асоціацією включає увеїт при ревматичних хворобах (HLA B-27-асоційований), увеїт при синдромі Бехчета (HLA B5 та B51) та увеїт при ювенільному ревматоїдному артриті (ЮРА) (HLA DR5) [16, 20, 40].

Найсильніша асоціація системних ревматичних захворювань та гаплотипу HLA існує з антигеном HLA-B27, вона була виявлена у 1973 році. Білок, що кодується геном HLA-B27, використовується для представлення різноманітних антигенів, в тому числі і власних клітинних детермінант, ефекторним Т-лімфоцитам [34, 53]. Внаслідок цього виникає субпопуляція активних Т-лімфоцитів, які мігрують у тканини-мішені, де розпочинають запальний процес; це може відбуватись одночасно у кількох органах чи системах: виникає артрит, дерматит та увеїт. Елімінація аутоагресивних штамів Т-лімфоцитів забезпечує імунну толерантність до власних тканин [25, 45, 49].

За типом перебігу увеїти поділяються на гострі, рецидивуючі та хронічні. Типовий гострий передній увеїт у понад 50 % випадків є ідіопатичним, а також може бути при серонегативних спондилоартритах, синдромі Бехчета та синдромі Рейтера.

Рецидивуючим увеїт називається при повторних загостреннях запалення з періодами ремісії протягом 3 місяців та більше без застосування лікування. Середня тривалість атаки гострого увеїту або його рецидиву — близько двох тижнів, максимально до чотирьох тижнів. У половини хворих рецидиви виникають 2–3 рази на рік, але описані рецидиви через 5–10 років [3, 17]. Більшість рецидивуючих увеїтів представлена HLA B-27-асоційованими формами, а кількість рецидивів і активність такого

увеїту корелює зі ступенем активності системного запального процесу [8, 55]. У рідкісних випадках описаний торпідний перебіг рецидивуючого HLA-B27 позитивного увеїту з переходом у хронічну форму, особливо у хворих з ентеропатіями [17, 20, 40]. Рецидивуючий увеїт без присутності системного захворювання та HLA-асоціації потребує детального дослідження щодо вірусної природи запалення.

Рецидивуючий увеїт та антиген HLA-B27 є важливими ознаками, які повинні насторожити клініциста на пошук системного підґрунтя хвороби. При системних захворюваннях увеїт рецидивує 2–3 рази на рік, а частота та активність увеїту корелює із вираженістю суглобового синдрому, рівнем С-реактивного білку, швидкістю осідання еритроцитів та ревматоїдним фактором в крові.

Серед системних захворювань, що містять увеїт як синдром, слід назвати серонегативний спондилоартрит (хвороба Бехтерева), реактивні та ревматоїдний артрити, ентеропатичний артрит та ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) [7, 9, 13]. Передній увеїт при хворобі Бехтерева виникає в 25–30 % випадків [7, 40], при хворобі Рейтера невід'ємною складовою синдрому (96 % хворих) є кон'юнктивіт, а рецидивуючий увеїт зустрічається у 11 % хворих [2, 9, 20]. Псоріатичний артрит супроводжується переднім увеїтом у 7–9 % випадків [12, 45], а неспецифічний виразковий коліт — двобічним хронічним, іноді несиметричним хоріоїдитом у 5–7 % випадків [3, 9, 40]. Найбільша розповсюдженість увеїту при системних хворобах належить ювенільному ревматоїдному артриті і сягає 30 %, а частота рецидивів може бути кожні 3–4 місяці, середній вік виникнення увеїту у дітей з ЮРА становить 5,9 років, а артриту — 4,8 років [9, 13, 20].

Хронічний увеїт (4–6 % хворих) виникає внаслідок персистуючого запалення із загостреннями та періодами відносної ремісії, що тривають менше ніж три місяці та потребують постійного протизапального лікування [36, 55]. Типовими представниками хронічного увеїту є синдром Фукса, синдром глаукомоциклітичних кризів та увеїт у хворих на ЮРА.

**Механізми імунної толерантності до антигенів ока.** Патогенез увеїтів нерозривно пов'язаний з імунними реакціями, в основі розвитку яких лежить порушення імунних механізмів толерантності та виникнення аутоагресії до власних антигенів ока [19, 22, 34]. За сучасними уявленнями, характер імунної відповіді при запальних захворюваннях залежить від переважної активації певних субпопуляцій Т-лімфоцитів, які мають здатність мігрувати в увеальний тракт, синтезувати цитокіни різних типів і запускати локальну запальну реакцію, основну роль в якій грають Т- та В-лімфоцити [25, 44, 49]. Однак, незважаючи на присутність імунокомпетентних клітин у всіх тканинах ока, в нормі аутоімунна реакція не розвивається завдяки чисельним

механізм імунної толерантності, що передбачені природою як всередині ока, так і в центральних органах імунного нагляду.

Особливості імунних процесів в оці пов'язані з відсутністю у ньому лімфатичних судин, певною будовою капілярів у іридо-циліарній зоні та хоріоїдеї, а також функцією хоріоїдеї в якості депо лімфоїдних елементів [10, 40]. У райдужці і в хоріоїдеї виявлені власні антигенпрезентуючі клітини: макрофаги, дендритні клітини і Т-лімфоцити, що беруть участь у представленні власного чи чужорідного антигена [19, 45]. Антигенпрезентуючі клітини з ока, на відміну від інших органів і систем, мігрують не в регіональний лімфовузол, а рухаються з кровоплином у тимус та селезінку. Там є система контролю та знищення макрофагів і лімфоцитів, що є аутореактивними до власних антигенів ока [24, 49].

Імунна толерантність до антигенів ока, на думку багатьох дослідників, забезпечується, перш за все, прихованістю антигенів ока від імунної системи строгим гемато-ретинальним та гемато-увеальним бар'єром: в ранній період онтогенезу в центральних органах імунного нагляду формуються Т-лімфоцити пам'яті, що знищують субпопуляції аутореактивних клітин. Окрім цього, у антигенпрезентуючих клітинах з ока відсутні молекули головного комплексу гістосумісності II класу (філогенетично присутні лише білки I класу), без присутності яких в тимусі і селезінці не активуються Т- та В-лімфоцити [8; 44].

Якщо такий захист не спрацьовує і аутореактивні Т-лімфоцити все таки утворились та мігрують в інтерстиціальний простір судинного тракту, то зупинити місцеву реакцію гіперчутливості уповільненого типу можуть регуляторні CD25+FoxP3-лімфоцити, що знаходять в міжклітинному просторі увеа [14, 35]. Додатковим місцевим фактором у пригніченні аутореактивності до антигенів ока є продукція комплемент-блокуючих факторів та імуносупресивного фактора TGFβ2, α-меланоцитстимулюючого гормону, вазоактивного інтестинального пептиду та кортизол-зв'язаного глобуліну фібробластами, гліоцитами та макрофагами судинного тракту [22, 25].

У випадку неефективності і цього захисного механізму природа передбачила ще один фактор: на фібробластах та макрофагах строми райдужки та циліарного тіла присутній рецептор Fas-ligand (CD95-рецептор апоптозу), що при з'єднанні з активними Т- та В-лімфоцитами, які мігрують з капілярів, спричиняє їх загибель. На гліоцитах і макрофагах сітківки є додатковий, специфічний лише для ока, рецептор апоптозу CD200R+, в результаті зв'язування з ним у аутореактивних Т-лімфоцитах відбувається пригнічення продукції прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, та TNF-α, що зупиняє їх взаємодію з антигенами ока [31].

Всі ці перераховані передумови об'єднуються у один механізм імунної очної толерантності, що називається «передньокамерна імунна девіація». Вперше цей процес описали Streilein зі співав. у 1981 році [50], автори назвали його набутою передньокамерною імунною девіацією або феноменом імунного відхилення — ACAID (Anterior Chamber Associated Immune Deviation). J. M. Streilein приділяв особливу увагу клітинним процесам, що відбуваються у райдужці та передній камері ока — від довів, що передній і задній відрізок судинного тракту суттєво відрізняються за механізмом формування імунних реакцій. Очні антигенпрезентуючі клітини (дендритні та макрофаги), що несуть рецептор F4/80+ та знаходяться в очних середовищах під впливом імуносупресивних субстанцій, зокрема TGF-β2, набувають можливостей до імунної девіації, тобто відхилення. Це означає, що вони захоплюють антиген у міжклітинному просторі або у камерах ока шляхом ендоцитозу та несуть його до селезінки та тимусу. Там відбувається розпізнавання антигена, утворення Т-лімфоцитів пам'яті та знищення специфічними цитотоксичними лімфоцитами тих клітин, що принесли очний антиген. Тобто вироблення антитіл до антигенів, що прибули з ока, в нормі не відбувається [49; 50].

Пізніше, у 1995 році J. M. Streilein виділив «активні» і «пасивні» чинники, що забезпечують імунну привілейованість антигенів ока. До «активних» факторів належать: природна експресія мембранних молекул апоптозу (Fas-ligand) та інгібіторів комплементу (CD59, MCP, DAF) у сітківці та хоріоїдеї, а також імуносупресивне мікрооточення в тканинах ока, що містить TGF-Я, вазоактивні інтестинальні пептиди, альфа-меланін-стимулюючий гормон та інші [49]. Ці фактори є причиною апоптозу та імунозалежного клітинного лізису аутоагресивних Т-клітин, що проникають у судинну оболонку та викликають запалення.

«Пасивні» чинники імунної толерантності — це гемато-офтальмічний бар'єр, відсутність лімфатичного дренажу та експресія на клітинах ока тільки молекул гістосумісності I класу, що виключає можливість представлення очних антигенів Т-лімфоцитам.

Однак сила імунної толерантності у оці та лімфовузлах не завжди достатня, щоб зупинити розмноження аутореактивних Т-лімфоцитів. Поєднання генетичної схильності до аутоімунних процесів та антигенна мімікрія ендотоксинів бактерій і вірусів до білків синовіальної оболонки і судинного тракту спричиняє порушення толерантності та продукцію антитіл до власних антигенів [4; 19; 40].

**Експериментальні дослідження увеїту.** Вперше теорію про увеїтогенний антиген у сітківці висунув Elschnig A. у 1910 році [18]. Пізніше Wacker W. в експерименті показав можливість виникнення увеїту після введення в око ретинального екстракту

[54]. Подальші дослідження ініціації увеїту базувались на використанні очищеного S-антигену (55 kDa) сітківки. Цей же S-антиген вводили тваринам парентерально в різні, віддалені від ока, частини тіла. В результаті у всіх випадках виникав різний за ступенем активності гострий запальний процес у судинній оболонці ока [42]. Hankey D. J. зі співав. описали та використали при експериментальному увеїті інший антиген сітківки — інтерфоторецепторний ретиноїд-зв'язаний протеїн (140 kDa). Автори виявили, що запальна реакція, яка викликалася цим білком, мала менші ексудативні прояви та триваліший хронічний характер, ніж при використанні S-антигену сітківки [23].

Подальша історія вивчення увеїту у тварин налічує різні моделі парентеральної імунізації очними антигенами в ад'юванті Фрейнда: розчинним антигеном сітківки (S-Ag), інтерфоторецепторним ретиноїд-зв'язаним протеїном (IRBP) та меланін-асоційованим антигеном. Форми увеїту мали свої клінічні особливості, однак у 96 % випадків такої імунізації виникав тільки гострий увеїт без рецидивів [23, 35, 42].

Рецидивуючий увеїт вперше в експерименті отримала професор Shao H. зі співав. [46]. Вона здійснювала імунізацію щурів протеїном R16 — фрагментом протеїну IRBP, а T-лімфоцити, отримані з лімфовузлів після імунізації, були введені в склисте тіло інтактних тварин. Протягом 80 днів спостереження розвинувся рецидивуючий увеїт. При цьому активність і тривалість рецидивів залежала від кількості введених T-лімфоцитів та їх активності, що регулювалися попередньою інкубацією T-лімфоцитів в середовищі з ІІ-2. Так, при введенні великої кількості ( $3 \times 10^6$ ) активних T-лімфоцитів розвивався ранній (3–4 дні після ін'єкції) активний увеїт з частими рецидивами. При введенні малої кількості ( $0,5 \times 10^6$ ) активних T-лімфоцитів розвивався відстрочений (6–7 днів після ін'єкції) гострий монофазний процес з невеликою клінічною активністю. Автор пояснює це прямим проникненням активних T-лімфоцитів в увеальний тракт і запуском запалення, однак невелика кількість T-лімфоцитів успішно елімінується та блокується місцевими механізмами захисту і не спричиняє повторних запалень. При цьому гістологічна картина гострого монофазного увеїту та рецидивуючого процесу принципово не відрізнялась: спостерігалась моноцитарна та лімфоцитарна інфільтрація в умовах інтерстиціального набряку [46].

Дослідження імунного гомеостазу проводились і з іншими активованими субпопуляціями T-лімфоцитів, зокрема з регуляторними CD4+CD25+FoxP3-T-лімфоцитами: при системних хворобах та в експериментальних моделях виявлено їх значне зниження як у крові та лімфовузлах, так і в тканинах ока та суглобів [14, 32, 44].

Парентеральне введення таких клітин від тварин з гострим монофазним увеїтом тваринам з рецидивуючим запаленням приводило до припинення рецидивів, тобто до одужання від увеїту [14, 35]. Автори вважають, що така дія CD4+CD25+FoxP3-T-лімфоцитів пов'язана з пригніченням ними інших активованих лімфоцитів та продукує інгібіторні субстанції ІІ-10 та TGF- $\beta$ 2, що здатні загальмувати локальний запальний процес в увеальному тракті.

Таким чином, окремі ланки порушення імунітету і продукції аутоантитіл при увеїті розкрито, однак залишається багато питань щодо спільних аутоімунних процесів у оці, суглобах, шкірі та слизових оболонках, існує певна невизначеність щодо локалізації первинного пошкодження імунної толерантності. Незрозумілим також залишається питання щодо впливу аутореактивних до очних антигенів T-лімфоцитів на структури синовіальної оболонки, суглобові зв'язки, слизові оболонки та шкіру.

Відповісти на це та інші питання можливо лише при аналізі як прозапальних, так і інгібіторних імунних субстанцій та певних субпопуляцій T-лімфоцитів у хворих з гострим та рецидивуючим запаленням, різним ступенем активності запалення у оці та суглобах. Кореляційний аналіз клінічних та імунологічних даних дозволить визначити клінічні та імунологічні фактори ризику рецидивування та хронізації увеїту.

**Клінічна характеристика увеїту.** Передній увеїт є, як правило, одностороннім процесом, однак у 13–19 % хворих запалення може бути двобічним альтернуючим та несиметричним за ступенем клінічної активності у різних очах. В окремих випадках (до 5 % хворих) увеїт виникає на двох очах одночасно [17, 20].

Клінічна симптоматика увеїтів відповідає локалізації процесу у структурах ока [3, 40, 55]. Так, при передньому увеїті є скарги хворих на біль, світлобоязнь, почервоніння ока та зниження зору, біомікроскопічна картина свідчить про клітинний детрит в передній камері, набряк райдужки та спазм її сфінктера. Преципітати та відкладення фібрину на кришталику можуть привести до порушення гідродинаміки у оці та розвитку ускладненої увеальної глаукоми. Больовий синдром та застійна ін'єкція характерні для всіх типів переднього увеїту, це пов'язано з типом кровопостачання та інервації райдужки і циліарного тіла волокнами трійчастого нерва. Виключенням з цього правила є передній увеїт у дітей і підлітків з ревматоїдним артритом: запалення є безсимптомним та безболісним, що ускладнює діагностику та ефективне лікування [40, 43, 53].

Важливим надбанням Робочої групи SUN була розробка класифікації ступеня запального процесу за кількістю клітинного детриту в передній камері

**Таблиця 2.** Ступінь запальної реакції за кількістю клітин в передній камері. Гіпопйон описується окремо.

Ступінь запалення	Кількість клітин в полі зору зору 1x1 мм
0	<1
0,5+	1–5
1+	6–15
2+	16–25
3+	26–50
4+	> 50

**Таблиця 3.** Ступінь помутніння рідини в передній камері за феноменом Тіндалля (anterior chamber flare).

Ступінь запалення	Ступінь помутніння
0	немає
1+	легкий
2+	помірний, райдужка та кришталік видно добре
3+	значний, райдужка та кришталік видно «в тумані»
4+	інтенсивний, фібрин та значні помутніння

рі (табл. 2) та ступенем помутніння очної рідини (табл. 3). Кожний рецидив спричиняє повторну клітинну міграцію у передню камеру, ексудацію цитокінів, ростових факторів та фібриногену у очну рідину та тканини переднього відрізка ока. Все це приводить до порушення гідродинаміки, помутніння оптичних середовищ та інтерстиціального набряку у сітківці, що суттєво знижує прогноз на повне відновлення зору [4, 13, 53].

Однак побачити всі ознаки запалення при простому огляді передньої камери не завжди вдається. Хворим обов'язково потрібно проводити огляд очного дна та периферії сітківки за допомогою контактних ширококутових лінз, а ступінь клітинного детриту в склистому тілі оцінюють за стандартизованими фотографіями очного дна [20, 40].

Гострий передній увеїт протягом тривалого часу може бути єдиним клінічним симптомом системної хвороби навіть при відсутності болю в крижовій зоні хребта та периферичних суглобах: у четвертій частині хворих на гострий HLA-B27 асоційований увеїт в момент первинного обстеження виявляється системне захворювання сполучної тканини [25, 34, 53]. Типовий гострий початок одностороннього увеїту із болем та світлобоязню характерний для системних хвороб сполучної тканини з високою клінічною та лабораторною активністю.

До особливостей перебігу увеїту при ревматичних захворюваннях відносять поєднання запалення судинного тракту та інших структур ока: кон'юнктиви, рогівки, склери, що значно ускладнює прогноз захворювання [3, 43, 55]. Крім того, за даними Е. А. Дроздової, у хворих на ревматоїдний та псоріатичний артрит поєднання запалення скле-

ри з увеїтом може призводити до розвитку некротизуючого склериту (37 % випадків) і периферичних виразок рогівки (22 % випадків) [3]. Рідше при системній патології діагностують генералізовані увеїти, що становлять від 3 до 5 % випадків [9, 17, 40]. Серед уражень заднього відділу судинної оболонки описані дифузний і вогнищевий хоріоретиніт з набряком макулярної області та зорового нерва [5, 40, 53]. У літературі є відомості про можливість розвитку ізольованого заднього увеїту при хворобі Рейтера у вигляді вогнищового центрального або периферичного хоріоретиніту з формуванням множинних дрібних або одиничних великих вогнищ, з ексудацією під сітківку, що приводить до її відшарування [43]. У хворих з ентеропатіями можлива маніфестація ураження очей у вигляді серозного відшарування сітківки, зумовленого дифузним васкулітом хоріокапілярів [40].

Увеїт у хворих на ЮРА має особливі риси: малосимптомний початок, хронічне безболісне запалення райдужки та циліарного тіла, на початку хвороби клінічно виявляється розширення лімба і помутніння рогівки в області нижнього лімба, деструкція і розрідження склистого тіла [13]. Пізніше на рогівці з'являються серповидні помутніння, розташовані в області очної щілини на 2–4 і 8–10 годинах, захворювання характеризується класичною тріадою ураження очей, що складається з увеїту, стрічкоподібної дистрофії рогівки і ускладненої катаракти [17; 20]. Інколи увеїт при ЮРА супроводжується запаленням зорового нерва за типом папіліту і ретробульбарного невриту [25; 43].

Однак є категорія хворих на системні ураження сполучної тканини, у яких ніколи не виникає увеїт, незважаючи на високу активність хвороби. Цей парадокс можна пояснити генетичними особливостями комплексу HLA та високою активністю імуносупресивних субстанцій і імунорегуляторних популяцій Т-лімфоцитів у самому оці та у лімфовузлах і тимусі.

Запальний процес в судинах увеального тракту не може не позначитись на внутрішніх структурах ока, — одним з перших ускладнень передніх увеїтів є увеальна катаракта, що пов'язана зі зміною складу очної рідини та відкладенням запального детриту і фібрину на поверхні кришталіка. Найактивніше помутніння кришталіка відбувається при хронічних рецидивуючих увеїтах, а посилення катарактогенезу може залежати від застосування глюкокортикоїдів у вигляді інтравітреальних імплантів та системної терапії [15, 30, 40].

Порушення мікроциркуляції у хоріокапілярах та в системі ретинальних судин відбувається при увеїтах різної локалізації: при передньому увеїті відбуваються дистрофічні зміни в райдужці та склеротичні процеси в трабекулі, кістозний набряк макули (КНМ) спостерігається у 8–19 % випадків, а

при хоріоїдитах — у кожного третього пацієнта. За даними Уу Н. S. зі співав. (2001), частота розвитку КНМ при HLA-B27 асоційованому увеїті становить 13,4 %, а прогнозувати розвиток набряку у сітківці можливо за кількістю запальних клітин в склистому тілі [53]. Розвиток КНМ обумовлений порушенням функції гематофтальмічного бар'єру в ретинальних судинах і інтратретинальним скупченням ексудату в зовнішньому плексиформному і внутрішньому ядерному шарах сітківки, що приводить до значної втрати зору.

Nussenblatt R. B. підкреслює, що кістозний набряк макули обов'язково супроводжується набряком зорового нерва, який може бути субклінічним і не діагностуватися при звичайному огляді: нейропатія буде проявлятися лише розширенням меж сліпої плями та зниженням контрастної чутливості [40]. При супутній гіпотонії та переході запалення у хронічну форму кістозний набряк макули завершується стійкими структурними змінами в макулі, що знижують зір безповоротно. Якщо запалення розповсюджується на хоріоїдею та сітківку, то виникає значна патологічна зона, що веде до хоріоретинальної атрофії, деструкції і фіброзу склистого тіла, можливе відшарування сітківки та субатрофія очного яблука [36, 43].

**Лікування неінфекційних увеїтів.** Лікування увеїтів покликане зупинити запалення у оці та зберегти зір пацієнту. За рекомендаціями Робочої групи SUN, при хронічному увеїті метою лікування є зниження активності запалення та стабілізація зорових функцій, а при гострому первинному запаленні та рецидивуючому процесі — відновлення зору [27].

Різні терапевтичні підходи до лікування увеїтів обов'язково містять місцеву та системну терапію. Оскільки вирішальну роль у патогенезі увеального запалення відіграють аутореактивні Т-лімфоцити, В-лімфоцити, макрофаги та цілий комплекс цитокінів та імуноактивних субстанцій, то патогенетичне лікування включає глюкокортикоїди, нестероїдні протизапальні препарати, цитостатики та імунобіологічні препарати.

Застосування глюкокортикоїдів (ГК) для лікування запалення у оці вперше здійснив і описав D. Gordon у 1950 р., з того часу вони широко використовуються при увеїтах місцево у вигляді крапель, періокулярних та інтравітреальних ін'єкцій, а також імплантів. При запаленнях, рефрактерних до місцевого лікування, а також рецидивуючих та хронічних процесах ГК призначають системно. Їх дія полягає у пригніченні розмноження Т- та В-лімфоцитів з подальшим гальмуванням антитілопродукції та виділення інтерлейкінів. Клінічно це проявляється зменшенням запальної інфільтрації та інтерстиціального набряку в тканинах ока. Доза та термін системної терапії ГК індивідуальні

та залежать від виду та резистентності запального процесу, однак слід пам'ятати, що у складних та рефрактерних випадках увеїту найефективнішим є застосування високодозової терапії стероїдами (60–80 мг/кг/добу) протягом місяця з подальшим зниженням дози стероїдів на 1–10 мг/день кожні 1–2 дні при гострому увеїті та на 1–10 мг/день кожні 1–2 тижні при хронічному запаленні [3, 15, 37, 40].

Для місцевої терапії використовують інстиляції дексаметазону фосфату 0,1 %, преднізолону ацетату 1 %, фторметолону 0,1 % та ін. Інстиляції ГК найбільш ефективні при передньому увеїті, особливо гарно ці препарати потрапляють у око в умовах афакії та артіфакії. Частота інстиляцій варіює від одного разу на день до погодинного застосування, однак не слід забувати про ускладнення інстиляцій ГК — підвищення очного тиску та катарактогенез — що залежать від тривалості та інтенсивності використання цих препаратів [6, 11].

Ефективним методом введення ГК є їх періокулярне застосування. Ін'єкції стероїдних препаратів у орбітальну клітковину виконують нижнім та верхнім доступом (використовують тріамцінолона ацетат 40 мг, метилпреднізолону ацетат 40–80 мг та бетаметазону діпропіонат 5 мг), а найбільший ефект проявляється при периферичних та задніх увеїтах, а також васкулітах сітківки [11, 15, 30]. Окрім протизапального ефекту в передній частині увеального тракту ГК зменшують кістозний набряк макули та продукцію васкулотропних препаратів в гліоцитах і фібробластах сітківки [11, 53].

Системне застосування ГК варто призначати при неефективності лікування увеїтів краплями та періокулярними ін'єкціями. Пацієнтам призначають преднізолон або метилпреднізолон в таблетках, останній має менше системних глюкокортикоїдних побічних ефектів за рахунок метилової групи у складі молекули. Доза преднізолону складає 1–2 мг/кг/добу з подальшим зменшенням кожні два тижні. У випадках гострого заднього увеїту лікування варто розпочати з пульс-терапії метилпреднізолоном в дозі 1 г/добу внутрішньовенно крапельно, потім перейти на пероральне застосування метилпреднізолону в дозі 1–1,5 мг/кг/добу з подальшим зниженням дози [30, 37, 40]. Побічні ефекти системного застосування ГК проявляються артеріальною гіпертензією, підвищенням рівня глюкози крові, загостренням пептичної виразки та гастро-езофагальним рефлюксом.

Невід'ємною складовою успішного лікування переднього увеїту є місцеве застосування циклоплегіків: вони покликані не тільки розширити зіницю та попередити утворення задніх синехій, але й зняти спазм циліарного м'яза, який проявляється фотофобією та циліарною болісністю. Вибір циклоплегіків короткої дії (циклопентолата гідрохлорид

1 %) або тривалого впливу на м'яз (атропіна сульфат 1 %) залежить від типу і тривалості запалення та ступеня відкладання фібрину і адгезії райдужки до передньої капсули кришталика [20; 40].

У разі недостатньої ефективності місцевого лікування увеїту різні автори пропонують комбінувати його з системним лікуванням ГК, цитостатиками або нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) [20; 30; 36]. Так, Foster C. S. рекомендує призначити один препарат з групи НПЗП перорально додатково до місцевого лікування, автор вважає, що у 70 % таких хворих запалення в судинному тракті припиняється через 7–10 днів [20]. Якщо запалення не вщухає або стає хронічним, то Foster C. S. рекомендує до перорального НПЗП призначити цитостатик та продовжити місцеве лікування краплями з ГК. Lee R. W. J. навпаки, вважає, що першим системним препаратом, особливо при гострому увеїті, повинен бути ГК, а в разі його неефективності (спостереження до двох тижнів, визнання увеїту стероїд-резистентним) слід залишити ГК у підтримуючій дозі (10 мг/добу) та призначити один або, в разі потреби, два цитостатики [31]. Багатоцентрове порівняльне дослідження клінічної ефективності комбінації метотрексату та преднізолону Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort (2008) виявило, що тільки 36,1 % хворих на монотерапії преднізолоном у підтримуючій дозі до 10 мг/добу досягли стійкої ремісії запалення, іншим для досягнення ремісії прийшлося збільшувати дозу або переводити на інший вид терапії. Хворі, які при гострому запаленні одразу застосовували преднізолон в комбінації з метотрексатом, були в ремісії протягом року та більше у 76 % випадків [29].

Ера застосування цитостатиків для лікування рецидивуючих та хронічних увеїтів розпочалася з середини 1980-х років, а першими пацієнтами були хворі на ЮРА [21]. Спочатку з'явилися препарати з групи антиметаболітів (метотрексат, азатіопрін,) та алкілів (циклофосфамід, хлорамбуцил), однак вони мали багато системних побічних ефектів, пов'язаних з неселективністю впливу на клітини організму людини. Наступні покоління цитостатиків представлені інгібіторами Т- та В-лімфоцитів (такролімус, мікофенолата мофетіл) та янус-кіназ (тофацитініб). Порівняльні клінічні дослідження лікування увеїтів препаратами з різних груп цитостатиків були проведені у кількох багатоцентричних спостереженнях, в деяких роботах навіть здійснювалось введення цитостатиків субкон'юнктивально та інтравітреально [25, 38, 48]. Однак не слід забувати, що цитостатики призначаються імунологом, ревматологом або терапевтом, а біохімічні показники у крові пацієнтів слід перевіряти раз на три місяці для контролю гепато- та нефротоксичності, пригнічення гемопоєзу та імунітету.

Нестероїдні протизапальні препарати, що блокують фермент циклооксигеназу (ЦОГ) 1 та 2 типу, використовуються при увеїтах місцево та системно. Індометацин та диклофенак натрію призначають у формі очних крапель, а для системного застосування доцільно використовувати селективні блокатори ЦОГ-2, оскільки тільки цей прозапальний фермент виділяється в зонах запалення. Такі селективні препарати як мелоксикам, рефекококсиб, целекоксиб та валдексоксиб мають мінімальні побічні ефекти та входять до переважної більшості схем лікування хворих на системну патологію [1, 7, 30]. Деякі дослідники для лікування увеїту пропонують комбіноване парентеральне застосування нестероїдних та антиоксидантних препаратів, що, на їх думку, потенціуює дію кожного препарату та дає більшу клінічну ефективність (зменшення кількості клітин або зниження ступеня помутніння очної рідини на два ступеня) [1, 6].

За умови відсутності зменшення клітинної ексудації в передню камеру протягом місяця варто застосувати інтравітреальне введення тріамцінолону (0,1 мл — 4 мг) або бетаметазону діпропіонату (0,1 мл — 0,5 мг). У більшості випадків одноразового введення цих препаратів достатньо для пригнічення запалення на період 3–6 місяців. Паралельно з цим суттєво зменшується супутній набряк макули, що проявляється підвищенням гостроти зору [15; 20]. Однак спостерігаються і побічні ефекти ГК, введених в око: підвищення очного тиску та посилення помутніння в кришталику, у 25 % хворих виникає потреба у призначенні гіпотензивних очних крапель, а у 1–2 % хворих зниження очного тиску можна досягти лише при виконанні фільтруючих операцій [40]. ГК у вигляді очних імплантів почали застосовуватись з 2005 року — першим був фторцінолон, який спричиняв офтальмогіпертензію у 75 % випадків, а 37 % хворих потребували фільтруючих операцій. В останні роки застосовується новий біодеградуєчий імплант, що містить 0,7 мг дексаметазона: він суттєво зменшує кістозний набряк макули та позначається на рівні очного тиску лише у 12 % хворих [33].

Окремим розділом у лікуванні увеїтів стоїть імунобіологічна терапія, що представляє собою моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з певними рецепторами та цитокінами як на поверхні імунокомпетентних клітин, так і в сироватці крові. Оскільки такі препарати високоспецифічні, то всі побічні ефекти кортикостероїдів та цитостатиків у них відсутні, а терапевтичний ефект передбачуваний за ступенем і типом своєї дії [27, 42, 46, 51].

Першим імунобіологічним препаратом для лікування увеїту при системних хворобах був етанерцепт — моноклональні антитіла до TNF- $\alpha$ , наступний препарат з цієї ж групи — інфліксимаб, відрізняється від попереднього тим, що нейтралізує

обидві форми TNF- $\alpha$  (розчинену в плазмі крові і трансмембранну), препарат показав більш високу клінічну ефективність і менше побічних ефектів, серед яких було і загострення увеїту [47]. Наступні покоління імунобіологічних препаратів є химерними (комбінованими) імуноглобулінами тварин і людини, вони здатні блокувати не тільки туморнекротичний фактор, а й II-2, антиген CD-20 та рецептори до II-1 на імунокомпетентних клітинах [26, 36, 52].

До переваг імунобіологічної терапії відноситься швидкість та вираженість терапевтичного ефекту, що можна порівняти тільки з пульс-терапією ГК, а до недоліків — зниження імунітету та можливість розвитку опортуністичних інфекцій. Окрім того, недостатня кількість клінічних випробувань імунобіологічної терапії для лікування увеїтів та сама гетерогенність увеїтів не дозволили створити клінічних рекомендацій та стандартів лікування. Також

відкритим залишається питання щодо дози антици-токінового препарату для отримання оптимального балансу між ефективністю і побічними ефектами, а також тривалості курсу імунобіологічної терапії при увеїтах.

**Висновок.** Незважаючи на достатню кількість даних про різноманітні прояви запалення у судинній оболонці у вигляді самостійного запалення та у поєднанні з ревматичною патологією, загальна картина увеїтів розрізнена та не систематизована. Окрім того, не існує єдиного алгоритму обстеження і лікування хворих на увеїт в поєднанні з системним ревматичним захворюванням. Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем запалення у оці та суглобах, станом імунної системи та типом перебігу увеїтів і спондилоартритів дозволить виробити алгоритм лікування із застосуванням глюкокортикоїдів, імунокоректорів та імунобіологічних препаратів.

### Література

1. **Абсаликова Д. К.** Клинико-экспериментальное обоснование комбинированной терапии эндогенных увеитов нестероидными противовоспалительными средствами и антиоксидантами / Абсаликова Д. К., Мальханов В. Б. // Вестник ОГУ. — 2011. — № 14 (133). — С. 12–15.
2. **Годзенко А. А.** Перспективы лечения увеита при ревматических заболеваниях / **Годзенко А. А.** // Современная ревматология. — 2011. — № 2. — С. 37–42.
3. **Дроздова Е. А.** Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение: дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук: специальность 14.01.18 «Офтальмология» / Дроздова Е. А. — Челябинск. — 2006. — 319 с.
4. **Жабоедов Г. Д.** Передние эндогенные увеиты и HLA-B27 антиген / Жабоедов Г. Д., Иванова Н. В., Копаченко А. И. // Офтальмологический журнал. — 2010. — № 3. — С. 61–66.
5. **Збітнева С. В.** Захворюваність населення України на хвороби ока та його придаткового апарату / Збітнева С. В. // Вісн. соціалістичної та орган.охорони здоров'я України. — 2010. — № 3. — С. 14–18.
6. **Савко В. В.** Особенности лечения хронических увеитов / Савко В. В., Коновалова Н. В., Нарицына Н. И. // Офтальмологический журнал. — 2009. — № 3. — С. 83–86.
7. **Сенченко Н. Л.** Увеиты / Сенченко Н. Л., Щуко А. Г., Малышев В. В. — Москва: ГЭОТАР-Медиа. — 2010. — 156 с.
8. **Aarvak T.** Cell-cell interactions in synovitis: Antigen presenting cells and T cell interaction in rheumatoid arthritis / Aarvak T., **Natvig J. B.** // Arthritis Res. — 2001. — Vol. 3. — № 1. — P. 13–17.
9. **Ali A.** Seronegative spondyloarthropathies and the eye / Ali A., Samson C. M. // Curr Opin Ophthalmol. — 2007. — Vol. 18(6). — P. 476–480.
10. **Atan D.** Cytokine Polymorphism in Noninfectious Uveitis / Atan D., Fraser-Bell S., Plskova J. [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2010. — Vol 51. — № 8. — P. 4133–4142.
11. **Bae J. H., Lee C. S., Lee S. C.** Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetate for treatment of uveitic cystoid macular edema / Bae J. H., Lee C. S., Lee S. C. // Retina. 2011. — Vol. 31 (1) — P. 111–118.
12. **Cervantes-Castaneda R. A.** The role of azathioprine in the treatment of ocular inflammatory disease: a six month follow-up analysis. / Cervantes-Castaneda R. A., Bhat P. V., Huynh N. [et al.] // Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting; April 27-May 1. — 2008. — Abstract 5822.
13. **Chang J. H.** Recurrent hypopyon in chronic anterior uveitis of pauciarticular juvenile idiopathic arthritis / Chang J. H., McCluskey P. J., Grigg J. R. // Br J Ophthalmol. — 2006. — № 90(10). — P. 1327–1328.
14. **Chen L.** Diminished frequency and function of CD4+CD25high regulatory T cells associated with active uveitis in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome / Chen L., Yang P., Zhou H. [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2008 Aug. — Vol. 49(8). — P. 3475–3482.
15. **Couch S. M.** Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular edema / Couch S. M., Bakri S. J. // Clinical Ophthalmology. — 2009. — Vol. 3. — P. 41–47.
16. **Deschenes J.** International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis / Deschenes J., Murray P. I., Rao N. A. [et al.] // Ocul Immunol Inflamm. — 2008. — Jan-Feb. — Vol. 16(1). — P. 1–2.
17. **Edelsten C.** Visual loss associated with uveitis in English primary and referral centers / Edelsten C., Reddy M. A., Stamford M. R. [et al.] // Am J Ophthalmol. — 2003. — Vol. 135. — P. 676–680.
18. **Elschnig A.** Studien sur sympathischen ophthalmis: die antigenwirkung des augenpigmentes / Elschnig A. // Graefes Arch Ophthalmol. — 1910. — Vol. 67. — P. 509.



19. **Forrester J. V.** Dendritic cell physiology and function in the eye / Forrester J. V., Xu H., Kuffova L., Dick A. D. [et al.] // *Immunol Rev.* — 2010. — Vol. 234(1). — P. 282–304.
20. **Foster C. S.** Diagnosis and treatment of uveitis // Foster C. S., Vitale A. T. second edition, AjantaOffset&PackagingsLtd., New Dehli, 2013. — p. 101–295.
21. **Galor A.** Comparison of Antimetabolite Drugs as Corticosteroid-Sparing Therapy for Noninfectious Ocular Inflammation / Galor A., Jabs D. A., Leder H. A. // *Ophthalmology.* — 2008. — Vol. 115 (10). — P. 1826–1832.
22. **Grewal I. S.** The role of CD40 ligand in costimulation and T-cell activation / Grewal I. S., Flavell R. A. // *Immunol Rev.* — 1996. — Vol. 153. — P. 85–106.
23. **Hankey D. J.** Interphotoreceptor retinoid binding protein peptide-induced uveitis in B10.RIII mice: characterization of disease parameters and immunomodulation / Hankey D. J., Lightman S. L., Baker D. [et al.] // *Exp Eye Res.* — 2001. — Vol. 72(3). — P. 341–350.
24. **Hecker K. H.** Distinct roles for transforming growth factor- $\beta_2$  and tumour necrosis factor- $\alpha$  in immune deviation elicited by hapten-derivatized antigen-presenting cells / Hecker K. H., Niizeki H., Streilein J. W. // *Immunology.* — 1999. — Vol. 96(3). — P. 372–380.
25. **Huhtinen M.** Acute anterior uveitis and HLA-B27: infectious background, systemic inflammation and prognosis of the patients: academic dissertation / Huhtinen M. — Helsinki, 2002. — 96 p.
26. **Imrie F. R.** Biologics in the treatment of uveitis / Imrie F. R., Dick A. D. // *Curr Opin Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 18. — P. 481–486.
27. **Jabs D. A.** Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop / Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T. // *Am J Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 140. — P. 509–516.
28. **Ke Y.** Ocular regulatory T cells distinguish monophasic from recurrent autoimmune uveitis / Ke Y., Jiang G., Sun D. [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2008. — Sep. — Vol. 49(9). — P. 3999–4007.
29. **Kempen J. H.** Methods for identifying long-term adverse effects of treatment in patients with eye diseases: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Cohort Study / Kempen J. H., Daniel E., Gangaputra S. [et al.] // *Ophthalmic Epidemiol.* — 2008. — Vol. 15 (1). — P. 47–55.
30. **Lee F. F.** Pharmacotherapy of uveitis / Lee F. F., Foster C. S. // *Expert Opin Pharmacother.* — 2010. — Vol. 11 (7). — P. 1135–1146.
31. **Lee R. W. J.** Current concepts and future directions in the pathogenesis and treatment of non-infectious intraocular inflammation / Lee R. W. J., Dick A. D. // *Eye.* — 2012. — Vol. 26. — P. 17–28.
32. **Lee R. W. J.** Steroid refractory CD4+ T cells in patients with sight-threatening uveitis / Lee R. W. J., Schewitz L. P., Nicholson L. B. [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2009. — Vol. 50(9). — P. 4273–4278.
33. **Lowder C.** Dexamethasone intravitreal implant for non-infectious intermediate or posterior uveitis / Lowder C., Belfort Jr R., Lightman S. [et al.] // *Arch Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 129(5). — P. 545–553.
34. **Maca S. M.** HLA-B27 antigen-associated acute anterior uveitis, coping mechanisms and the subjective impression of stress as a trigger: new insights / Maca S. M., Sobala A., Kahraman G. [et al.] // Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2008 Annual Meeting; April 27-May 1. — 2008. — Abstract 795.
35. **Matta B.** Tolerance to Melanin-Associated Antigen in Autoimmune Uveitis Is Mediated by CD4+CD25+ T-Regulatory Cells / Matta B., Jha P., Bora P. S. [et al.] // *Am J Pathol.* — 2008. — Vol. 173(5). — P. 1440–1454.
36. **Maya J. R.** Treatment of Noninfectious Uveitis: Current Options and Agents in Development / Maya J. R., Hanout M., May P. [et al.] // *Retinal Physician.* — 2013. — Vol. 10. — P. 20–23.
37. **Nguyen Q. D.** A cross-sectional study of the current treatment patterns in noninfectious uveitis among specialists in the United States / Nguyen Q. D., Hatf E., Kayen B. [et al.] // *Ophthalmology.* — 2011. — Vol. 118 (1) — p. 184–190.
38. **Nguyen Q. D.** Ocular tolerability and efficacy of intravitreal and subconjunctival injections of sirolimus in patients with non-infectious uveitis: primary 6-month results of the SAVE Study / Nguyen Q. D., Ibrahim M. A., Watters A. // *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection.* — 2013. — Vol. 3. — P. 32.
39. **Nussenblatt R. B.** Treatment of uveitis by oral administration of retinal antigens: results of a phase I/II randomized masked trial / Nussenblatt R. B., Gery I., Weiner H. L. [et al.] // *Am J Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 123 (5). — P. 583–592.
40. **Nussenblatt R. B.** Uveitis: fundamentals and clinical practice / Nussenblatt R. B., Whitcup S. M. // 3-d Ed., St.Louis: Mosby. — 2010. — 480 p.
41. **Okada A. A.** The dream of biologics in uveitis / Okada A. A. // *Arch Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 128(5) — P. 632–635.
42. **Rai G.** Human retinal S-antigen: T cell epitope mapping in posterior uveitis patients / Rai G., Saxena S., Kumar H. [et al.] // *Exp Mol Pathol.* — 2001. — Vol. 70(2). — P. 140–145.
43. **Rosenberg K.** Ocular complication of uveitis / Rosenberg K., Feuer W., Davis J. // *Ophthalmology.* — 2004. — Vol. 111. — P. 2299–2306.
44. **Ruggieri S.** Treg lymphocytes in autoimmune uveitis / Ruggieri S., Frassanito M. A., Dammacco R. [et al.] // *Ocul Immunol Inflamm.* — 2012. — Vol. 20(4). — P. 255–261.
45. **Schewitz-Bowers L. P.** Immune mechanisms of intraocular inflammation / Schewitz-Bowers L. P., Lee R. W. J., Dick D. A. // *Expert Review of Ophthalmology.* — 2010. — Vol. 5(1). — P. 43–58.
46. **Shao H.** Conversion of Monophasic to Recurrent Autoimmune Disease by Autoreactive T Cell Subsets / Shao H., Lei S., Sun S. L [et al.] // *J Immunol.* — 2003. — Nov 15; — Vol. 171(10). — P. 5624–5630.
47. **Smith J. R.** Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic disease / Smith J. R., Levinson R. D., Holland G. N. [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 45(3). — P. 252–257.
48. **Sobrin L.** Mycophenolate mofetil after methotrexate failure of intolerance in the treatment of scleritis or uveitis / Sobrin L., Christen W., Foster C. S. // *Arch Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 126. — P. 186–191.
49. **Streilein J. W.** Immunological non-responsiveness and acquisition of tolerance in relation to immune privilege in the eye / Streilein J. W. // *Eye.* — 1995. — Vol. 9. — P. 236.

50. **Streilein J. W.** Induction of anterior chamber-associated immune deviation requires an intact, functional spleen / Streilein J. W., Niederkorn J. Y. // *J Exp Med.* — 1981. — Vol. 153. — P. 1058.
51. **Taylor S. R.** Intraocular methotrexate can induce extended remission in some patients in noninfectious uveitis / Taylor S. R., Banker A., Schlaen A. [et al.] // *Retina.* 2013. — Vol. 33(10). — P. 2149–2154.
52. **Tomkins-Netzer O.** Can Rituximab Induce Long-Term Disease Remission in Patients with Intra-Ocular Non-Infectious Inflammation? / Tomkins-Netzer O., Taylor S. R. J. Lightman S. // *Ophthalmologica.* — 2013. — Vol. 230(3). — P. 109–115.
53. **Uy H. S.** HLA-B27-associated uveitis and cystoid macular edema / Uy H. S., Christen W. G., Foster C. S. // *Ocular Immunology and Inflammation.* — 2001. — Vol. 9(3). — P. 177–183.
54. **Wacker W. B.** Experimental allergic uveitis III. Manifestations produced in the guinea pig by immunization with homologous retina / Wacker W. B., Barbee J. Y., Macdonald R. // *Invest Ophthalmol.* — 1969. — Vol.8 (4). — P. 381–391.
55. **Wood B.** An Overview of Uveitis and Its Management [Электронный ресурс]. — Электронні дані. — San Diego, California, 2011. — Режим доступу: <http://www.us-pharmacist.com>.

*Поступила 26.03.2015*