

А.А. Яковлев, Т.Н. Никитина, М.М. Костик

Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современные подходы к терапии: обзор литературы

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-96, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 08.04.2025, принята к печати: 16.06.2025

Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) — это наиболее частое внесуставное проявление ЮИА. В настоящее время, несмотря на трудности в диагностике, был разработан общий подход к терапии этого состояния, что позволяет избежать многих долгосрочных осложнений и повысить качество жизни пациентов. Быстрое развитие фармакотерапии, в том числе появление новых иммуносупрессивных и генно-инженерных биологических препаратов, расширяет терапевтический арсенал и повышает шансы на достижение стойкой ремиссии, хотя остается еще немало вопросов относительно безопасности многих генно-инженерных биологических препаратов, оптимального времени отмены терапии и долгосрочного катамнеза у пациентов с ЮИА. В представленном обзоре обобщены и проанализированы современные данные, касающиеся подходов к лечению, эффективности и безопасности терапии, а также перспектив ведения пациентов с увеитом при ЮИА.

Ключевые слова: увеит, иридоциклит, ювенильный идиопатический артрит, терапия, генно-инженерная биологическая терапия, антитела против фактора некроза опухоли альфа

Для цитирования: Яковлев А.А., Никитина Т.Н., Костик М.М. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом. Современные подходы к терапии: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):162–177. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2910>

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — это наиболее распространенное ревматологическое заболевание детского возраста [1]. Увеит является самым частым внесуставным проявлением ЮИА и при отсутствии адекватного лечения приводит к развитию серьезных осложнений со стороны орга-

на зрения, таких как катаракта, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, лентовидная дистрофия роговицы. С учетом угрозы прогрессирующего ухудшения зрения и стойкой инвалидизации ведение увеита при ЮИА должно основываться на раннем выявлении, своевременном и интенсивном противовоспалительном лечении, а также междисциплинарном подходе

Alexandr A. Yakovlev, Tatiana N. Nikitina, Mikhail M. Kostik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. Modern Therapy Approaches: Narrative Review

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis is the most common extra-articular manifestation of JIA. Nowadays, unified approach for the management of this condition has been developed despite all the difficulties in diagnosis. It allows to avoid many long-term complications and improves patients' quality of life. Rapid development of pharmacotherapy (including appearance of new immunosuppressive and genetically engineered biologic drugs) expands the therapeutic methods and increases the chances in achieving sustained remission. However, still there are many questions regarding genetically engineered biologic drugs safety, optimal time to treatment cessation, and long-term follow-up in patients with JIA. This review summarizes and analyzes modern data regarding treatment approaches, therapy efficacy and safety, and perspectives for managing patients with uveitis and JIA.

Keywords: uveitis, iridocyclitis, juvenile idiopathic arthritis, therapy, genetically engineered biologic drugs, anti-tumor necrosis factor alpha antibodies

For citation: Yakovlev Alexandr A., Nikitina Tatiana N., Kostik Mikhail M. Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. Modern Therapy Approaches: Narrative Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):162–177. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2910>

с участием как ревматолога, так и офтальмолога [2]. Во многих странах разработаны клинические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за увеитами, ассоциированными с ЮИА. Однако по мере накопления знаний о клиническом течении, патогенезе, терапевтических подходах и долгосрочных исходах данные рекомендации подлежат регулярному пересмотру и актуализации [3–5].

Таким образом, представляется актуальным и необходимым обобщить имеющиеся данные с учетом появления новых препаратов и накопления сведений об уже применяющихся лекарственных средствах.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Увеит, ассоциированный с ЮИА, несмотря на современные успехи в терапии, по-прежнему остается серьезным заболеванием, способным приводить к значимому снижению зрительных функций вплоть до полной их утраты. Увеит, ассоциированный с ЮИА, является сферой интересов ревматолога и офтальмолога, что требует формирования слаженной командной работы медицинских специалистов [2]. На современном этапе во многих странах разработаны рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению за ЮИА-ассоциированными увеитами, однако в связи с появлением новых знаний о патогенезе, особенностях течения заболевания, подходах к терапии и долгосрочных исходах эти рекомендации требуют регулярного обновления [3–5]. В настоящее время в Российской Федерации действуют только клинические рекомендации по неинфекционным увеитам [6], отдельные рекомендации по увеитам, ассоциированным с ЮИА, были опубликованы ранее [7].

Ключевыми моментами в лечении увеита, ассоциированного с ЮИА, являются ранняя диагностика и адекватное определение активности, в связи с чем все руководства указывают на важность скрининговых мероприятий для пациентов — как подозрительных по ЮИА, так и с установленным диагнозом [8]. Целью лечения является достижение сначала медикаментозной, а затем, по возможности, безмедикаментозной ремиссии с активностью процесса = 0 [8, 9]. Активность процесса определяется по действующей стандартной номенклатуре увеитов и включает в себя оценку клеточной реакции передней камеры глаза и феномена Тиндаля [10].

При лечении увеитов применяется ступенчатый подход, который подразумевает постепенное усиление терапии при невозможности установления контроля или прогрессировании заболевания [3, 5, 8]. Препаратами первой линии выступают топические глюкокортикоиды (ГК) в форме глазных капель. По мере интенсификации терапии при недостаточной эффективности топических ГК применяются сначала синтетические (небиологические) болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (сБМПП), среди которых препаратом выбора является метотрексат, и биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (бБМПП) из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), среди которых препаратом выбора является адалимумаб. При неэффективности предыдущих терапевтических опций могут использоваться бБМПП из группы блокаторов интерлейкина (IL) 6, ингибиторы костимуляции лимфоцитов (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 — cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; CTLA-4) или антител к В-лимфоцитам (анти-CD-20), однако их эффективность и безопасность ограничены серией наблюдений. Ступенчатый подход к терапии представлен на рисунке.

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКИХ И СИСТЕМНЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

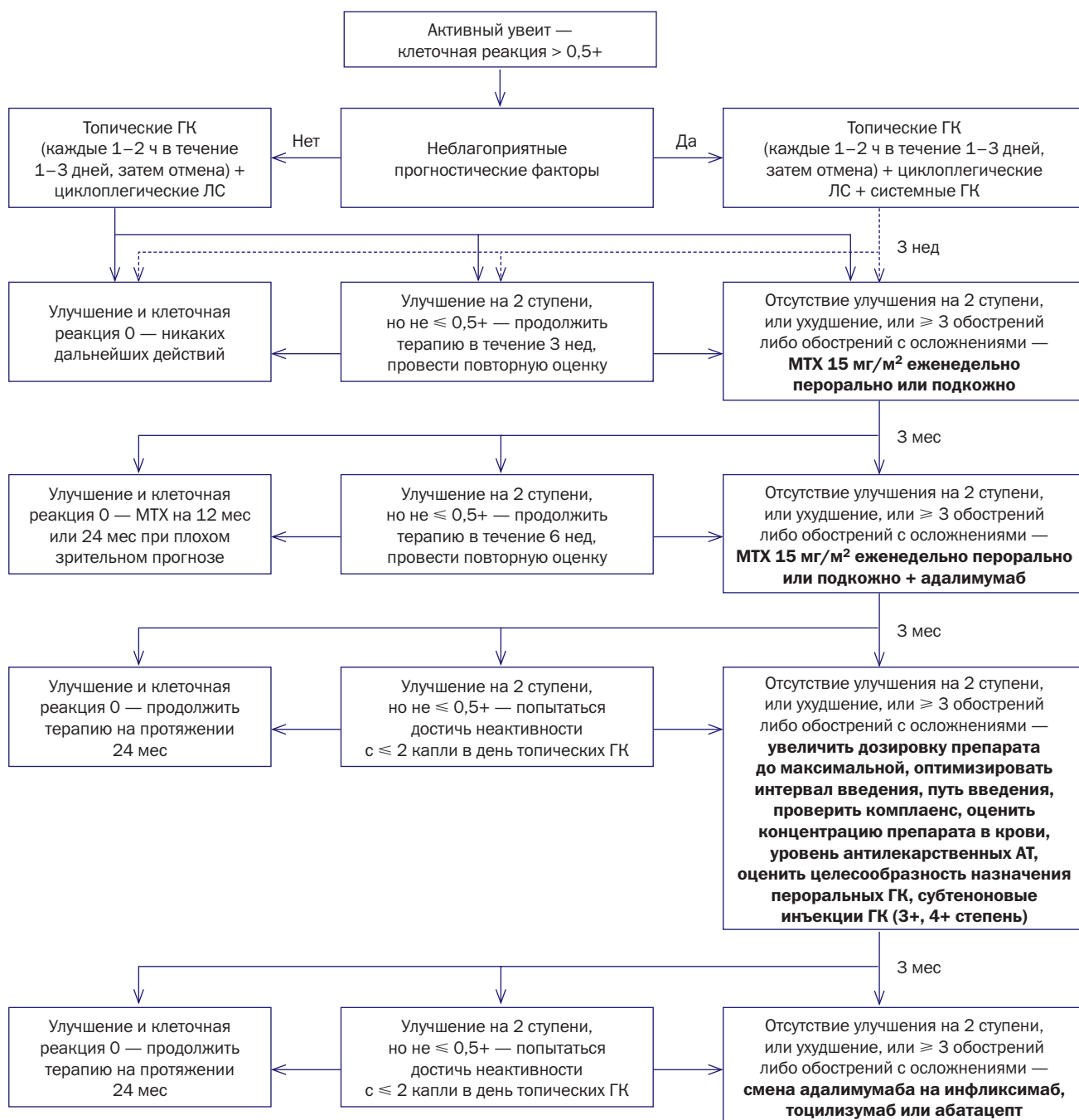
Имеющиеся рекомендации сходятся в позиции [3, 5, 6], что топические ГК являются препаратами первой линии терапии при лечении увеитов, ассоциированных с ЮИА. Количество инстилляций определяется степенью тяжести увеита и выраженностью клеточной реакции, однако в зависимости от региона отмечаются разные режимы введения: от одной инстилляции каждый час [11] до одной 1–2 раза в день [3]. Отечественными рекомендациями предлагается режим введения от 2 до 5 инстилляций в сутки [6]. Главные опасения этой терапии связаны с развитием нежелательных эффектов — в основном в виде офтальмогипертензии или глаукомы [12, 13], катаракты, реже — системных нежелательных эффектов, связанных с развитием синдрома Кушинга [13]. Риски нежелательных явлений увеличиваются при билатеральном применении топических ГК с высокой противовоспалительной активностью, в высоких дозах и у детей младше 4 лет [13]. Известные данные позволяют говорить о том, что инстилляция до 3 капель в сутки безопасны и не приводят к развитию стероид-ассоциированной катаракты [14]. В настоящее время предпочтение отдается дексаметазону 0,1% [13] или ацетату преднизолона 1% [3].

В контексте обсуждения применения ГК также необходимо затронуть еще два важных момента — применение интраокулярных инъекций и системную терапию высокими дозировками коротким курсом (пульс-терапию). В настоящее время в медицинском сообществе нет однозначного консенсуса по применению интраокулярных инъекций и системной терапии.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям [6], необходимо проведение параболбарных или субтеноновых инъекций ГК для установления контроля над тяжелыми увеитами (клеточная реакция $\geq 2+$ согласно стандартной номенклатуре [10]). Однако многие руководства подчеркивают, что интраокулярные инъекции можно рассматривать только как «спасительную терапию» (“rescue therapy”) [11, 13] в исключительных случаях — при наличии факторов риска [13] (массивное воспаление передней камеры, гипотония, макулярный отек, плотные опакитаты стекловидного тела) или когда другие терапевтические опции исчерпаны. Инъекции дексаметазона обладают быстрым, но кратковременным эффектом [15], а также характеризуются более низкой вероятностью развития системных побочных явлений.

Системные ГК менее эффективны в снижении клеточной реакции передней камеры глаза, чем топические ГК [13], в связи с чем международные медицинские сообщества придерживаются единого мнения [3, 8, 13], что системная терапия ГК может быть использована в качестве переходной терапии (bridge therapy) на короткий период, до тех пор пока не будет достигнут эффект синтетических или биологических БМПП. Обычно системная терапия ГК назначается перорально в высоких дозах (1–2 мг/кг/сут), промежуточных дозах (0,15–1,0 мг/кг/сут) или низких дозах ($\leq 0,15$ мг/кг/сут) при расчете по преднизолону или его эквиваленту [16]. Однако использование системных ГК у детей может привести не только к развитию известных осложнений в виде офтальмогипертензии, набора массы тела, формирования стероидрезистентной катаракты, но и к задержке роста, в связи с чем в случае перорального применения рекомендовано снижение дозировки в течение 4 нед до менее чем 0,15 мг/кг, и суммарная продолжительность терапии не должна превышать 3 мес [13]. В тяжелых случаях возможно однократное назначение пульс-

Рисунок. Ступенчатый подход к терапии ЮИА-ассоциированных увеитов (адаптировано из [2])
Figure. Stepwise approach to JIA-associated uveitis' management (adapted from [2])



Примечание. ЛС — лекарственные средства; ГК — глюкокортикоиды; АТ — антитела.

Note. MP (ЛС) — medicinal products; GC (ГК) — glucocorticoids; AB (АТ) — antibodies.

терапии метилпреднизолоном в дозе 10–30 мг/кг/сут в виде однократных инфузий в течение 3 дней [13, 17]. Согласно отечественным рекомендациям [6], системные ГК играют ключевую роль в терапии острой фазы воспаления и рекомендованы к назначению при неэффективности топических ГК как первая линия терапии, что входит в противоречие с рекомендациями American College of Rheumatology (ACR), которые указывают на предпочтительность использования и интенсификации терапии топическими ГК [3], нежели применения системной терапии.

При проведении топической терапии ГК нередко требуется сопроводительное лечение, направленное на про-

филактику образования задних синехий — с этой целью применяются мидриатики [6,13], а в ряде случаев дополнительно назначаются препараты для снижения внутриглазного давления. Кроме того, все руководства подчеркивают недопустимость монотерапии топическими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в связи с их низкой эффективностью по сравнению с топическими ГК [6, 11, 13], однако возможно их использование в составе комбинированной терапии.

Возможно также применение интравитреального имплантата дексаметазона. Некоторые исследования показывают его эффективность для установления контроля над упорно текущим увеитом [18], а также

он может предотвращать развитие постоперационных осложнений [19]. Международные рекомендации [11, 13] допускают возможность применения интравитреальных имплантатов при тяжелых формах увеита. Однако использование данного метода может сопровождаться повышенным риском развития таких осложнений, как катаракта и офтальмогипертензия/глаукома [13]. Согласно отечественным рекомендациям, такой метод лечения применяется только у пациентов старше 18 лет [6].

Оценка эффективности терапии топическими ГК определяется в ходе регулярного мониторинга воспалительной активности врачом-офтальмологом. Прямым показанием к назначению системной терапии сБМПП является невозможность установить контроль над внутриглазным воспалением в течение 3 мес [2, 3, 13], в связи с чем, по мнению международного медицинского сообщества [3, 6, 13], при сохранении потребности в топических ГК (1–2 капли в сутки из расчета по 1% ацетату преднизолона) в течение 3 мес и более необходима эскалация терапии. В случае наличия факторов риска, угрожающих снижением/потерей зрения, при невозможности установить контроль над воспалением в течение 3 нед возможна более ранняя инициация системной иммуносупрессивной терапии сБМПП [11, 13]. В некоторых случаях при наличии прогностически неблагоприятных факторов возможна незамедлительная инициация системной цитостатической терапии сБМПП [8]. К прогностически неблагоприятным факторам, согласно консенсусу, относятся [8]:

- увеит, предшествовавший артриту;
- задние синехии;
- мужской пол;
- лентовидная кератопатия;
- глаукома;
- катаракта;
- снижение остроты зрения в дебюте;
- гипотония;
- макулярный отек;
- плотная опакитация стекловидного тела.

ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ СТУПЕНИ: СИСТЕМНАЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

К терапии второй ступени относится системная цитостатическая терапия, проводимая сБМПП, большинство из которых являются антиметаболитами (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил и другие) [2, 3, 20]. Системное использование ГК также относится ко второй ступени и обсуждалось в предыдущем разделе.

Метотрексат относится к первой линии второй ступени терапии, обладает стероидсберегающим эффектом и является наиболее часто применяемым препаратом у пациентов с ЮИА-ассоциированным увеитом [21, 22]. Механизм действия метотрексата связан с ингибированием синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата в результате необратимого связывания с дигидрофолатредуктазой, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат. Стандартная дозировка составляет 10–15 мг/м² в неделю [3, 4, 13]. Однако часть исследований показывают, что лечение высокими дозами метотрексата способствует более быстрому установлению контроля над заболеванием при схожем профиле безопасности [23]. Несмотря на отсутствие рандомизированных placebo-контролируемых мультицентровых исследований, посвященных оценке эффективности метотрексата при увеите, ассоциированном с ЮИА, данные метаанализа существующих публикаций свидетельствуют о его достаточной эффективности в купировании внутриглазного воспаления [22], что

согласуется с результатами наблюдательных исследований, подтверждающих его эффективность при лечении неинфекционных увеитов в целом [24].

Единого мнения об оптимальном пути применения метотрексата не существует, однако предпочтительным для высоких дозировок является парентеральный путь введения в связи с особенностями биодоступности [25–27]. Некоторыми исследованиями показано, что при пероральном приеме метотрексата в высоких дозировках не происходит пропорционального повышения концентрации препарата в крови [25, 26], что может быть связано с эффектом первого прохождения (биоэлиминация и биотрансформация) через печень или ограниченным всасыванием в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в связи с тем, что часть метотрексата утилизируется микрофлорой кишечника [27].

Важным аспектом эффективности метотрексата при ЮИА-ассоциированных увеитах является его возможное протективное действие в отношении развития новых случаев увеита у детей с ЮИА [28]. В одноцентровом исследовании было показано, что монотерапия метотрексатом может отсрочить возникновение увеита, но не способна полностью остановить тяжелое течение заболевания, что подтверждается более коротким временем ремиссии и необходимостью дополнительной терапии сБМПП в связи с плохим контролем над внутриглазным воспалением [29]. Также было показано, что увеит чаще развивается у пациентов, получавших только НПВП или внутрисуставные введения ГК, поэтому часть авторов рассматривают отсутствие терапии метотрексатом в качестве предиктора возникновения увеита [30, 31]. Слабой частью этих исследований является тот факт, что увеит чаще встречается у пациентов с олигоартритом, которые реже получают терапию метотрексатом, — в отличие от пациентов с полиартритом, где частота увеита ниже, а частота применения метотрексата выше [30, 31].

Азатиоприн — еще один препарат из группы антиметаболитов. По механизму действия он является конкурентным антагонистом гипоксантина. Препарат нарушает синтез нуклеиновых кислот и конкурирует за гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазу. Азатиоприн назначается реже, чем метотрексат. Он может быть эффективен у детей, однако обладает более высоким риском развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ [32, 33]. Азатиоприн показал себя как стероидсберегающий агент в монотерапии увеитов, но для достижения значимого эффекта потребовалось несколько месяцев. Азатиоприн обычно применяется в суточной дозе 1–3 мг/кг 1–2 раза в день [34].

Микофенолата мофетил (ММФ) — иммуносупрессивный препарат с цитостатическим механизмом действия. Он нарушает синтез гуанозиновых нуклеотидов, ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу. В настоящее время неясно, в какой оптимальной дозе использовать ММФ в терапии увеитов [35], обычно терапия начинается с разовой дозы 600 мг/м², которая применяется 2 раза в день, с максимальной суточной дозой 2000 мг/сут [13]. На сегодняшний день число исследований, посвященных использованию ММФ в терапии увеитов при ЮИА, ограничено, однако ряд источников показывают его эффективность при купировании внутриглазного воспаления, а также демонстрируют стероидсберегающий эффект [36–38]. Возможно, ММФ менее эффективен в отношении суставного воспаления [38], кроме того, препарат обладает выраженными побочными эффектами в виде потери волос, лейкопении, гастроинтестинальных проявлений [39].

Рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых исследований эффективности СБМПП в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов не проводилось, однако есть ряд исследований, в ходе которых изучались сравнительная эффективность и стероидсберегающие эффекты препаратов из группы антиметаболитов при неинфекционных увеитах. Одним из наиболее значимых в этой области является исследование FAST (First-line Antimetabolites as Steroid-sparing Treatment) Uveitis Trial (Клиническое исследование антиметаболитов первой линии как стероидсберегающей терапии увеита). В ходе исследования было показано, что среди больных задним увеитом или панuveитом лучшие показатели эффективности были среди пациентов, получавших терапию метотрексатом ($n = 58$; 74,4%), в сравнении с таковыми у пациентов, получавших терапию ММФ ($n = 42$; 55,3%; разница 19,1% [95% доверительный интервал (ДИ): 3,6–30,6%]; отношение рисков (ОШ) = 2,35 [95% ДИ: 1,16–4,90]; $p = 0,02$); тогда как среди пациентов с параспланитом эффективность метотрексата была ниже ($n = 6$; 33,3%) по сравнению с ММФ ($n = 14$; 63,6%; разница –30,3% [95% ДИ: –51,6–1,1%]; ОШ = 0,29 [95% ДИ: 0,08–1,05]; $p = 0,07$; P для взаимодействия в смешанной регрессионной модели = 0,004). Таким образом, метотрексат был более эффективен в контроле внутриглазного воспаления, но не при всех локализациях увеита показал идентичную эффективность [40].

В ходе дополнительного анализа было установлено, что единственным предиктором недостаточной эффективности и метотрексата, и ММФ было наличие васкулита сетчатки (скорректированное ОШ = 8,6 [95% ДИ: 1,6–47]; $p = 0,014$) [41]. Необходимо учитывать, что исследование проводилось у взрослых с неинфекционными увеитами, среди которых наиболее часто встречались панuveит или задний увеит, в связи с чем нельзя экстраполировать полученные данные на детей с ЮИА-ассоциированными увеитами. Другое рандомизированное клиническое исследование не выявило статистически значимой разницы в эффективности ММФ и метотрексата при неинфекционных увеитах [42]. В связи с неоднозначными результатами исследований, а также отсутствием исследований с участием педиатрических пациентов роль и эффективность ММФ при лечении ЮИА-ассоциированных увеитов в детском возрасте остается неясной.

Сульфасалазин — противовоспалительный препарат, применяемый при лечении энтезит-ассоциированного артрита у детей, анкилозирующего спондилита у взрослых, воспалительных заболеваний кишечника и реже — ревматоидного артрита у взрослых [43]. Для пациентов с энтезит-ассоциированным артритом характерно наличие острого переднего увеита [44]. В настоящее время некоторые руководства рекомендуют применение сульфасалазина для лечения HLA-B27-позитивного острого переднего увеита у взрослых [13], поскольку было показано снижение частоты обострений острого переднего увеита [45, 46], вероятно, за счет снижения проницаемости гемеофтальмического барьера [46]. Однако необходимо внести поправку, что эти исследования проводились у взрослых пациентов. Единственное исследование эффективности сульфасалазина в терапии увеита у детей с хроническим артритом не позволяет однозначно говорить об этом показателе [47].

Циклоспорин А — это иммунодепрессант, воздействующий на Т-лимфоциты. Механизм действия препарата связан с подавлением образования и высвобождения

лимфокинов за счет ингибирования активности кальциневрина. К наиболее распространенным побочным эффектам относятся диспепсические явления, артериальная гипертензия, гипертрихоз, поражение печени и почек [2, 39]. Описано возникновение циклоспорин-ассоциированной нефропатии с фокальным интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией. Обычная доза препарата составляет 2,5–5,0 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема [48]. Несмотря на то, что это один из немногих препаратов, чья эффективность при терапии неинфекционных увеитов была доказана в рандомизированном двойном слепом исследовании [49], мультицентровое ретроспективное исследование показало, что циклоспорин А имеет невысокую эффективность в качестве монотерапии ЮИА-увеита [50], однако он может быть использован как дополнение к иммуносупрессивной терапии или в случаях непереносимости метотрексата. Циклоспорин А возможно применять в качестве препарата резерва при рефрактерном увеите, не ответившем на другие биологические и/или синтетические БМПП [13].

Такролимус — другой представитель группы блокаторов кальциневрина. Обладает схожим с циклоспорином А механизмом действия. В настоящее время нет крупных исследований применения такролимуса при ЮИА-ассоциированном увеите. В единственном когортном ретроспективном исследовании ($n = 62$) без контрольной группы и с преобладанием взрослых пациентов с идиопатическим увеитом терапия такролимусом позволила снизить дозу системных ГК и улучшить остроту зрения [51]. Побочные эффекты схожи с циклоспорином А. Разовая применяемая доза такролимуса — 50–150 мкг/кг 2 раза в день [2].

ТЕРАПИЯ ТРЕТЬЕЙ СТУПЕНИ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИНГИБИТОРЫ TNF- α

Следующим этапом терапии ЮИА-ассоциированных увеитов при неэффективности СБМПП является применение ББМПП [3, 5, 8].

Биологические БМПП — это относительно новый класс препаратов для лечения ревматических заболеваний, в том числе внутриглазного воспаления. Понятие «биологические» подразумевает сложное молекулярное строение, когда молекулы либо получены из живых организмов, либо созданы при помощи технологии с участием рекомбинантной ДНК [52], что привело к появлению термина «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Мишенью для этих препаратов являются медиаторы воспаления [33]. Известно, что уровни провоспалительных цитокинов, секретирующихся иммунными клетками, повышены как в плазме, так и в водянистой влаге глаза пациентов с увеитами [53, 54], а экспериментальная модель увеитов на мышах подтверждает роль TNF- α во внутриглазном воспалении [55, 56]. Препараты, применяемые в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов, включают в себя антитела, блокирующие TNF- α , IL-1, антитела против В-лимфоцитов, антитела, блокирующие костимуляцию Т-лимфоцитов. За прошедшее время было выполнено множество исследований эффективности ГИБП при лечении ревматических заболеваний, в том числе суставного синдрома при ЮИА [57]. Эти же препараты используются и при лечении увеита. В настоящее время для лечения увеитов, ассоциированных с ЮИА, имеются следующие препараты, зарегистрированные на территории Российской Федерации:

- инфликсимаб*;
- адалимумаб;
- голимумаб**;
- тоцилизумаб**;
- абатацепт**;
- ритуксимаб*.

Перед инициацией БМПП необходимо в обязательном порядке провести скрининг на скрытые инфекции, в том числе туберкулез и гепатит, с целью избежать возможных осложнений или обострения заболеваний в ходе терапии [5, 6, 13].

Ингибиторы TNF- α — это ГИБП, способные прерывать сигнальную цепочку, опосредованную TNF- α , который относится к провоспалительным цитокинам, синтезирующимся моноцитами и макрофагами. TNF- α оказывает влияние на липидный обмен, коагуляцию, функционирование эндотелия, а также стимулирует продукцию IL-1, IL-6, IL-8, активирует лейкоциты [58].

Ингибиторы TNF- α — наиболее часто применяемые ГИБП при лечении увеитов, ассоциированных с ЮИА. В настоящее время они представлены следующими препаратами:

- 1) моноклональные антитела к TNF- α — адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол;
- 2) растворимый рецептор к TNF- α — этанерцепт.

Побочные эффекты ингибиторов TNF- α включают в себя головные боли, локальные реакции в месте инъекции, сыпи, анемии, повышение трансаминаз, частые острые респираторные инфекции, синуситы, боли в животе, диспепсические явления [58]. Применение моноклональных антител может приводить к реактивации латентного туберкулеза, развитию тяжелых бактериальных инфекций. Появление новообразований также вызывает некоторое беспокойство, однако крупные исследования не показывают увеличения частоты онкологических болезней в группах, получающих ингибиторы TNF- α [58]. Часть пациентов могут развить лекарственно-индуцированную системную красную волчанку. Также следует избегать применения ингибиторов TNF- α при демиелинизирующих заболеваниях [58].

Этанерцепт — это димерный протеин, являющийся растворимым рецептором к TNF- α . Механизм действия этанерцепта заключается в связывании свободного TNF. В настоящее время этанерцепт не рекомендован к применению при ЮИА-ассоциированном увеите в связи с отсутствием доказанной эффективности, а также случаями возникновения увеита *de novo* на фоне его применения [59, 60]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что эффект значимо не отличается от плацебо [61]. Эффективность и роль этанерцепта в терапии увеитов остается не до конца ясной [62, 63]. Несмотря на случаи развития увеита *de novo*, рядом одноцентровых исследований показан возможный профилактирующий эффект этанерцепта в отношении развития увеита [60].

Адалимумаб — это человеческое моноклональное антитело, единственный препарат из группы, получивший одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA) для лечения неинфекционного увеита [64]. Механизм действия адалимумаба опосредован несколькими механизмами:

- 1) связывание TNF- α и блокирование его взаимодействия с рецептором;
- 2) комплемент-опосредованный лизис клеток, с которыми связан TNF- α [65].

В настоящее время показана эффективность адалимумаба как в составе монотерапии, так и в комбинации с БМПП [66–68], что было продемонстрировано в серии рандомизированных клинических исследований, два из которых были посвящены ЮИА-ассоциированным увеитам [66, 69, 70], а другие включали взрослых с неинфекционными увеитами [71]. Было проведено два метаанализа, один из которых оценивал эффективность адалимумаба при ЮИА-ассоциированных увеитах [63], а другой — при неинфекционных увеитах [72]. В настоящее время имеется серьезная доказательная база эффективности адалимумаба при неинфекционных, в том числе ЮИА-ассоциированных, увеитах. Ряд исследований демонстрируют выраженный стероидсберегающий эффект адалимумаба [67, 73, 74], а также улучшение качества жизни, связанного со зрительными функциями [75]. Было показано, что адалимумаб не только помогает установить контроль над воспалением, но и в долгосрочной перспективе способен его удерживать, снижая частоту рецидивов увеита [71, 76, 77], хотя ряд исследований этой способности не обнаружили [60, 78]. Стоит отметить, что наилучший эффект адалимумаб демонстрирует, когда назначается бионаивным пациентам, то есть в качестве препарата первой линии среди ГИБП. Если пациент до этого уже получал какой-либо другой ингибитор TNF- α , эффективность адалимумаба менее высока [72, 78, 79].

Также неясна роль противолечарственных антител к адалимумабу. Ряд исследований показывают, что их наличие может быть связано с более частыми рецидивами заболевания и более высокими показателями активности по визуальной аналоговой шкале [80, 81], однако другие исследователи не смогли подтвердить эту гипотезу [67]. Ряд исследований демонстрируют, что использование небиологических БМПП, в частности метотрексата, дополнительно к адалимумабу может уменьшать выработку противолечарственных антител к нему [81, 82], однако не все авторы смогли это подтвердить [80]. Согласно действующим рекомендациям, адалимумаб применяется в дозе 24 мг/м², но чаще 20 мг подкожно каждые 2 нед при массе тела < 30 кг и 40 мг подкожно каждые 2 нед при массе тела $\geq$ 30 кг [13, 83]. Возможно применение адалимумаба в терапии увеитов в интенсивном режиме — 1 раз в неделю, что также не противоречит действующим рекомендациям [3]. Исследования подтверждают безопасность и эффективность в таком режиме — аналогично стандартному режиму применения каждые 2 нед [84].

Профиль безопасности адалимумаба подробно исследовался с момента его появления и начала массового использования при иммуновоспалительных заболеваниях. В настоящее время все источники сходятся во мнении, что адалимумаб обладает хорошим профилем безопасности. Для него характерны в основном нетяжелые побочные эффекты, обычно локального характера в виде покраснения, боли в месте инъекции, и нетяжелые инфекции, чаще всего не требующие антибактериальной терапии [63, 72, 74], однако в одном рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что побочные эффекты чаще встречаются в группе пациентов, получавшей адалимумаб, чем в группе плацебо [70]. Один метаанализ указывает на возможность развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих адалимумаб [63], хотя в настоящее время достаточных подтверждающих данных не получено.

* Применение вне инструкции к препарату (off-label) по показанию ЮИА в детском возрасте.

** Разрешен у детей с ЮИА, ЮИА-ассоциированный увеит как отдельное показание в инструкции не оговаривается.

Остается неясным вопрос о взаимосвязи адалимумаба с риском развития демиелинизирующих заболеваний. Ряд исследователей рекомендуют МРТ-скрининг с целью выявления аномалий миелинизации до начала терапии адалимумабом в связи с тем, что терапия адалимумабом может быть ассоциирована с риском развития демиелинизации, хотя в их выборке случаев развития демиелинизирующих заболеваний выявлено не было [67]. В другом исследовании на фоне интенсивной терапии адалимумабом был выявлен один случай рассеянного склероза [85]. В мультицентровом исследовании было показано, что частота встречаемости демиелинизирующих заболеваний при терапии адалимумабом была выше описанной ранее, однако соответствовала общепопуляционной [71].

Ряд исследований были посвящены экономической оценке применения адалимумаба. Терапия адалимумабом является более выгодной с точки зрения фармакоэкономики по сравнению с инфликсимабом в связи с более быстрым достижением ответа, более хорошим уровнем контроля над заболеванием, повышением качества жизни [82]. Однако из-за высокой стоимости вероятность того, что лечение адалимумабом будет экономически оправданным, составляет менее 1%, что требует либо снижения цены препарата, либо появления биосимиляров [86].

Инфликсимаб — это химерное моноклональное антитело, ингибирующее как циркулирующий, так и свободный TNF- α [87]. В настоящее время имеется довольно большая доказательная база эффективности инфликсимаба в терапии ЮИА-ассоциированных увеитов. Многие исследования показывают, что инфликсимаб обладает сравнимой эффективностью с адалимумабом. В ретроспективном исследовании было продемонстрировано, что инфликсимаб и адалимумаб снижали частоту обострений увеита без значительных различий между группами [77]. Ряд других исследований показали аналогичные результаты [88] и продемонстрировали эффективность инфликсимаба при лечении увеитов — как идиопатических, так и ЮИА-ассоциированных [59, 89, 90]. Позже эти данные были подтверждены систематическими обзорами и метаанализами [91–93]. В метаанализе [63] демонстрируется более низкая способность инфликсимаба удерживать контроль над внутриглазным воспалением. Необходимо учитывать, что инфликсимаб может быть менее эффективным в случае, когда он применяется после других ингибиторов TNF- α [94], однако интерпретация может быть затруднена в связи с крайне маленькой выборкой.

Инфликсимаб, как и другие ингибиторы TNF- α , продемонстрировал выраженный стероидсберегающий эффект [94, 95], сравнимый с эффектом адалимумаба [93], что позволяет уменьшить риски известных побочных эффектов терапии ГК. Однако не все исследования смогли в равной степени доказать этот эффект [96].

Необходимо отметить, что результаты ряда работ не столь оптимистичны: вероятность достижения ремиссии на инфликсимабе значительно ниже, чем на адалимумабе [97], а также инфликсимаб хуже удерживает контроль над внутриглазным воспалением, нежели адалимумаб [97–99]. Исследователи предполагают, что меньшая эффективность инфликсимаба может объясняться наличием противолечательных антител [95]. Инфликсимаб характеризовался меньшим показателем drug retention rate в сравнении с адалимумабом [91]. Drug retention rate — это уровень удержания препарата или продолжительности терапии препаратом, то есть показатель, отражающий, как долго пациенты продолжают принимать препарат в клинической практике.

Согласно клиническим рекомендациям, инфликсимаб применяется в дозе 3–10 мг/кг на 0, 2, 6-й нед, а далее 1 раз каждые 8 нед [6]. Схожий режим введения предлагается и в зарубежных руководствах [3, 11, 13]. Согласно мнению ряда исследователей, это является преимуществом инфликсимаба над адалимумабом, так как предлагает более гибкие схемы лечения по кратности и вводимой дозировке [94]. В терапии увеитов инфликсимаб рекомендуется использовать вне инструкции к препарату в режиме дозирования 6–10 мг/кг на неделях 0–2–4 и далее каждые 4 нед [3]. Инфликсимаб характеризуется хорошим профилем безопасности, сравнимым с таковым у адалимумаба [97], однако часть исследователей отмечают, что терапия инфликсимабом сопряжена с более высокой частотой побочных эффектов [98], хотя математические модели со случайными эффектами не показывают подобных результатов [93]. Для инфликсимаба в основном были характерны нетяжелые побочные эффекты, а также инфузионные реакции [90, 92, 96].

Другим препаратом из класса ингибиторов TNF- α является голимумаб — полностью человеческое моноклональное антитело. Серия исследований продемонстрировала способность голимумаба надежно подавлять внутриглазное воспаление при неинфекционных увеитах [100, 101]. Он может быть эффективен при рефрактерных увеитах, не отвечающих на адалимумаб [102–104]. Голимумаб был эффективен у пациентов с потерей чувствительности к адалимумабу, но не у пациентов с первичной неэффективностью ингибиторов TNF- α [104]; показал способность контролировать увеит при болезни Бехчета у взрослых пациентов [105] и HLA-B27-позитивных увеитах [106], что подтверждается данными метаанализа и систематического обзора [63]. Препарат продемонстрировал также стероидсберегающий эффект [104, 105, 107]. Голимумаб обладает хорошим профилем безопасности, сопоставимым с другими ингибиторами TNF- α [107], однако в литературе описаны единичные побочные эффекты в виде генерализованной герпесвирусной инфекции и один случай первичной витреоретинальной лимфомы [105]. Стандартный режим дозирования голимумаба — 50 мг подкожно каждые 4 нед для пациентов с массой тела ≥ 40 кг, 30 мг/м² — с массой < 40 кг [6, 13].

ТЕРАПИЯ ЧЕТВЕРТОЙ СТУПЕНИ: ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ПРОТИВОВРЕМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В терапии увеитов могут применяться и другие классы ББМПП, такие как блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), рекомбинантное антитело к рецептору IL-6 (тоцилизумаб), химерное антитело против антигена CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаб), а также новейший класс БМПП — ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофациитиниб, упадацитиниб).

Абатацепт — это растворимый белок, связывающий с антигеном CD80/CD86 на мембране антигенпрезентирующих клеток, ингибирующий этот костимулирующий путь и тем самым блокирующий активацию Т-клеток. Некоторые исследования показывали его эффективность при лечении рефрактерных ЮИА-ассоциированных увеитов [108, 109]. С помощью этого препарата можно было установить хороший контроль над внутриглазным воспалением, снизив частоту обострений [108]. Необходимо отметить, что абатацепт был эффективным независимо от того, применялся ли он как препарат первой линии терапии или в качестве «терапии отчаяния» [110]. Другие исследователи не настолько оптимистичны. Ряд работ

подчеркивают невозможность достичь длительной ремиссии и полноценного контроля над внутриглазным воспалением на фоне применения абатацепта [110, 111]. При сравнении с тоцилизумабом абатацепт показал меньшую эффективность в отношении хронических увеитов детского возраста [112]. Большинство исследований либо вообще не обнаружили у абатацепта стероидсберегающего эффекта, либо этот эффект был слабее, чем у других биологических БМПП [110–112]. Абатацепт у детей применяется в дозе 10 мг/кг в/в по схеме 0–2–4 нед, затем каждые 4 нед [6, 13].

Другим представителем БМПП является тоцилизумаб — рекомбинантное антитело против IL-6, которое ингибирует активацию Т-клеток, секрецию иммуноглобулинов и ангиогенез [113]. В настоящее время опубликовано довольно много исследований эффективности тоцилизумаба у пациентов с рефрактерными ЮИА-ассоциированными увеитами и с васкулитом сетчатки. В ряде исследований показано, что тоцилизумаб был достаточно эффективен при лечении рефрактерных увеитов и характеризовался улучшением зрительных функций [114–116]. Сообщается, что терапия тоцилизумабом позволяла достичь контроля над внутриглазным воспалением в течение 2–4 нед [117]. Мультицентровое ретроспективное исследование, включившее 25 человек (47 пораженных глаз), продемонстрировало эффективность тоцилизумаба в виде установления контроля над увеитом, улучшения остроты зрения, разрешения кистозного макулярного отека [118]. Исследования подчеркивают способность тоцилизумаба купировать кистозный макулярный отек [114, 115, 119], что показывает важность этого препарата у группы пациентов с осложненным течением увеита. Необходимо отметить выраженный стероидсберегающий эффект тоцилизумаба, позволяющий снизить частоту встречаемости известных побочных эффектов терапии ГК [110, 112, 119]. Однако среди исследователей нет однозначного мнения о том, какой путь применения является оптимальным. Одни исследовательские группы утверждают, что при смене режима введения тоцилизумаба с внутривенных инфузий на подкожные инъекции препарат сохраняет свою эффективность в купировании кистозного макулярного отека, улучшении остроты зрения, а также в поддержании контроля над внутриглазным воспалением [114], другие же, наоборот, считают, что, несмотря на все преимущества, предлагаемые инъекционной формой, она менее эффективна и может быть связана с обострениями как увеита, так и артрита [120].

Важной особенностью тоцилизумаба является его способность контролировать васкулит сетчатки. Тоцилизумаб обладал сравнимой с инфликсимабом эффективностью и позволял купировать воспалительный процесс, что выражалось в улучшении результатов флуоресцентной ангиографии сетчатки [121].

Однако не все исследования показывают хорошую эффективность тоцилизумаба. Ряд публикаций демонстрируют довольно спорные результаты. Два ретроспективных исследования показывают, что только малая доля пациентов, получавших тоцилизумаб, достигла неактивного состояния болезни [113]. Среди тех, кто достиг неактивного заболевания, описаны случаи рецидива [122]. В мультицентровом нерандомизированном исследовании APTITUDE [123], целью которого было изучение эффективности тоцилизумаба у пациентов с рефрактерными ЮИА-увеитами, не ответившими на терапию адалимумабом, было показано, что к 12-й нед на лечение тоцилизумабом ответили 7 человек (34%, $p = 0,11$), одна-

ко в связи с недостижением предварительно заданного критерия эффективности фаза III исследования не проводилась. По итогам фазы II можно сделать вывод, что тоцилизумаб оказался недостаточно эффективным при лечении рефрактерных ЮИА-увеитов, что согласуется с результатами проведенного метаанализа, где доля ответивших на терапию составила 59% [92]. Несмотря на сложности в оценке эффективности тоцилизумаба, этот показатель является сравнительно низким (доля ответивших на этанерцепт составила 65%) [92].

Тоцилизумаб характеризуется хорошим профилем безопасности. При ЮИА-ассоциированных увеитах не описано значимых побочных эффектов [114, 123]. Однако для него могут быть характерны диспепсические расстройства, гиперферментемия, тошнота, аллергические реакции, а также повышенный риск инфекционных заболеваний [110]. Среди более специфических побочных реакций отмечаются аутоиммунные цитопении — тромбоцитопения или нейтропения [110, 113].

Тоцилизумаб применяется внутривенно в дозе 8 мг/кг каждые 2 нед, если масса тела пациента > 30 кг, 10 мг/кг каждые 4 нед, если масса тела пациента < 30 кг [11, 13]. Также возможно подкожное введение в дозе 162 мг 1 раз в неделю согласно клиническим рекомендациям по ведению увеита, однако нет указания, применима ли эта доза к детям [6]. В проводимом нерандомизированном исследовании APTITUDE для подкожного введения использовалась следующая схема введения: у детей с массой тела ≥ 30 кг — 162 мг каждые 2 нед, < 30 кг — 162 мг каждые 3 нед [124].

Ритуксимаб — это химерное антитело против антигена CD20 на поверхности В-клеток. Механизм действия препарата связан с индукцией апоптоза, комплемент-индуцированным лизисом клеток и клеточно-опосредованной цитотоксичностью [125]. Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности ритуксимаба в терапии ЮИА-ассоциированного увеита у детей не проводились [126], однако в целом ряде публикаций показано, что препарат может быть достаточно эффективным для лечения рефрактерных ЮИА-ассоциированных увеитов [127–129]. Эти выводы подтверждаются и в литературном обзоре [130]. Исследователи также отмечают, что обострение увеита на фоне приема ритуксимаба обычно происходит через 6–9 мес, что, вероятно, может быть связано с репопуляцией В-лимфоцитов, и, как правило, разрешается введением очередной инфузии препарата [110, 127]. Ритуксимаб характеризуется выраженным стероидсберегающим эффектом [110, 129, 130].

Многие исследователи сходятся во мнении, что ритуксимаб обладает хорошим профилем безопасности, наиболее распространенные побочные явления — диспепсический синдром, инфузионные реакции, тремор [110, 130]. Одни авторы отмечают, что у некоторых пациентов чаще развивались инфекционные заболевания [130], другие же делают вывод, что частота развития инфекций на фоне применения ритуксимаба остается невысокой [110]. Ритуксимаб применяется в дозе 375 мг/м² (максимально 1 г) на 0-й, 2-й нед, а затем каждые 6 мес [6, 13]. Ряд авторов считают, что у детей дозы могут быть сокращены, а промежутки увеличены без ущерба эффективности [131].

Ингибиторы янус-киназ — это новый класс БМПП. Описан единичный случай эффективного применения тофацитиниба у пациента с рефрактерным ЮИА-увеитом, осложненным кистозным макулярным отеком [132]. Другой случай описывает эффективный контроль над увеи-

том в ремиссии [133]. В этом же исследовании описана серия случаев применения другого ингибитора янус-киназ — барицитиниба [133]. Препарат оказался эффективным для установления контроля над увеитом и поддержания уже имеющегося контроля, а также продемонстрировал стероидсберегающий эффект [133]. Исследователи считают, что барицитиниб — это достаточно безопасный препарат, и не описывают каких-либо побочных эффектов [133]. В настоящее время проходят исследования барицитиниба [134–136]. Первые результаты были представлены на 31-м ежегодном Конгрессе Европейского общества детских ревматологов в 2024 г. [137]. Первичная конечная точка не была достигнута, только у 33% участников, получавших барицитиниб, был достигнут ответ к 24-й нед терапии, при этом отмечалась 1,03% апостериорная вероятность частоты ответа > 57%, что показывает низкую вероятность, что реальная частота ответа превышает 57%. У 83,3% отмечался как минимум один нежелательный эффект от терапии, у 12,5% — тяжелые нежелательные явления. Необходимо подчеркнуть, что сравниваемые группы были неоднородным по возрастному и этническому составу, что могло повлиять на результаты исследования.

НАБЛЮДЕНИЕ И КОНТРОЛЬ ТЕРАПИИ

Пациенты с ЮИА-увеитом нуждаются в тщательном мониторинге с целью профилактики осложнений, угрожающих зрению. Частота осмотра офтальмологом зависит от степени выраженности воспаления в передней камере по классификации SUN [3, 11, 138]. Так, при степени 3+ и 4+ необходим еженедельный осмотр до улучшения, при степени 1+ или 2+ (стабильное состояние на протяжении двух последовательных визитов) наблюдение рекомендовано каждые 2 нед или не реже одного раза в 6 нед. При степени 0,5+ рекомендуется наблюдение каждые 6 нед или не реже одного раза в 3 мес. Эти интервалы являются ориентировочными. В случае неконтролируемого течения увеита офтальмологическое наблюдение должно быть индивидуализировано с учетом таких клинических факторов, как частота применения топических ГК, внутриглазное давление, наличие осложнений со стороны органа зрения [3].

Пациенты, находящиеся на постепенном снижении дозы лекарственных препаратов, нуждаются в тщательном мониторинге в силу необходимости вовремя определить обострение увеита. В настоящее время таким пациентам рекомендован ежемесячный контроль офтальмологом при снижении дозы или отмене топических ГК, 1 раз в 2 мес — при снижении дозы или отмене системной терапии, 1 раз в 3 мес — при стабильной терапии (как системной, так и топической). Необходимо уточ-

нять офтальмологический статус пациента перед каждым этапом снижения дозировки [11, 138].

В Российской Федерации, согласно действующим клиническим рекомендациям, принята следующая схема диспансерного наблюдения за детьми с увеитами, ассоциированными с ЮИА (см. таблицу).

ОТМЕНА ТЕРАПИИ

В настоящее время нет четкой позиции, когда следует отменять терапию после достижения ремиссии увеита, ассоциированного с ЮИА. Если медикаментозная ремиссия длится в течение 24 мес без применения топических ГК, то возможна постепенная отмена базисной терапии [8, 9, 13]. Порядок отмены ГИБП и других противоревматических препаратов неясен. В исследовании SYCAMORE было продемонстрировано, что, даже несмотря на длительное ремиссию на фоне ингибиторов TNF-α (в частности, адалимумаба), у большинства пациентов после отмены терапии отмечалось обострение увеита в среднем через 150 дней [139]. Ретроспективное исследование [74] с 10-летним периодом наблюдения продемонстрировало другие результаты. Все пациенты смогли сначала снизить, а в дальнейшем и отменить терапию местными ГК, в то время как 7 человек (36,8%) смогли полностью отменить терапию после 3-летней ремиссии. У 2 пациентов (10,5%) отмечалось обострение увеита после отмены системной терапии спустя 3 мес. Другое исследование показало, что обострение увеита может наступать в среднем через 8 мес после отмены препарата [67].

В 2025 г. было завершено первое рандомизированное контролируемое исследование, целью которого являлось изучение эффективности и безопасности отмены адалимумаба у пациентов с ЮИА-ассоциированными увеитами [140]. В исследование были включены пациенты, находившиеся в ремиссии на фоне терапии адалимумабом на протяжении не менее 12 мес. Далее участники были случайным образом распределены в соотношении 1 : 1 в группы адалимумаба или плацебо, вводимого подкожно каждые 2 нед до 48-й нед или до возникновения признаков неэффективности лечения. В ходе исследования было показано, что из 87 участников 6/43 (14%) в группе адалимумаба и 30/44 (68%) в группе плацебо развили рецидив увеита или артрита (ОШ = 8,7; 95% ДИ: 3,6–21,2; $p < 0,0001$) с медианой времени в группе плацебо 119 дней ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$: 84–243). Ранняя отмена адалимумаба приводила к быстрому развитию обострения как артрита, так и увеита. В ходе исследования также было показано, что восстановить утраченный контроль над заболеванием возможно. После возобновления терапии адалимумабом медиана времени до восстановления

Таблица. Схема диспансерного наблюдения врачом-офтальмологом при увеитах, ассоциированных с ЮИА [6]

Table. Ophthalmologist follow-up for JIA-associated uveitis [6]

Подтип ЮИА	Длительность заболевания	Частота наблюдения	
Возраст дебюта ЮИА		До 6 лет	После 6 лет
Олигоартрит, серонегативный полиартрит, псориатический артрит	До 4 лет	Каждые 2–3 мес	Каждые 6 мес
	От 4 до 7 лет	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес
	Более 7 лет	Каждые 12 мес	
Системный артрит, серопозитивный полиартрит	До 4 лет	Каждые 3–6 мес	Каждые 12 мес
	Более 4 лет	Каждые 12 мес	
Энтезит-ассоциированный артрит	Любая	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis.

устойчивого контроля над воспалением в группе плацебо составила 105 дней ($Q_{25\%}$ – $Q_{75\%}$: 63–196). Другой важный вывод этого исследования: терапия сБМПП не оказывала протективного эффекта — не удлиняла времени до развития обострения.

Некоторые исследования сравнивали частоту рецидива увеита на фоне применения и после отмены разных бБМПП [141]. В ретроспективное исследование были включены 50 участников, достигших ремиссии на фоне терапии ингибиторами TNF- α . В ходе анализа было показано, что вероятность рецидива увеита при отмене терапии бБМПП была значимо выше у пациентов, получавших адалимумаб, по сравнению с пациентами, получавшими инфликсимаб. Более старший возраст начала увеита был предиктором его рецидива после отмены терапии. Авторы делают вывод, что сохранение ремиссии в течение $\geq 1,5$ лет не влияет на вероятность развития рецидива после отмены препарата, что противоречит текущим рекомендациям.

Похожие исследования проводились и для сБМПП, в частности метотрексата. В ретроспективном исследовании по изучению предикторов долгосрочной безлекарственной ремиссии принимали участие 22 человека, метотрексат был отменен у 13 пациентов. После отмены препарата безрецидивный промежуток был значительно длиннее у пациентов, получавших метотрексат более 3 лет ($p = 0,009$), у детей, чей возраст был старше 8 лет на момент отмены ($p = 0,003$), и у пациентов, у которых не было активного увеита более 2 лет до отмены ($p = 0,033$). Более длительная медикаментозная ремиссия на фоне терапии метотрексатом защищала от рецидивов после отмены [142].

ОСЛОЖНЕНИЯ УВЕИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЮИА

У многих пациентов увеит протекает с развитием осложнений, которые становятся основной причиной нарушения зрения [35]. Наиболее часто встречающимися осложнениями являются лентовидная кератопатия, передние и задние синехии, катаракта, повышение внутриглазного давления (офтальмогипертензия) и глаукома, а также гипотония и кистозный макулярный отек. Лентовидная кератопатия нередко развивается на фоне активного хронического воспаления, однако изменение pH слезной пленки также может способствовать ее формированию. Такие осложнения, как лентовидная кератопатия, катаракта, синехии и глаукома, при отсутствии признаков воспаления не требуют назначения противовоспалительной терапии [35].

Другим часто встречающимся осложнением являются передние и задние синехии. Задние синехии встречаются в 50% глаз с увеитом, их частота обратно пропорциональна возрасту дебюта увеита [143]. Наличие синехий при первом осмотре рассматривается как отягчающий фактор и является предиктором более тяжелого течения увеита [144]. От свежих синехий можно избавиться путем применения циклоплегиков, однако в некоторых случаях может потребоваться хирургическое лечение. Задние синехии могут способствовать развитию катаракты и, в условиях офтальмогипотонии, могут ухудшать как анатомический, так и функциональный прогноз [145, 146].

Катаракта у пациентов с увеитом может формироваться и как следствие хронического воспаления, и в результате побочного действия терапии ГК. Часто эти факторы сочетаются, что увеличивает риск ее развития [14]. В связи с этим использование стероидсберегающих агентов, позволяющих контролировать воспаление и одновременно снижать вероятность осложнений, связанных с длительным применением ГК, строго необходимо в случае

рецидивирующего/персистирующего течения увеита, требующего пролонгированной терапии ГК.

Глаукома и повышение внутриглазного давления могут быть обусловлены как самим воспалительным процессом внутри глаза, так и побочным эффектом терапии топическими ГК и встречаются примерно у каждого четвертого пациента [147]. Применение стероидсберегающих агентов и препаратов, снижающих внутриглазное давление, препятствует повреждению зрительного нерва, однако при выборе терапии необходимо учитывать, что некоторые гипотензивные средства, такие как адренергические агонисты и аналоги простагландинов, способны усиливать воспаление и требуют осторожности при использовании у пациентов с активным увеитом [35].

Офтальмогипотензия — это редкое, но клинически значимое осложнение увеита, которое наблюдается у 3–9% пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА [148]. Развитие гипотонии обусловлено длительным хроническим воспалением, которое может приводить к формированию мембран на цилиарном теле, вторичной тракции и атрофии цилиарного тела и его эпителия. Дополнительным механизмом является простагландин-опосредованное увеличение увеосклерального оттока, что в совокупности снижает продукцию водянистой влаги и способствует падению внутриглазного давления [149–151].

Кистозный макулярный отек является одной из ведущих причин снижения остроты зрения у детей с увеитом. Это осложнение чаще всего сопровождается срединным и задним увеитом и отражает выраженную воспалительную активность в заднем сегменте глаза. Среди установленных факторов риска развития кистозного макулярного отека выделяют [152]:

- повышение уровня IL-6;
- повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста;
- наличие псевдофакии;
- повышение уровня простагландинов.

Учет этих факторов риска имеет ключевое значение для своевременного выявления и эффективного лечения данного осложнения, а также для подбора противовоспалительной терапии, направленной на стабилизацию макулярной зоны.

ПРОГНОЗ

В настоящее время доступно ограниченное количество данных о долгосрочных эффектах ГИБП у детей с увеитами, ассоциированными с ЮИА, и большая часть доступных наблюдений приведена в разделах, посвященных терапии. Однако также стоит отметить особенности долгосрочного катамнеза пациентов, страдающих ЮИА-ассоциированным увеитом. В связи с тем, что поражение глаз характерно именно для ЮИА, терапией этого заболевания занимаются мультидисциплинарные команды детских офтальмологов и ревматологов. С переходом во взрослую сеть под наблюдение специалистов взрослых ревматологических центров ряд пациентов могут испытывать трудности из-за недостаточной осведомленности взрослых специалистов об особенностях течения заболевания. Исследования, которые посвящены катамнезу увеитов, ассоциированных с ЮИА, у взрослых пациентов весьма актуальны.

Одним из ранних исследований долгосрочного катамнеза является работа К. Kotaniemi и соавт. 2005 г. [153]. В исследовании приняли участие 123 пациента с ЮИА, получившие диагноз и лечение с 1976 по 1995 г. Среди 123 пациентов у 25 человек был установлен диагноз ЮИА-ассоциированного увеита. В ходе повторного клинического обследования спустя в среднем 16 лет было

выявлено, что у 19 пациентов с бессимптомным увеитом артрит чаще сохранялся в активной форме по сравнению с 98 пациентами без увеита ($p = 0,032$), что может говорить о том, что наличие увеита является предиктором более тяжелого и персистирующего артрита [154]. У 8/19 (42,1%) пациентов сохранялся бессимптомный увеит на момент осмотра, что указывает на персистенцию внутриглазного воспаления в течение длительного времени у взрослых пациентов с ЮИА-ассоциированными увеитами, что может приводить к развитию осложнений. Вторичная глаукома была выявлена у 4 пациентов (одному из них был имплантирован дренаж Molteno), а осложненная катаракта — у 5 (4 проведена операция, в 3 случаях с имплантацией интраокулярной линзы). Несмотря на это, зрительные функции в целом были сохранены: снижение остроты зрения ниже 0,1 на один глаз отмечено лишь у 3 пациентов, при этом все пациенты с увеитом сохранили нормальное бинокулярное зрение (острота зрения не менее 0,8). Симптомы сухого глаза и снижение значений теста Ширмера (< 10 мм/5 мин хотя бы на одном глазу после топической анестезии) наблюдались у 40% пациентов с увеитом и у 26% пациентов без увеита, однако различие не достигло статистической значимости ($p = 0,15$).

Другими важными исследованиями, посвященными долгосрочному катамнезу пациентов с ЮИА-увеитами, являются ряд работ A. Skarin и соавт. [155, 156]. Это единственные в своем роде исследования, которые наблюдали когорту пациентов на протяжении 7, 24 и 40 лет.

В первой работе описаны результаты наблюдения за 55 участниками спустя 7 и 24 года [156]. Спустя в среднем 7,2 года (после начала увеита) офтальмологические осложнения были обнаружены у 32/55 (58%) пациентов. У 21 пациента (38%) было 3 и более осложнений. При этом 25/55 (45%) пациентов с увеитом имели полную остроту зрения (1,0 на оба глаза), 27/55 (49%) — хорошую остроту зрения (от 0,1 до 1,0), и 3/55 (6%) пациента практически полностью потеряли зрение ($\leq 0,1$ на лучшем глазу). Была построена логистическая регрессия, при помощи которой не было обнаружено взаимосвязи между такими исходами, как острота зрения, наличие синехий, лентовидная кератопатия, катаракта, число офтальмологических осложнений, и возрастом начала увеита, возрастом начала артрита, полом, наличием антинуклеарного фактора, наличием HLA-B27 или подтипом ЮИА.

Следующее наблюдение состоялось в среднем спустя 24 года от дебюта увеита. На этом этапе только 49 пациентов смогли принять участие в исследовании. У ряда участников отмечалось ухудшение остроты зрения. С течением времени отмечалось статистически значимое увеличение количества пациентов с катарактой ($p = 0,002$) и глаукомой ($p = 0,004$). Если катаракта уже встречалась при предыдущем осмотре, то она встречалась и при последующем. Из 49 участников только 36 (73,5%) проходили регулярные осмотры у офтальмолога, у 27/36 (75%) отмечались признаки внутриглазного воспаления, и/или эти пациенты все еще регулярно получали топические ГК. Примерно половина (49%) изначальной когорты спустя 24 года после дебюта увеита все еще не могла достичь стойкой ремиссии или сталкивалась с периодическими обострениями увеита. В данном исследовании модель логистической регрессии выявила, что более старший возраст дебюта поражения суставов был положительно взаимосвязан с наличием активного внутриглазного воспаления спустя 24 года ($p = 0,01$).

Заключительным этапом явилась работа, посвященная наблюдению за той же когортой спустя 40 лет с момента дебюта увеита [155]. В этом исследовании при-

няли участие 30 пациентов из оригинальной когорты, при этом у 26 пациентов были офтальмологические документы, которые можно было изучить. На момент наблюдения увеит оставался активным у 13/30 (43,3%) пациентов, или 13/55 (23,6%) от исходной когорты. У 20/30 участников (66,6%) была диагностирована катаракта или была проведена операция по удалению катаракты на одном или обоих глазах. С учетом всех зарегистрированных случаев катаракты у 34/55 (61,8%) пациентов исходной когорты была катаракта или проводилась операция по ее удалению на каком-либо из трех этапов наблюдения. Новых случаев катаракты между 24-м и 40-м годами наблюдения не зарегистрировано. Четверо пациентов с глаукомой/офтальмогипертензией на 24-летнем этапе наблюдения скончались до начала этого этапа исследования, и еще у четверых (4/55 — 7,27%) пациентов была зафиксирована глаукома/офтальмогипертензия на этом этапе. В общей сложности у 16/55 (29,0%) пациентов исходной когорты была зарегистрирована глаукома/офтальмогипертензия на каком-либо из трех этапов наблюдения. Оценивая остроту зрения, можно сказать, что в ходе наблюдения при объединении результатов предыдущих двух этапов у 7,55 (12,7%) пациента исходной когорты было зафиксировано тяжелое нарушение зрения на оба глаза хотя бы на одном из трех этапов наблюдения.

Учитывая длительность наблюдения, в этой работе также оценивалась летальность. Ревматическое заболевание было указано как основная причина смерти в 4 (4/55, 7,3%) случаях. Всего до начала 40-летнего этапа умерли 11 пациентов. Двое из них скончались до 24-летнего наблюдения. Медианный возраст на момент смерти составил 48 лет, и 8 из 11 (72,7%) умерших были женщинами. 7 человек (63,6%) относились к олигоартикулярной форме ЮИА, 3 (27,3%) — к полиартикулярной, 1 пациент (9,1%) имел системную форму ЮИА (согласно критериям EULAR). В 4 случаях основная причина смерти была указана как ревматическое заболевание. В еще 3 случаях ЮИА был зарегистрирован как сопутствующее состояние. При учете всех сопутствующих факторов для каждого пациента только одна смерть была интерпретирована как вызванная прямым осложнением ЮИА. Злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые заболевания не рассматривались как осложнения ЮИА.

Исходя из имеющихся данных, можно с определенной уверенностью сказать, что пациенты с увеитами, ассоциированными с ЮИА, во взрослом возрасте продолжают страдать от обострений заболевания и могут нуждаться в терапии топическими ГК, что, в свою очередь, может приводить к снижению остроты зрения и развитию осложнений, угрожающих зрению, в связи с чем этим пациентам необходимо пожизненное регулярное наблюдение у офтальмолога с целью профилактики ухудшения состояния глаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЮИА-ассоциированный увеит — это сложная задача для междисциплинарной команды специалистов, состоящей по меньшей мере из офтальмолога и детского ревматолога. Несмотря на появление новых препаратов, у большого количества детей все равно развиваются осложнения, угрожающие потерей зрения, как из-за естественного течения заболевания, так и по причине неэффективности уже имеющейся терапии. Возможно, в дальнейшем усилия будут сконцентрированы на выявлении биомаркеров, которые помогут определить, каким ГИБП лучше пользоваться в зависимости от складывающейся клинической ситуации. Современные руководства подчеркивают важность раннего применения системной терапии стероидсберегающими

агентами. Лучшее понимание патогенеза позволило бы не только более оптимально подбирать мишень для лекарственной терапии, тем самым снижая риски тяжелого течения, осложнений и инвалидизации, но и лучше оценивать группы риска развития заболевания, позволяя начинать раннюю и агрессивную терапию.

Информации об эффективности и безопасности ГИБП в долгосрочной перспективе также недостаточно. Формирование противолечательных антител создает угрозу снижения эффективности ГИБП и уменьшения доступности пула препаратов для последующего применения. Не совсем ясны факторы, способствующие выработке этих антител, а также не до конца изучены предикторы неэффективности терапии у пациентов с увеитом. Необходимы проведение дополнительных рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности и безопасности существующих лекарственных препаратов и разработка новых агентов, являющихся альтернативой ингибиторам TNF- α , для лечения пациентов с увеитами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Яковлев — концептуализация, написание текста исследования, рецензирование и редактирование, подготовка оригинального исследования.

Т.Н. Никитина — рецензирование и редактирование.

М.М. Костик — концептуализация, написание текста исследования, рецензирование и редактирование, подготовка оригинального исследования, контроль и управление исследованием.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Alexandr A. Yakovlev — conceptualization, manuscript writing, review and editing, original study preparation.

Tatiana N. Nikitina — review and editing.

Mikhail M. Kostik — pluralization, manuscript writing, review and editing, original study preparation, study control and management.

ORCID

А.А. Яковлев

<https://orcid.org/0000-0002-1061-6074>

Т.Н. Никитина

<https://orcid.org/0000-0001-6758-6999>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60363-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60363-8)
2. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020;211:108322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.108322>
3. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):703–716. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23871>
4. Chen WD, Wu CH, Wu PY, et al. Taiwan ocular inflammation society consensus recommendations for the management of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Formos Med Assoc*. 2024;123(12):1218–1227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2024.02.010>
5. Foeldvari I, Maccora I, Petrushkin H, et al. New and Updated Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(5):975–982. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.24963>
6. Увеиты неинфекционные: клинические рекомендации / Ассоциация врачей-офтальмологов; Общество офтальмологов России // Рубрикатор клинических рекомендаций: официальный сайт. [Uveity neinfektsionnye: Clinical guidelines. Association of ophthalmologists, Society of ophthalmologists of Russia. In: *Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/787_1. Ссылка активна на 03.03.2025.
7. Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом: клинические рекомендации / Ассоциация врачей-офтальмологов. — Минздрав России; 2017. [Uveity, assotsirovannyye s yuvenil'nyim idiopaticheskim artritom: Clinical guidelines. Association of ophthalmologists. Ministry of Health of the Russian Federation; 2017. (In Russ.)] Доступно по: <https://eyepress.ru/sbornik.aspx?668>. Ссылка активна на 03.03.2025.
8. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1107–1117. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213131>
9. Bou R, Adán A, Borrás F, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. 2015;35(5):777–785. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3231-3>
10. Neves LM, Haefeli LM, Hopker LM, et al. Monitoring and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis: Brazilian Evidence-based Practice Guidelines. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(6):1384–1398. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1876886>
11. Kothari S, Foster CS, Pistilli M, et al. The Risk of Intraocular Pressure Elevation in Pediatric Noninfectious Uveitis. *Ophthalmology*. 2015;122(10):1987–2001. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opht.2015.06.041>
12. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, et al. Update of the evidence based, interdisciplinary guideline for anti-inflammatory treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):43–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.004>
13. Thorne JE, Woreta FA, Dunn JP, Jabs DA. Risk of cataract development among children with juvenile idiopathic arthritis-related uveitis treated with topical corticosteroids. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1436–1441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opht.2009.12.003>
14. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–516. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>
15. Roessel M, Gutfleisch M, Heinz C, et al. Intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injections in noninfectious uveitis: a comparative study. *Ophthalmic Res*. 2009;42(2):81–86. doi: <https://doi.org/10.1159/000220600>

16. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12(3):169–192. doi: <https://doi.org/10.1080/092739490500192>
17. Wakefield D, McCluskey P, Penny R. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in severe inflammatory eye disease. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(6):847–851. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.1986.01050180081035>
18. Pichi F, Nucci P, Baynes K, et al. Sustained-release dexamethasone intravitreal implant in juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Int Ophthalmol.* 2017;37(1):221–228. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0265-9>
19. Cordero-Coma M, Garzo I, Calleja S, et al. Preoperative cataract surgery use of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in a patient with juvenile idiopathic arthritis and chronic anterior uveitis. *J AAPOS.* 2013;17(6):632–634. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2013.07.014>
20. Carlsson E, Beresford MW, Ramanan AV, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Children (Basel).* 2021;8(8):646. doi: <https://doi.org/10.3390/children8080646>
21. Kim L, Li A, Angeles-Han S, et al. Update on the management of uveitis in children: an overview for the clinician. *Expert Rev Ophthalmol.* 2019;14(4-5):211–218. doi: <https://doi.org/10.1080/17469899.2019.1663731>
22. Simonini G, Paudyal P, Jones GT, et al. Current evidence of methotrexate efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(5):825–831. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes186>
23. Wieringa WG, Armbrust W, Legger GE, Los LI. Efficacy of High-Dose Methotrexate in Pediatric Non-Infectious Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(8):1305–1313. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1529800>
24. Zu Hoerste MM, Walscheid K, Tappeiner C, et al. The effect of methotrexate and sulfasalazine on the course of HLA-B27-positive anterior uveitis: results from a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(10):1985–1992. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4082-x>
25. Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):563–571.
26. Tuková J, Chládek J, Nemcová D, et al. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(6):1047–1053.
27. van Roon EN, van de Laar MA. Methotrexate bioavailability. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S27–S32.
28. van Straalen JW, Akay G, Kouwenberg CV, et al. Methotrexate therapy associated with a reduced rate of new-onset uveitis in patients with biological-naïve juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open.* 2023;9(2):e003010. doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003010>
29. Tirelli F, Zannin ME, Vittadello F, et al. Methotrexate Monotherapy in Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis: Myth or Reality? *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;30(7-8):1763–1767. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1951303>
30. Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY, et al. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4):714–718.
31. Papadopoulou C, Kostik M, Böhm M, et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 2013;163(3):879–884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.047>
32. Goebel JC, Roesel M, Heinz C, et al. Azathioprine as a treatment option for uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(2):209–213. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.173542>
33. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(4):500–509.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.05.008>
34. Savolainen HA, Kautiainen H, Isomäki H, et al. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. *J Rheumatol.* 1997;24(12):2444–2450.
35. Maleki A, Anesi SD, Look-Why S, et al. Pediatric uveitis: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(2):510–529. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.06.006>
36. Chang PY, Giuliari GP, Shaikh M, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in the management of paediatric uveitis. *Eye (Lond).* 2011;25(4):427–435. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2011.23>
37. Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(2):180–184. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.094698>
38. Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1416–1421.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.12.011>
39. Cantarini L, Simonini G, Frediani B, et al. Treatment strategies for childhood noninfectious chronic uveitis: an update. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.636350>
40. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al. Effect of Corticosteroid-Sparing Treatment With Mycophenolate Mofetil vs Methotrexate on Inflammation in Patients With Uveitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(10):936–945. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12618>
41. Reddy AK, Miller DC, Sura AA, et al. Risk of failing both methotrexate and mycophenolate mofetil from the First-line Antimetabolites as Steroid-sparing Treatment (FAST) uveitis trial. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023;13(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s12348-023-00350-5>
42. Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1863–1870. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.023>
43. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(6):717–734. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23870>
44. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(11):1839–1846. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3029-4>
45. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1277–1279.
46. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond).* 2000;14(Pt 3A):340–343. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2000.84>
47. Huang JL, Hung IJ, Hsieh KH. Sulphasalazine therapy in chronic uveitis of children with chronic arthritis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1997;15(2):71–75.
48. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med.* 1992;326(25):1654–1660. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199206183262502>
49. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, et al. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(2):138–146. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)76692-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76692-9)
50. Tappeiner C, Roesel M, Heinz C, et al. Limited value of cyclosporine A for the treatment of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Eye (Lond).* 2009;23(5):1192–1198. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2008.174>
51. Hogan AC, McAvoy CE, Dick AD, Lee RW. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis. *Ophthalmology.* 2007;114(5):1000–1006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.026>
52. Dini G, Dell'Isola GB, Beccasio A, et al. Biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Front Ophthalmol (Lausanne).* 2022;2:954901. doi: <https://doi.org/10.3389/fopht.2022.954901>
53. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor- α in clinical uveitis. *Ophthalmic Res.* 2001;33(5):251–255. doi: <https://doi.org/10.1159/000055677>

54. Pérez-Guijo V, Santos-Lacombe M, Sánchez-Hernández M, et al. Tumour necrosis factor- α levels in aqueous humour and serum from patients with uveitis: the involvement of HLA-B27. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(2):155–157. doi: <https://doi.org/10.1185/030079903125002847>
55. 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;23(6):617–637. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.06.005>
56. 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;35(11):3884–3889.
57. Sen ES, Ramanan AV. New age of biological therapies in paediatric rheumatology. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):679–685. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304396>
58. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425>. Accessed on Marth 05, 2023.
59. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis Events During Adalimumab, Etanercept, and Methotrexate Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From the Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1529–1535. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22613>
60. Simonini G, Druce K, Cimaz R, et al. Current evidence of anti-tumor necrosis factor α treatment efficacy in childhood chronic uveitis: a systematic review and meta-analysis approach of individual drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1073–1084. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22214>
61. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;53(1):18–23. doi: <https://doi.org/10.1002/art.20904>
62. Renton WD, Jung J, Palestine AG. Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;10(10):CD013818. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013818.pub2>
63. Li Y, Mao X, Tang X, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-TNF α Therapy for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):711–727. doi: <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00296-x>
64. U.S. Food and Drug Administration. *Highlights of Prescribing Information: HUMIRA (Adalimumab)*. FDA; 2023. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125057s423lbl.pdf. Accessed on May 03, 2025.
65. Balevic SJ, Rabinovich CE. Profile of adalimumab and its potential in the treatment of uveitis. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2997–3003. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S94188>
66. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT. *Health Technol Assess.* 2019;23(15):1–140. doi: <https://doi.org/10.3310/hta23150>
67. Kouwenberg CV, Koopman-Kalinina Ayuso V, de Boer JH. Clinical benefits and potential risks of adalimumab in non-JIA chronic paediatric uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(4):e994–e1001. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.15012>
68. Choe S, Heo JW, Oh BL. Quiescence and Subsequent Anterior Chamber Inflammation in Adalimumab-treated Pediatric Noninfectious Uveitis. *Korean J Ophthalmol.* 2020;34(4):274–280. doi: <https://doi.org/10.3341/kjo.2020.0005>
69. Quartier P, Baptiste A, Despert V, et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):1003–1011. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212089>
70. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(17):1637–1646. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614160>
71. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology.* 2018;125(7):1075–1087. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.12.039>
72. Ming S, Xie K, He H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of non-infectious uveitis: a meta-analysis and systematic review. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:2005–2016. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S160431>
73. Diaz-Llopis M, Salom D, Garcia-de-Vicuña C, et al. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1575–1581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2012.02.018>
74. Lazarević D, Ratković Janković M, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in juvenile idiopathic arthritis (JIA) associated uveitis. *Acta Med Medianae.* 2021;60(3):30–36. doi: <https://doi.org/10.5633/amm.2021.0304>
75. Sheppard J, Joshi A, Betts KA, et al. Effect of Adalimumab on Visual Functioning in Patients With Noninfectious Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, and Panuveitis in the VISUAL-1 and VISUAL-2 Trials. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):511–518. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthol.2017.0603>
76. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10050):1183–1192. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31339-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31339-3)
77. Ucan Gunduz G, Yalcinbayir O, Cekic S, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment in the Management of Pediatric Noninfectious Uveitis: Infliximab Versus Adalimumab. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2021;37(4):236–240. doi: <https://doi.org/10.1089/jop.2020.0081>
78. Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(3):339–344. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem356>
79. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11:16. doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-11-16>
80. Marino A, Real-Fernández F, Rovero P, et al. Anti-adalimumab antibodies in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis: incidence and clinical correlations. *Clin Rheumatol.* 2018;37(5):1407–1411. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4057-7>
81. Brunelli JB, Silva CA, Pasoto SG, et al. Anti-adalimumab antibodies kinetics: an early guide for juvenile idiopathic arthritis (JIA) switching. *Clin Rheumatol.* 2020;39(2):515–521. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04798-6>
82. Phatak S, Agrawal R, Pavesio C. Adalimumab: viable treatment option for pediatric refractory uveitis? *Expert Rev Ophthalmol.* 2014;9(3):175–184. doi: <https://doi.org/10.1586/17469899.2014.903801>
83. Angeles-Han ST, Lo MS, Henderson LA, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated and Idiopathic Chronic Anterior Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(4):482–491. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23610>
84. Huard J, Mihailescu SD, Muraine M, et al. Effectiveness and Safety of Weekly Adalimumab for Non-Infectious Chronic Anterior Uveitis in Children. *Ocul Immunol Inflamm.* 2023;31(10):2039–2049. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2023.2279682>
85. Correll CK, Bullock DR, Cafferty RM, Vehe RK. Safety of weekly adalimumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis and pediatric chronic uveitis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(2):549–553. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3890-4>
86. Hughes DA, Culeddu G, Plumpton CO, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adalimumab for the Treatment of Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ophthalmology.* 2019;126(3):415–424. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2018.09.043>
87. Cordero-Coma M, Sobrin L. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(6):575–589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.06.004>
88. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(3):319–324. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.103721>
89. Richards JC, Tay-Kearney ML, Murray K, Manners P. Infliximab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33(5):461–468. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2005.01062.x>

90. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):612–618. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20404>
91. Mase O, Qasem M, Beare N. Systematic review of studies comparing infliximab and adalimumab in autoimmune uveitis. *BMJ Open Ophthalmol*. 2023;8(1):e001303. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2023-001303>
92. Jari M, Shiari R, Salehpour O, Rahmani K. Epidemiological and advanced therapeutic approaches to treatment of uveitis in pediatric rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1324-x>
93. Liu W, Bai D, Kou L. Comparison of infliximab with adalimumab for the treatment of non-infectious uveitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):240. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-023-02987-1>
94. Kreps EO, Epps SJ, Consejo A, et al. Infliximab in chronic non-infectious paediatric uveitis refractory to previous biologic therapy. *Eye (Lond)*. 2024;38(5):871–876. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02795-3>
95. Miraldi Utz V, Bulas S, Lopper S, et al. Effectiveness of long-term infliximab use and impact of treatment adherence on disease control in refractory, non-infectious pediatric uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):79. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0383-9>
96. Ardoin SP, Kredich D, Rabinovich E, et al. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):844–849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.08.018>
97. Zannin ME, Biolo C, Gerloni VM, et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. *J Rheumatol*. 2013;40(1):74–79. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.120583>
98. Cecchin V, Zannin ME, Ferrari D, et al. Longterm Safety and Efficacy of Adalimumab and Infliximab for Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1167–1172. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.171006>
99. Maccora I, Fusco E, Marrani E, et al. Changing evidence over time: updated meta-analysis regarding anti-TNF efficacy in childhood chronic uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):568–587. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa595>
100. Jin Y, Lu S, Lin Y, Mou X. The efficacy and safety of TNF inhibitor (golimumab) as salvage treatment in patients with refractory noninfectious uveitis. *Inflammopharmacology*. 2022;30(4):1363–1368. doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01019-6>
101. Okada K, Zhou Y, Hashida N, et al. The Efficacy of Golimumab Against Non-Infectious Uveitis: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023;31(5):1013–1023. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2081584>
102. William M, Faez S, Papaliodis GN, Lobo AM. Golimumab for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012;2(4):231–233. doi: <https://doi.org/10.1007/s12348-012-0081-y>
103. Palmou-Fontana N, Calvo-Rio V, Martín-Varillas JL, et al. Golimumab in refractory uveitis associated to juvenile idiopathic arthritis: multicentre study of 7 cases and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):652–657.
104. Lanz S, Seidel G, Skrabl-Baumgartner A. Golimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis unresponsive to Adalimumab. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00630-1>
105. Tungsattayathitthan U, Tesavibul N, Choopong P, et al. Efficacy of golimumab in patients with refractory non-infectious panuveitis. *Sci Rep*. 2024;14(1):2179. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52526-1>
106. Yazgan S, Celik U, Işık M, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):139–145. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0239-y>
107. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, et al. Long-term treatment with golimumab for severe uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014;22(2):90–95. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2013.844265>
108. Zulian F, Balzarini M, Falcini F, et al. Abatacept for severe anti-tumor necrosis factor alpha refractory juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(6):821–825. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20115>
109. Kenawy N, Cleary G, Mewar D, et al. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(2):297–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1523-6>
110. Gaggiano C, Rigante D, Tosi GM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis (JIA)-related uveitis beyond TNF- α inhibition: a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(2):327–337. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04763-3>
111. Tappeiner C, Miserocchi E, Bodaghi B, et al. Abatacept in the treatment of severe, longstanding, and refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2015;42(4):706–711. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140410>
112. Maccora I, Abu Rumeileh S, Curci F, et al. Tocilizumab and Abatacept for the Treatment of Childhood Chronic Uveitis: A Monocentric Comparison Experience. *Front Pediatr*. 2022;10:851453. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.851453>
113. Silpa-Archa S, Oray M, Preble JM, Foster CS. Outcome of tocilizumab treatment in refractory ocular inflammatory diseases. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(6):e400–e406. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.13015>
114. Adán A, Moll-Udina A, Ramirez J, Llorenç V. Subcutaneous Tocilizumab for Cystoid Macular Edema Secondary to Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)-associated Uveitis: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(1):6–8. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1644350>
115. Adán A, Mesquida M, Llorenç V, et al. Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(11):2627–2632. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2436-y>
116. Maleki A, Manhapra A, Asgari S, et al. Tocilizumab Employment in the Treatment of Resistant Juvenile Idiopathic Arthritis Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(1):14–20. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1817501>
117. Dipasquale V, Atteritano M, Fresta J, et al. Tocilizumab for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: A report of two cases. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(3):482–485. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12821>
118. Calvo-Rio V, Santos-Gómez M, Calvo I, et al. Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):668–675. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39940>
119. Vegas-Revenaga N, Calvo-Rio V, Mesquida M, et al. Anti-IL6-Receptor Tocilizumab in Refractory and Noninfectious Uveitic Cystoid Macular Edema: Multicenter Study of 25 Patients. *Am J Ophthalmol*. 2019;200:85–94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.12.019>
120. Quesada-Masachs E, Caballero CM. Subcutaneous Tocilizumab May Be Less Effective than Intravenous Tocilizumab in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis. *J Rheumatol*. 2017;44(2):260–261. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160908>
121. Karaca I, Uludag G, Matsumiya W, et al. Six-month outcomes of infliximab and tocilizumab therapy in non-infectious retinal vasculitis. *Eye (Lond)*. 2023;37(11):2197–2203. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02315-9>
122. Tappeiner C, Mesquida M, Adán A, et al. Evidence for Tocilizumab as a Treatment Option in Refractory Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(12):2183–2188. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.160231>
123. Ramanan AV, Dick AD, Guly C, et al. Tocilizumab in patients with anti-TNF refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (APTITUDE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(3):e135–e141. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30008-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30008-4)
124. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. A phase II trial protocol of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). *BMC Rheumatol*. 2018;2:4. doi: <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0010-2>
125. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003;22(47):7359–7368. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206939>

126. Welzel T, Winskill C, Zhang N, et al. Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology — what we know and what we do not know from randomized controlled trials. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):46. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00514-4>
127. Heiligenhaus A, Miserocchi E, Heinz C, et al. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1390–1394. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker107>
128. Miserocchi E, Pontikaki I, Modorati G, et al. Anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for inflammatory ocular diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):35–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.07.001>
129. Miserocchi E, Modorati G, Berchicci L, et al. Long-term treatment with rituximab in severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):782–786. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306790>
130. Cao H, Ma X. Rituximab in the Treatment of Non-Infectious Uveitis: A Review. *J Inflamm Res*. 2024;17:6765–6780. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S477708>
131. Ilizaliturri-Guerra O, Uriarte-Botello R, Pineda-Sic RÁ, et al. Low-dose rituximab therapy in steroid-refractory thrombocytopenia due to systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2020;40(10):1717–1724. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04668-4>
132. Bauermann P, Heiligenhaus A, Heinz C. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(8):1232–1234. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2019.1605453>
133. Miserocchi E, Giuffrè C, Cornalba M, et al. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):847–851. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04875-w>
134. Eli Lilly and Company. A study of baricitinib (LY3009104) in participants from 2 years to less than 18 years old with active JIA-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis. Last Update Posted 2025-04-20. In: *ClinicalTrials.gov*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04088409>. Accessed on March 09, 2023.
135. Ramanan AV, Guly CM, Keller SY, et al. Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT). *Trials*. 2021;22(1):689. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05651-5>
136. Wen J, Hu H, Chen M, et al. Role of Janus Kinase (JAK) Inhibitor in Autoimmune Ocular Inflammation: A Systematic Review. *J Immunol Res*. 2021;2021:2324400. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/2324400>
137. Proceedings of the 31st European Paediatric Rheumatology Congress: part 1. *Pediatr Rheumatol*. 2024;22(S2):82. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-024-01004-z>
138. Neves LM, Alves M. Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: Evidence-Based Screening, Monitoring, and Treatment. In: *Uveitis — Basics, Diagnosis, and Treatment [Working Title]*. Feizi S, ed. 2023. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.110274>
139. Horton S, Jones AP, Guly CM, et al. Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis: 5-Year Follow-up of the Bristol Participants of the SYCAMORE Trial. *Am J Ophthalmol*. 2019;207:170–174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.06.007>
140. Acharya NR, Ramanan AV, Coyne AB, et al. Stopping of adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (ADJUST): a multicentre, double-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2025;405(10475):303–313. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02468-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02468-1)
141. Lerman MA, Lewen MD, Kempen JH, Mills MD. Uveitis Reactivation in Children Treated With Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):193–200.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.04.016>
142. Kalinina Ayuso V, van de Winkel EL, Rothova A, de Boer JH. Relapse rate of uveitis post-methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):217–222. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.08.021>
143. Al-Haddad C, BouGhannam A, Abdul Fattah M, et al. Patterns of uveitis in children according to age: comparison of visual outcomes and complications in a tertiary center. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):137. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1139-5>
144. Gregory AC 2nd, Kempen JH, Daniel E, et al. Risk factors for loss of visual acuity among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Study. *Ophthalmology*. 2013;120(1):186–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opththa.2012.07.052>
145. Blum-Hareuveni T, Seguin-Greenstein S, Kramer M, et al. Risk Factors for the Development of Cataract in Children with Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:139–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.02.023>
146. Oray M, Khachatryan N, Ebrahimiadib N, et al. Ocular morbidities of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in adulthood: results from a tertiary center study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(9):1841–1849. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3340-z>
147. Gautam Seth N, Yangzes S, Thattaruthody F, et al. Glaucoma Secondary to Uveitis in Children in a Tertiary Care Referral Center. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(3):456–464. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1411517>
148. Böhm MRR, Tappeiner C, Breitbach MA, et al. Ocular hypotony in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2017;173:45–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.018>
149. Loh AR, Acharya NR. Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA-B27-associated uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(4):534–542.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.031>
150. Sen HN, Drye LT, Goldstein DA, et al. Hypotony in patients with uveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(2):104–112. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2011.647228>
151. Tran VT, Mermoud A, Herbolt CP. Appraisal and management of ocular hypotony and glaucoma associated with uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2000;40(2):175–203. doi: <https://doi.org/10.1097/00004397-200004000-00014>
152. Yangzes S, Seth NG, Singh R, et al. Long-term outcomes of cataract surgery in children with uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(4):490–495. doi: https://doi.org/10.4103/ijjo.IJO_846_18
153. Kotaniemi K, Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Uveitis in young adults with juvenile idiopathic arthritis: a clinical evaluation of 123 patients. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):871–874. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.026955>
154. Яковлев А.А., Гайдар Е.В., Белозеров К.Е. и др. Наличие увеита как показатель тяжести течения ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного когортного исследования // *Педиатр*. — 2023. — Т. 14. — № 2. — С. 37–47. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED14237-47> [Yakovlev AA, Gaidar EV, Belozarov KE, et al. Presence of uveitis as indicator of juvenile idiopathic arthritis severity: results of a retrospective cohort study. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):37–47. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED14237-47>]
155. Skarin A, Berthold E, Rauer O, Bengtsson-Stigmar E. Uveitis associated with juvenile arthritis: a continued cohort study 40 years after uveitis onset. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):47. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00704-8>
156. Skarin A, Elborgh R, Edlund E, Bengtsson-Stigmar E. Long-term follow-up of patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a cohort study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009;17(2):104–108. doi: <https://doi.org/10.1080/09273940802650398>