Uue hädaohu tõi Tartu piiskopkonnale pärismaalaste mäss Väina jõest lõuna pool 13. aastasaja teisel poolel, kus pärismaalasi toetav Leedu vürst Mindaugas moodustas sakslastevastase liidu Aleksander Nevskiga. 1262. a. võtsidki venelased sõjaretke Tartu vastu ette. Linn rüüstati paljaks ja põletati maha, kuid ei suudetud Toomemäe kindlustusi võtta. Kui ordumeister Werner tugevamate vägedega pärale jõudis, lahkusid venelased. Osaliselt riivas Tartu piiskopkonda ka 1268. a. sõjakäik P.-Eestisse. Kähhola (Kahala?) lahingus (18. veebr.) langes ka Tartu piiskopp Aleksander. Ordumeistri ja Hansa rahu venelastega a. 1269 tõi Tartu piiskopkonnale rahulikumad ajad. Ka ei puudutanud Tartu piiskopkonda Riia ja ordu vaheline kodusõda (1297.—1330. a.). Põnevus Vene piiril tõusis jälle 1340. aastail; iseäranis rikas vastastikustest sõjaretkedest oli 1342. aasta. Sel ajal (1340. a.) tekkis Vene piiril ka Vastseliina loss, mis pärast nii mitu sõjatormi kaasa pidi elama.

Eesti suure vabadusliikumise lained 1343. a. ulatusid kaudselt ka Tartu piiskopkonda. Küll ei tõstnud eestlased siin mässu, kuid mässuliste eestlaste poolt appikutsutud pihkvalased ilmusid Tartu piiskopkonda ja rüüstasid selle kuni Otepääni. Riia komtuur, kes oli Kirepis, võttis kiiresti kokku ordu ja piiskopkonna mehi, kutsus ka Põltsamaa, Karksi ja Sakala foogtid ning mõjutas seega venelaste lahkumise.

Sõjaraskusi sai Tartu piiskopkond tunda veel 14. aastasaja teise poole esimesil aastakümneil. 27. oktoobril 1367. a. panevad pihkvalased Vastseliina alevi põlema, kuid Tartu piiskopkonna mehed ajavad nad sealt minema. 1369. a. 31. märtsil võtavad venelased Kirepi, põletavad alevi ja viivad enesega saaki ja vange kaasa. 1371. a. juunikuus tehakse rahu ühelt poolt Liivimaa ordumeistri, Tartu piiskopi jne. ning Hansa linnade ja teiselt poolt novgorodlaste ning pihkvalaste vahel. Uude sõjakeerdu kiskus Tartu piiskopkonna Tartu piiskopp Dietrich Damerowi tema poolehoidjate ja liitlaste vaen orduga, kuid ordu osav diplomaatiline talitus suutis Damerowilt riisuda tema tugevama liitlase — Leedu suurvürsti Vitovti, ja ordu sõjaretk Tartu piiskopkonda otsustas seisukorra Tartu piiskopi kasuks.

Vahekord venelastega kujunes Liivimaal iseäranis põnevaks 15. aastasaja teisel poolel, kui Moskva suurvürstiriik osariigikeste Moskva külge sidumise ja Tatari ikke maharaputamise teel tugevamaks oli läinud. Juba enne sedagi tõid 15. aastasaja 70. ja 80. aastad Tartu piiskopkonnale sõjad kaela. Selle peale vaatamata, et Liivimaal Pihkvaga 1463. a. 10-aastane rahu oli tehtud, saatis tolle-aegne Vene suurvürst Ivan III oma sõjaväed Tartu piiskopkonda; piirati Vastseliinat ja rüüstati selle ümbrust. Uuesti valguvad Vene väe Liivimaale ordumeistri Bernd von der Borchi ajal, mil Moskva suurvürst Ivan pihkvalaste palve peale neile suurema väe appi saatis. See sõjakäik puudutas ka Tartu piiskopkonda.

Seni oli Vene ekspansioon Läänemere sihis enam-vähem juhulist iseloomu kannud; siit peale saab Venemaa tung Läänemere randa kindlama iseloomu.