

Течение увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 17

А.А. Годзенко^{1,2}, Е.М. Агафонова², А.Е. Димитрева², И.Ю. Разумова³, М.М. Урумова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова» 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases 119021, Russian Federation, Moscow, Rossolimo str., 11

Контакты: Годзенко Алла Александровна, alla1106@mail.ru
Contacts: Alla Godzenko, alla1106@mail.ru

Поступила 07.07.2023
Принята 18.09.2023

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) могут по-разному влиять на различные клинические проявления анкилозирующего спондилита (АС). Данные о воздействии на увеит при АС ингибиторов интерлейкина 17 (иИЛ17) продолжают накапливаться.

Цель исследования — оценить влияние терапии ингибиторов интерлейкина 17 на течение увеита при анкилозирующем спондилите.

Материал и методы. В исследование включено 73 пациента с достоверным АС, соответствующим Нью-Йоркским диагностическим критериям, которые получали иИЛ17 (57 пациентов — секукинумаб (СЕК), 22 пациента — нетакимаб (НТК)) в течение не менее 1 года. Средний возраст больных на момент включения в исследование — 41,93±8,95 года, средняя продолжительность АС — 10,75±6,22 года.

Среди пациентов было 40 (56,7%) мужчин и 33 (43,3%) женщины. HLA-B27 выявлен у 62 (85%) из 73 человек, коксит — у 58 (79%), энтезит — у 63 (86,3%), периферический артрит — у 57 (78%), псориаз — у 7 (9,5%), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) — у 3 (4,1%); у 6 (8,2%) человек заболевание началось в возрасте до 16 лет. У 19 (26%) больных был по крайней мере 1 эпизод увеита в течение заболевания.

Для оценки влияния иИЛ17 на течение увеита сопоставлялось число обострений на 100 пациенто-лет до начала терапии ГИБП и в период лечения иИЛ17.

Результат. Частота обострений увеита до начала применения ГИБП для всех пациентов составила 8,3 на 100 пациенто-лет (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,065–0,107), на фоне терапии иИЛ17 — 9,2 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,06–0,15; $p=0,72$).

У пациентов, получавших СЕК, частота обострений увеита до начала использования ГИБП составила 10,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,079–0,13), на фоне лечения СЕК — 9,4 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,05–0,15; $p=0,74$).

У больных, получавших НТК, частота эпизодов увеита до начала терапии ГИБП составила 4,8 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,028–0,08) в период использования НТК — 7,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,019–0,22; $p=0,3$).

У пациентов с увеитом в анамнезе частота обострений до применения ГИБП составила 22,5 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,18–0,28), во время терапии иИЛ17 — 29,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,18–0,43; $p=0,29$).

Обострения увеита наблюдались у 4 (7%) из 57 больных на фоне терапии СЕК и у 1 (4%) из 25 в период лечения НТК.

Зафиксирован 1 случай впервые возникшего увеита (*de novo*) в период использования СЕК.

Вывод. Статистически значимых различий в частоте обострений увеита на фоне терапии иИЛ17 в сравнении с традиционной противовоспалительной терапией не выявлено. В исследуемой группе пациентов терапия иИЛ17 не продемонстрировала существенного влияния на течение увеита при АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, увеит, ингибиторы интерлейкина 17

Для цитирования: Годзенко АА, Агафонова ЕМ, Димитрева АЕ, Разумова ИЮ, Урумова ММ. Течение увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):590–595.

COURSE OF UVEITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS DURING THE INTERLEUKIN 17 INHIBITORS THERAPY

Alla A. Godzenko^{1,2}, Ekaterina M. Agafonova², Anastasia E. Dimitreva², Irina Yu. Razumova³, Margarita M. Urumova²

Background. Biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) can have different effects on various clinical manifestations of ankylosing spondylitis (AS). Data on the effects of interleukin 17 inhibitors (iIL17) on uveitis in AS continue to accumulate.

Objective — to evaluate the effect of iIL17 therapy on the course of uveitis in AS.

Material and methods. 73 patients (pts) with AS (New York criteria, 1984), who received iIL17 (57 — secukinumab (SEC), 22 — netakimab (NTK)) for at least 1 year were included in the study. The average age of pts at the time of inclusion in the study was 41.93±8.95 years, the average duration of AS was 10.75±6.22 years. There were 40 (56.7%) men and 33 (43.3%) women among the pts. HLA-B27 was detected in 62/73 (85%), coxitis in 58 (79%), enthesitis in 63 (86.3%), peripheral arthritis in 57 (78%), psoriasis in 7 (9.5%), inflammatory bowel disease (IBD) in 3 (4.1%); in 6 (8.2%) the disease started before the age of 16; 19 (26%) pts had at least 1 episode of uveitis during the course of the disease.

The rates of uveitis was estimated by comparing the number of incidences per 100 patient-years before the start of bDMARDs therapy and during iIL17 using.

Result. The incidence rate of uveitis before the start of bDMARDs therapy for all pts was 8.3 per 100 pt-years (95% CI: 0.065–0.107), during iIL17 therapy — 9.2 per 100 pt-years (95% CI: 0.06–0.15; $p=0.72$).

The incidence rate of uveitis among pts used SEC was 10.1 per 100 patient-years (95% CI: 0.079–0.13) before the start of bDMARDs therapy, during SEC using — 9.4 per 100 pt-years (95% CI: 0.05–0.15; $p=0.74$).

The incidence rate of uveitis among pts used NTK was 4.8 per 100 pt-years (95% CI: 0.028–0.08) before the start of bDMARDs therapy, during the NTK using — 7.1 per 100 pt-years (95% CI: 0.019–0.22; $p=0.3$).

For patients with a history of uveitis, the incidence rate of uveitis before the start of therapy with bDMARDs was 22.5 per 100 pt-years (95% CI: 0.18–0.28), during iIL17 therapy – 29.1 per 100 pt-years (95% CI: 0.18–0.43; $p=0.29$).

Occurrences of uveitis were observed in 4 of 57 pts (7%) during the using of SEC, and in 1 of 25 pts (4%) – during the NTK therapy.

1 case of new-onset uveitis was recorded during the using of SEC.

Conclusion. There were no significant differences in the incidence rates of uveitis during iIL17 using compared with non-biological therapy. iIL17 have not demonstrated a significant effect on the course of uveitis in AS in the study group.

Key words: ankylosing spondylitis, uveitis, interleukin 17 inhibitors

For citation: Godzenko AA, Agafonova EM, Dimitreva AE, Razumova IYu, Urumova MM. Course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis during the interleukin 17 inhibitors therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):590–595 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-590-595

Хорошо известно, что генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) могут по-разному влиять на различные клинические проявления анкилозирующего спондилита (АС). При эффективном воздействии на воспаление позвоночника и суставов эффект в отношении внескелетных проявлений (ВП) может быть не столь отчетливым, а в ряде случаев ГИБП парадоксальным образом ухудшают течение ВП.

Например, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α), эффективно подавляющие активность спондилита и артрита, уступают по эффективности воздействия на псориаз ингибиторам интерлейкина 17 (иИЛ-17) [1]. С другой стороны, в отношении воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) приоритет имеют моноклональные антитела к ФНО- α , в то время как растворимые ФНО-рецепторы (этанерцепт) и иИЛ-17 неэффективны и даже могут вызывать обострение ВЗК [2, 3].

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения иФНО- α у пациентов с АС и рецидивирующим увеитом. Данные исследований и клинической практики показали, что эти препараты успешно контролируют течение увеита при АС, причем протективный эффект в отношении рецидивов увеита более выражен у моноклональных антител к ФНО- α , чем у этанерцепта [4–7]. Более того, иФНО- α оказались эффективными и при других формах неинфекционного увеита [8].

Данные о воздействии иИЛ-17 на увеит при АС продолжают накапливаться [9, 10].

Эта группа препаратов сегодня в фокусе особого интереса применительно к АС и другим спондилоартритам (СПА) в связи с высокой эффективностью в отношении спондилита и внеаксиальных проявлений – артрита, энтезита, дактилита [11–16].

Первые публикации, посвященные воздействию секукиумаба (СЕК) на неинфекционный увеит, демонстрировали положительный эффект, преимущественно на фоне внутривенного применения препарата, в виде уменьшения воспалительных клеток в передней камере глаза, улучшения зрительных функций, уменьшения помутнения стекловидного тела [17–19].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) СЕК при АС, в которых обострения увеита регистрировались как нежелательные явления (НЯ), показали низкую частоту увеита на фоне лечения СЕК – 1,4–2 на 100 пациенто-лет [20, 21].

В то же время ретроспективное исследование шведских авторов, в котором сравнивался риск развития переднего увеита (ПУ) у пациентов с СПА во время лечения СЕК и иФНО- α , продемонстрировало статистически значимое преимущество моноклональных антител к ФНО- α над СЕК и этанерцептом (ЭТЦ): частота эпизодов увеита

на 100 пациенто-лет составила 6,8 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 5,2–8,7) для СЕК; 2,9 (95% ДИ: 2,1–3,7) – для инфликсимаба (ИНФ); 4,0 (95% ДИ: 3,3–4,9) – для адалимумаба (АДА); 7,5 (95% ДИ: 6,7–8,4) – для ЭТЦ [22].

Основываясь на этих данных, эксперты Международного общества по оценке спондилоартритов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ASAS-EULAR, Assessment of Spondyloarthritis International Society/European Alliance of Associations for Rheumatology) рекомендуют пациентам с АС и рецидивирующим увеитом отдавать предпочтение моноклональным антителам к ФНО- α , а не растворимым рецепторам и иИЛ-17. При этом в комментарии к рекомендации оговаривается, что это относится к пациентам с частыми или недавними рецидивами увеита [23].

В вышеуказанном исследовании U. Lindström и соавт. не сравнивалась частота обострений увеита во время лечения СЕК с периодом до применения ГИБП. По числу случаев впервые возникшего увеита (de novo) СЕК оказался сопоставим с цертолизумабом пэголом (ЦЗП), голimumабом (ГЛМ), ЭТЦ. В целом эпизоды увеита de novo авторами оценены как редкие на всех ГИБП. Следует отметить также, что в данное исследование включались пациенты не только с АС, но и с другими формами СПА. В то же время известно, что увеит при разных СПА может отличаться локализацией, течением и ответом на терапию.

Международная экспертная группа офтальмологов в рекомендациях по ведению неинфекционного увеита (FOCUS, Fundamentals Of Care for Uveitis) не считает целесообразным подкожное назначение СЕК пациентам с неинфекционным непередним увеитом [24]. Данная рекомендация основана на результатах клинических исследований подкожного применения СЕК у пациентов с увеитом при болезни Бехчета, которые не продемонстрировали эффективности препарата в виде урежения атак, уменьшения воспалительных клеток в стекловидном теле или повышения остроты зрения [25]. При этом разработчики рекомендаций указывают на эффективность внутривенного применения СЕК при неинфекционном непереднем увеите [18].

Что касается увеита при АС, который, как известно, характеризуется локализацией в передних отделах глаза, количество публикаций, посвященных течению этой формы увеита во время терапии СЕК и другими иИЛ-17, по-прежнему невелико. В связи с этим представляется актуальным оценить течение увеита у пациентов с АС российской популяции на фоне терапии иИЛ17.

Цель исследования – оценить влияние терапии ингибиторами интерлейкина 17 на течение увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включено 73 пациента с достоверным диагнозом АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям, которые наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2017 по 2022 г. и подписали информированное согласие на участие в исследовании [26].

Все пациенты получали иИЛ-17 в течение не менее 1 года: 57 человек – СЕК; 22 человека – нетакимаб (НТК); 6 пациентов последовательно получали оба препарата. На момент включения в исследование средний возраст больных составил $41,93 \pm 8,95$ года; средняя продолжительность АС – $10,75 \pm 6,22$ года.

Среди пациентов было 40 (56,7%) мужчин и 33 (43,3%) женщины; у 6 (8%) дебют АС состоялся в возрасте до 16 лет. HLA-B27 выявлен у 62 из 73 (84,9%) больных, коксит – у 58 (79,4%), энтезит – у 63 (86,3%), периферический артрит – у 57 (78,1%), псориаз – у 7 (9,5%), ВЗК – у 3 (4,1%). У 19 (26,0%) пациентов отмечался по крайней мере 1 эпизод увеита до начала применения ГИБП. В этот период болезни 38 человек использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в виде монотерапии, 35 – НПВП в сочетании со стандартными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) (сульфасалазин или метотрексат).

30 пациентов до начала лечения иИЛ-17 получали иФНО-α: 6 пациентов – ИНФ; 12 пациентов – АДА; 8 пациентов – ГЛМ; 6 пациентов – ЦРП; 5 пациентов – ЭТЦ; 7 пациентов – 2 и более иФНО-α последовательно. Общая характеристика группы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, получавших терапию ингибиторами интерлейкина 17 (n=73)

Показатели	Значения
Возраст больных (лет), M±δ	41,9±8,9
Длительность болезни (лет), M±δ	10,8±6,2
Мужчины/женщины, n (%)	40/33 (56,7/43,3)
Дебют в возрасте до 16 лет, n (%)	6 (8,2)
Коксит, n (%)	58 (79,4)
Энтезит, n (%)	63 (86,3)
Периферический артрит, n (%)	57 (78,1)
Увеит, n (%)	19 (26,0)
ВЗК, n (%)	3 (4,1)
Псориаз, n (%)	7 (9,5)
Терапия СЕК, n (%)	57 (78,1)
Терапия НТК, n (%)	22 (30,1)
Без предшествующей терапии ГИБП, n (%)	43 (58,9)
С предшествующей терапией иФНО-α, n (%)	30 (41,1)
Монотерапия НПВП до ГИБП, n (%)	38 (52,1)
Терапия НПВП+БПВП до ГИБП, n (%)	35 (47,9)

Примечание: ВЗК – воспалительное заболевание кишечника; СЕК – секукину-маб; НТК – нетакимаб; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; БПВП – базисные противовоспалительные препараты

Данные о количестве обострений увеита в разные периоды болезни получены путем опроса пациентов и анализа медицинской документации.

Для оценки влияния иИЛ-17 на частоту рецидивов увеита сопоставлялось число обострений на фоне применения иИЛ-17 и традиционной противовоспалительной терапии (до начала ГИБП) в пересчете на 100 пациенто-лет. Число обострений на 100 пациенто-лет вычислялось по формуле: $n/m_{(лет)} \times 100$, где m – общая продолжительность лечения у всех пациентов; n – общее количество обострений у всех пациентов в данный период лечения.

Статистическая обработка данных произведена с использованием компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Определялись нижняя и верхняя границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для пропорций и статистическая значимость различий. Различия считались статистически значимыми при значении критерия $p < 0,05$.

Результаты

Суммарная продолжительность АС до начала терапии ГИБП для всех пациентов составила 703 года, в течение которых было зафиксировано 59 обострений увеита у всех пациентов. Частота обострений увеита в этот период составила 8,3 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,065–0,107). Для обоих иИЛ-17 суммарная продолжительность лечения составила 152 года, в течение которых зарегистрировано 14 эпизодов увеита у всех больных; частота обострений – 9,2 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,06–0,15) ($p=0,72$).

Для пациентов, получавших СЕК, суммарная продолжительность лечения до начала использования ГИБП составила 441 год, во время которых отмечено 46 обострений увеита; частота – 10,4 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,079–0,13). В период лечения СЕК суммарной продолжительностью 127 лет зафиксировано 12 эпизодов увеита, частота – 9,4 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,05–0,15) ($p=0,74$).

Среди больных, получавших НТК, суммарная продолжительность периода стандартной противовоспалительной терапии составила 268 лет, в течение которых было зарегистрировано 13 обострений увеита у всех пациентов; частота обострений в этот период – 4,8 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,028–0,08). В период лечения НТК суммарной продолжительностью 28 лет отмечено 2 эпизода увеита у всех больных; частота составила 7,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,019–0,22) ($p=0,3$).

Для пациентов с увеитом в анамнезе общая продолжительность болезни до начала биологической терапии составила 262 года, общая продолжительность терапии иИЛ-17 – 48 лет. Частота увеита у этих пациентов до начала применения ГИБП составила 22,5 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,18–0,28), в период лечения иИЛ-17 – 29,1 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,18–0,43) ($p=0,29$).

В период лечения СЕК обострения увеита регистрировались у 4 из 57 пациентов (7,0%), в период лечения НТК – у 1 из 25 (4,0%). К моменту написания статьи отмечен 1 случай увеита de novo на фоне применения СЕК, что составило 1,8%.

Результаты оценки частоты эпизодов увеита на фоне лечения иИЛ-17 в сравнении с периодом традиционной противовоспалительной терапии представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Таблица 2. Частота обострений увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне лечения ингибиторами интерлейкина 17 в сравнении с традиционной противовоспалительной терапией (n=73)

Все пациенты (n=73)	Число обострений на 100 пациенто-лет	95% ДИ	p
До начала лечения ГИБП	8,3	0,065–0,107	0,72
В период лечения иИЛ-17	9,2	0,06–0,15	
Пациенты на терапии СЕК (n=57)			
До начала лечения ГИБП	10,4	0,079–0,13	0,74
В период лечения СЕК	9,4	0,05–0,15	
Пациенты на терапии НТК (n=22)			
До начала лечения ГИБП	4,8	0,028–0,08	0,3
В период лечения НТК	7,1	0,019–0,022	
Пациенты с увеитом в анамнезе (n=19)			
До начала лечения ГИБП	22,5	0,18–0,28	0,29
В период лечения иИЛ-17	29,1	0,18–0,43	

Примечание: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иИЛ-17 – ингибиторы интерлейкина 17; СЕК – секукинумаб; НТК – нетакимаб

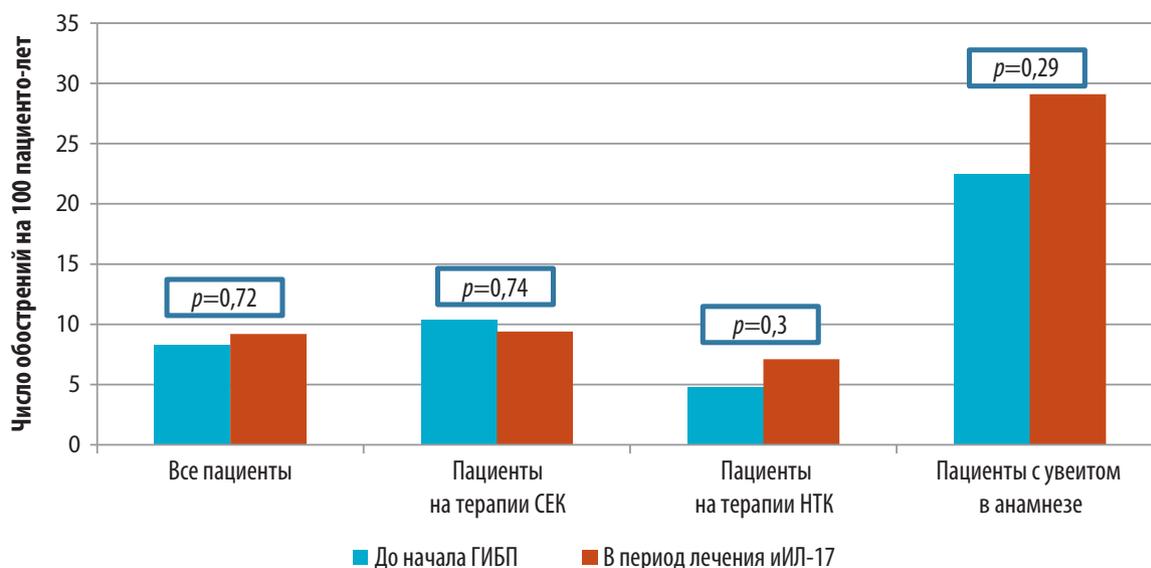


Рис. 1. Частота эпизодов увеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне лечения ингибиторами интерлейкина 17 в сравнении с традиционной противовоспалительной терапией (n=73): СЕК – секукинумаб; НТК – нетакимаб; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иИЛ-17 – ингибиторы интерлейкина 17

Обсуждение

Вопрос о влиянии ГИБП на течение увеита у пациентов с АС принципиально важен при выборе препарата. Нередко ухудшение течения увеита или манифестация увеита de novo на фоне терапии ГИБП, даже при положительном ответе со стороны скелетных проявлений, является поводом для «переключения» пациента на другой препарат.

В данном исследовании оценивалась частота атак увеита среди пациентов одного лечебного учреждения на фоне применения двух иИЛ-17 – СЕК и НТК – в реальной клинической практике. Иксекизумаб (ИКС) не вошел в оценку из-за небольшого количества пациентов.

При сравнении числа обострений увеита у всех пациентов в период стандартной противовоспалительной терапии и терапии иИЛ-17 оказалось, что в абсолютном значении частота обострений на 100 пациенто-лет больше

в период лечения иИЛ17 – 8,3 и 9,2 соответственно, однако различия статистически не значимы (p=0,72). Оценка динамики обострений увеита по каждому препарату в отдельности показала, что на фоне лечения СЕК частота атак увеита меньше, чем в период стандартной противовоспалительной терапии (9,4 и 10,4 соответственно), но различия статистически не значимы (p=0,74); на фоне терапии НТК – данные значения выше (7,4 и 4,8), но различия также статистически не значимы (p=0,3).

При анализе влияния биологической терапии на течение увеита в фокусе особого интереса находятся пациенты с увеитом в анамнезе. Как известно, в этом случае повышается вероятность новых эпизодов глазного воспаления [27, 28].

Среди пациентов этой подгруппы отмечена тенденция к возрастанию частоты обострений увеита в сравнении

с периодом стандартной противовоспалительной терапии (29,1 и 22,5 соответственно), но различия также статистически не значимы.

Безусловно, небольшое количество наблюдений вносит определенные ограничения в интерпретацию результатов исследования. Кроме того, на результат статистического анализа могло повлиять различие в продолжительности периодов лечения иИЛ-17 и традиционной противовоспалительной терапии, так как ряд пациентов имели длительный анамнез АС — 20 и более лет. К недостаткам данного исследования также можно отнести ретроспективный характер оценки числа эпизодов увеита, основанной на данных медицинской документации и опроса пациентов. Такой отчет не может быть абсолютно точным, особенно у пациентов с длительным анамнезом болезни, когда учесть все случаи увеита до начала ГИБП сложно.

Тем не менее, в данном исследовании впервые со времени официального одобрения СЕК для лечения АС в Российской Федерации сделана попытка оценить влияние иИЛ-17 на частоту атак увеита по данным повседневной клинической практики.

В целом полученные результаты согласуются с уже имеющимися данными: по-видимому, иИЛ-17 — как СЕК, так и НТК — не оказывают существенного влияния на течение увеита при АС — как положительного, так и негативного.

В данном исследовании не сравнивалась эффективность иИЛ-17 и иФНО- α в отношении увеита при АС, несмотря на то, что у части пациентов был предшествующий опыт применения иФНО- α . В исследовании U. Lindström и соавт. на большой группе пациентов с АС продемонстрировано статистически значимое преимущество иФНО- α по воздействию на увеит [22]. В текущих рекомендациях ASAS-EULAR по ведению аксиального СПА также отражено предпочтительное назначение иФНО- α (моноклональных антител) пациентам с рецидивирующим увеитом [23].

Представлялось в большей степени интересным сравнить течение увеита на фоне использования иИЛ-17 и стандартной небиологической терапии и, в том числе, оценить вероятность ухудшения течения увеита при воздействии иИЛ-17.

Следует отметить низкую частоту увеита de novo в представленной группе больных в период лечения иИЛ-17, и в целом доля пациентов с эпизодами увеита на фоне применения иИЛ-17 была небольшой — 4–7%. В базе PubMed имеется единственное сообщение о клиническом случае развития увеита de novo у пациента с длительным анамнезом АС через полгода после начала терапии СЕК. При этом увеит был нетяжелым, купировался локальным использованием глюкокортикоидов в виде капель без отмены СЕК. Авторы считают, что увеит мог быть как парадоксальным эффектом СЕК, так и результатом естественного течения болезни [29].

Небольшая частота случаев впервые возникшего увеита на фоне лечения СЕК подтверждена и в других исследованиях, причем, по данным U. Lindström и соавт., она оказалась ниже, чем на фоне терапии ЦЗП — 1,3% и 1,6% соответственно [21, 22].

Это обстоятельство важно в практическом отношении, так как позволяет расширять возможности выбора ГИБП для пациентов с АС и увеитом в анамнезе в ситуациях, когда рецидивирующий увеит не является основным показанием для инициации ГИБП.

Вывод

Статистически значимых различий в частоте обострений увеита на фоне терапии ингибиторами ИЛ-17 в сравнении со стандартной противовоспалительной терапией не выявлено. В исследуемой группе пациентов терапия иИЛ-17 не продемонстрировала существенного влияния на течение увеита при АС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al.; Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: Unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693-1700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668
- Targan SR, Feagan B, Vermeire S, Panaccione R, Melmed GY, Landers C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1599-1607. doi: 10.1038/ajg.2016.298
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2447-2451. doi: 10.1002/art.21197
- Lindström U, Olofsson T, Wedrén S, Qirjazo I, Askling J. Impact of extra-articular spondyloarthritis manifestations and comorbidities on drug retention of a first TNF-inhibitor in ankylosing spondylitis: A population-based nationwide study. *RMD Open*. 2018;4(2):e000762. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000762
- Lie E, Lindström U, Zverkova-Sandström T, Olsen IC, Forsblad d'Elia H, Askling J, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: Results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1515-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210931
- Wendling D, Joshi A, Reilly P, Jalundhwal YJ, Mittal M, Bao Y. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: An analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2515-2521. doi: 10.1185/03007995.2014.969368
- Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932-943. doi: 10.1056/NEJMoa1509852
- How Shing Koy E, Labauge P, Baillet A, Prati C, Marotte H, Pers YM. Immunomodulation with IL-17 and TNF- α in spondyloarthritis: Focus on the eye and the central nervous system. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;9(13):1-15. doi: 10.1177/1759720X211025894

10. Atzeni F, Carriero A, Boccassini L, D'Angelo S. Anti-IL-17 agents in the treatment of axial spondyloarthritis. *Immunotargets Ther.* 2021;10:141-153. doi: 10.2147/ITT.S259126
11. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
12. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ, Черняева ЕВ, Устюгов ЯЮ, Улитин АВ, и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(2):201-210. [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, Chernyaeva EV, Ustyugov YYu, Ulitin AV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):201-210 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
13. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лила АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология.* 2019;55(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;55(4):400-406 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
14. Эрдес Ш, Мазуров ВИ, Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Лапшина СА, Зоннова ЕВ, и др. Эффективность и безопасность нового оригинального ингибитора интерлейкина 17А в лечении пациентов с активным анкилозирующим спондилитом – результаты основного (BCD-085-3/AILAS) и продленного (BCD-085-3ext/AILAS-II) клинического исследования II фазы. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(6):668-677. [Erdes S, Mazurov VI, Dubinina TV, Gaydukova IZ, Lapshina SA, Zonova EV, et al. Efficacy and safety of a new original interleukin 17A inhibitor in the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: Results of a basic (BCD-085-3/AILAS) and extended (BCD-085-3ext/AILAS-II) phase II clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(6):668-677 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-668-677
15. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Соколова ВД, Младов ВВ, Толкачева ДГ. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):646-657. [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sokolova VD, Mladov VV, Tolkacheva DG. Efficacy and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: Systematic literature review and network meta-analysis of treatments registered in the Russian Federation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):646-657 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-646-657
16. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Саблева НА, Сапожников КВ, Соколова ВД, Толкачева ДГ. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):594-601. [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sableva NA, Sapozhnikov KV, Sokolova VD, Tolkacheva DG. Comparative pharmacoeconomic effectiveness of interleukin-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(6):594-601 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-594-601
17. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2(52):52ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107
18. Letko E, Yeh S, Foster CS, Pleyer U, Brigell M, Grosskreutz CL; AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology.* 2015;122(5):939-948. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.12.033
19. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev.* 2020;19(1):102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429
20. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al.; MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1070-1077. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730
21. Deodhar AA, Miceli-Richard C, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Gladman DD, Blanco R, et al. Incidence of uveitis in secukinumab-treated patients with ankylosing spondylitis: Pooled data analysis from three phase 3 studies. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(5):294-299. doi: 10.1002/acr2.11139
22. Lindström U, Bengtsson K, Olofsson T, Di Giuseppe D, Glintrborg B, Forsblad-d'Elia H, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with secukinumab or tumour necrosis factor inhibitors in routine care: Does the choice of biological therapy matter? *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1445-1452. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220420
23. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
24. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R Jr, Brézín AP, Chee SP, et al.; Fundamentals of Care for Uveitis International Consensus Group. Guidance on noncorticosteroid systemic immunomodulatory therapy in noninfectious uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) initiative. *Ophthalmology.* 2018;125(5):757-773. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.017
25. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: Results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120(4):777-787. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.040
26. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
27. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MS, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1843-1848. doi: 10.3899/jrheum.131289
28. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: Results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):696-701. doi: 10.1136/ard.2008.092585
29. Nadwi H, Janaini M, Zammo M, Cheikh M, Almoallim H. New-onset uveitis possibly caused by secukinumab in a 47-year-old male patient with long-standing ankylosing spondylitis. *Int Med Case Rep J.* 2020;13:331-334. doi: 10.2147/IMCRJ.S265812

Годзенко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>
 Агафонова Е.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>
 Димитрева А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>
 Разумова И.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>
 Урмунова М.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>