

Увеит при спондилоартрите: современные возможности противовоспалительной терапии

А.А. Годзенко^{1,2}, Н.Л. Шеремет³, Е.Л. Насонов²

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 болез-
ней им. М.М. Краснова»
119021, Российская
Федерация, г. 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 07.01.2025
Принята 06.03.2025

Увеит — частое внескелетное проявление (ВП) анкилозирующего спондилита (АС) и других спондилоартритов (СПА). Рецидивирующее течение увеита при СПА способствует развитию осложнений, влияющих на зрение. Своевременное лечение обострения увеита и предотвращение рецидивов являются важными компонентами ведения больных СПА. В статье обсуждаются подходы к современной противовоспалительной терапии увеита при СПА, включая применение традиционных и таргетных препаратов. Представлены данные клинических исследований по влиянию различных схем лечения на течение увеита при СПА, а также сравнительная оценка эффективности генно-инженерных биологических и таргетных синтетических препаратов.

Ключевые слова: увеит, спондилоартрит, генно-инженерные биологические препараты, таргетные синтетические препараты

Для цитирования: Годзенко АА, Шеремет НЛ, Насонов ЕЛ. Увеит при спондилоартрите: современные возможности противовоспалительной терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):146–157.

UVEITIS IN SPONDYLOARTHRITIS: CURRENT POSSIBILITIES OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

Alla A. Godzenko^{1,2}, Natalia L. Sheremet³, Evgeny L. Nasonov²

Uveitis is a common extra-skeletal manifestation of ankylosing spondylitis (AS) and other spondyloarthritis (SpA). The recurrent course of uveitis in SpA contributes to the development of complications affecting vision. Timely treatment of uveitis exacerbation and prevention of relapses is an important component of SpA management. The article discusses approaches to modern anti-inflammatory therapy of uveitis in SpA, including traditional and targeted drugs. The data from clinical studies on the effect of various treatment regimens on the course of uveitis in SpA are presented, as well as a comparative assessment of the effectiveness of biologic and targeted synthetic drugs.

Key words: uveitis, spondyloarthritis, biologics, targeted synthetic drugs

For citation: Godzenko AA, Sheremet NL, Nasonov EL. Uveitis in spondyloarthritis: current possibilities of anti-inflammatory therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):146–157 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-146-157

Увеит — воспаление сосудистой оболочки глаза, включающей радужку, цилиарное тело и хориоидею, с возможным вовлечением сетчатки, ее сосудов и зрительного нерва.

Выделяют две большие группы увеитов: инфекционные и неинфекционные. Неинфекционные увеиты — гетерогенная группа иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) глаза, при которых, как правило, не удается обнаружить конкретный инфекционный возбудитель воспалительного процесса [1].

К неинфекционным увеитам, составляющим большую часть всех увеитов (50–87%), относятся увеиты при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе при спондилоартритах (СПА) [2].

Увеит при СПА представляет собой особый тип ИВЗ, характеризующийся определенными генетическими маркерами, иммунными механизмами развития, особенностями течения. Это прежде всего тесная ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B27, патогенетическая роль Т-клеточного иммунного ответа с продукцией провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкинов (ИЛ) 17, -23.

Типичный фенотип СПА-ассоциированного увеита — рецидивирующий острый передний увеит (ОПУ), особенно характерный для анкилозирующего спондилита (АС), при котором увеит наблюдается наиболее часто (в 20–40% случаев) [3, 4].

При других СПА частота развития увеита меньше: 20–25% при реактивном артрите (РеА); 5–18% при псориатическом артрите (ПсА); 3–11% при СПА, ассоциированном с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [5, 6]. В отличие от АС, увеит при ПсА и ВЗК может начинаться постепенно, поражать оба глаза одновременно, протекать с вовлечением срединных и задних отделов глаза, что ухудшает зрительный прогноз пациента. Тем не менее, ОПУ при АС, даже при кратковременной продолжительности атак, влияет на зрительные функции. Известно, что острота зрения в результате увеита снижается почти у 60% пациентов [7].

Частые затяжные рецидивы увеита способствуют развитию осложнений: катаракты, вторичной глаукомы, деструкции стекловидного тела [1, 7]. Причиной ухудшения зрения при СПА-ассоциированном ОПУ может быть также развитие

кистозного макулярного отека (заполненных жидкостью кист в макулярной области сетчатки) или папиллита (неврита внутриглазной части зрительного нерва). Поэтому своевременное лечение и предотвращение повторных обострений увеита при СпА являются одной из важных проблем ведения пациентов, в решении которой принимают участие офтальмологи и ревматологи.

Лечение обострения увеита

Прежде всего пациент со СпА должен быть информирован о том, что увеит является частью системного ИВРЗ, и стабильное скорректированное лечение основного заболевания оказывает противовоспалительное действие и в структурах глаза. При первых признаках воспаления глаза (боль, покраснение, светобоязнь, слезотечение) специализированное лечение должно быть начато незамедлительно. Задержка лечения увеита может привести к формированию синехий (спаек между радужкой и передней капсулой хрусталика или роговицей), внутриглазной гипертензии и другим осложнениям. Купирование обострения увеита и мониторинг состояния глаз на фоне терапии является задачей офтальмолога. Во многих случаях достаточно успешным оказывается локальное лечение в виде глазных капель и инъекций. Применяются капли, содержащие глюкокортикоиды (ГК), как правило, на основе 0,1%-го дексаметазона. Кратность инстилляций зависит от выраженности воспаления: от 3–5 раз в день до 2 раз в час. Кроме инстилляций ГК, возможно назначение капель с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) для уменьшения боли и возможности последующего снижения дозы ГК [1].

Для предотвращения образования синехий и дополнительного обезболивания одновременно с ГК назначаются капли мидриатиков короткого действия. При вовлечении срединных и задних отделов глаза, наличии макулярного отека или папиллита, а также при биомикроскопических признаках активного воспаления (большое количество воспалительных клеток в передней камере глаза, фибринозный экссудат, гипопион) назначаются субконъюнктивальные или пара- и ретробульбарные инъекции ГК, так как инстилляций в этом случае не обеспечивают необходимой концентрации препарата в структурах глаза. При рефрактерных срединных, задних и пануевитах неинфекционной этиологии, а также при персистирующем макулярном отеке возможно применение биодеградируемого интравитреального имплантата дексаметазона в дозе 0,7 мг (озурдекса), средняя продолжительность действия которого составляет 6 месяцев.

У части пациентов увеит сопровождается повышением внутриглазного давления, чему способствует и местная терапия ГК. Это требует подключения гипотензивных препаратов в виде капель. Общая продолжительность лечения атаки увеита определяется тяжестью и ответом на терапию и в среднем составляет 8–10 недель.

У большинства пациентов локальная терапия достаточна для купирования обострения увеита при СпА. В отдельных случаях при стойком воспалении, вовлечении задних отделов глаза, двустороннем поражении используется системная терапия ГК. Возможно внутривенное капельное введение ГК в виде пульс-терапии или короткий пероральный курс с отменой в течение 10–12 недель. В литературе сообщалось об успешном применении инфузии

инфликсимаба для лечения острого HLA-B27-ассоциированного увеита [8]. Однако в реальных клинических условиях купирование острого увеита при СпА с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) не практикуется.

Противорецидивное лечение увеита традиционными противовоспалительными препаратами

Предотвращение повторных атак увеита является существенным компонентом ведения пациентов со СпА. Показано, что рецидивирующий увеит оказывает негативное влияние на общий прогноз болезни. Поражение глаз может быть причиной утраты или снижения трудоспособности у больных АС наряду с нарушением функциональной способности скелета, а также основным показанием для назначения ГИБП [9].

Все пациенты с аксиальным спондилоартритом (аксСпА) и большинство пациентов с периферическими формами СпА получают НПВП в качестве терапии «первой линии». В соответствии с международными и российскими рекомендациями по ведению больных аксСпА, НПВП необходимо принимать длительно, а для пациентов с изолированным аксиальным поражением они могут использоваться в виде монотерапии. Универсальный противовоспалительный эффект этих препаратов реализуется в тканях глаза так же, как и в других очагах воспаления. НПВП хорошо проникают через гематоофтальмический барьер, чему способствует повышение проницаемости при воспалительном процессе, уменьшают боль, предотвращают скопление воспалительных клеток в передней камере глаза и стекловидном теле, уменьшают макулярный отек [10].

В большинстве случаев системные НПВП включаются офтальмологами в комплексное лечение острого увеита. Но насколько эффективно НПВП, принимаемые перорально, воздействуют на течение увеита и предотвращают развитие рецидивов?

Опубликованы единичные работы, посвященные влиянию НПВП на риск рецидивов ОПУ. В небольшом ретроспективном исследовании V.M. Fiorelli и соавт. [11] оценивалось течение увеита на фоне приема НПВП (целекоксиб или дифлонизал). Частота обострений увеита в период приема НПВП, который составлял в среднем 21 месяц, оказалась статистически значимо ниже в сравнении с периодом до назначения НПВП и уменьшалась в большей степени при наличии HLA-B27. Группы пациентов были небольшими: 21 пациент с HLA-B27-ассоциированным ОПУ и 38 пациентов с HLA-B27-негативным ОПУ. В данное исследование включались пациенты с разнородными формами увеита, большинство — с идиопатическим ОПУ, и только у 13 пациентов были различные ИВЗ, в том числе СпА.

Аналогичных исследований с достаточным количеством больных СпА не проводилось, поэтому оценить реальное влияние НПВП на течение СпА-ассоциированного увеита сложно. У пациентов с изолированным аксиальным поражением и редкими эпизодами увеита (не более 1 раза в год), быстро купирующимися локальными методами, достаточно монотерапии НПВП в рамках основного заболевания. В случае ухудшения течения увеита (2 и более обострения в год, затяжные обострения) требуется назначение дополнительных препаратов для контроля воспаления. Из традиционных противовоспалительных средств могут

применяться ГК, а также стандартные синтетические базисные противовоспалительные препараты (ссБПВП).

Длительное использование пероральных ГК для предотвращения обострений увеита у больных СпА нежелательно из-за риска развития ассоциированных с ними осложнений — как глазных (катаракта, глаукома), так и системных. Поэтому пациентам со СпА и рецидивирующим увеитом назначаются ссБПВП, в первую очередь сульфасалазин (ССЗ) или метотрексат (МТ). Продemonстрировано, что ССЗ, применяемый в комбинации с НПВП, способствует уменьшению количества обострений увеита у пациентов с акСпА. В рандомизированных исследованиях S. Muñoz-Fernández и соавт. [12] и J.M. Benítez-Del-Castillo и соавт. [13] с участием небольшого количества больных (10 и 22 соответственно) частота рецидивов увеита при лечении ССЗ была статистически значимо ниже, чем в группах без системного лечения.

Однако в исследовании, выполненном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, ССЗ не продемонстрировал эффекта у пациентов с часто рецидивирующим увеитом: статистически значимое снижение частоты обострений произошло только у больных с исходной частотой атак не более 3 в год [14]. У пациентов, имевших более 3 обострений в год, статистически значимого снижения их частоты не наблюдалось. При этом следует отметить, что суточная доза ССЗ у всех пациентов в данном исследовании составляла 2 г в сутки, как принято в обычной клинической практике. Возможно, для получения значимого клинического эффекта необходимы более высокие дозы препарата — 2,5–3 г.

Аналогичные данные были опубликованы по эффективности МТ при СпА-ассоциированном увеите: применение МТ в дозе до 20 мг в неделю способствовало снижению частоты атак увеита и уменьшению макулярного отека [15, 16].

В ретроспективном исследовании N. Bouzid и соавт. [16] оценивалась частота обострений HLA-B27-ассоциированного увеита на фоне системной терапии, назначенной по офтальмологическим показаниям (23 пациента получали ССЗ, 6 — МТ), в сравнении с периодом без применения ссБПВП. Частота рецидивов увеита в год значительно снизилась на фоне приема как ССЗ (0,37 по сравнению с 2,46 в начале лечения), так и МТ (1,54 против 4,17 исходно).

Заслуживает внимания ретроспективное исследование «случай-контроль», непосредственно сравнивающее влияние МТ и ССЗ на течение HLA-B27-ассоциированного увеита при АС [15]. Проанализированы частота обострений, острота зрения, развитие глазных осложнений после 12 месяцев лечения ССЗ и МТ. Число обострений увеита в год статистически значимо снизилось при использовании обоих препаратов. По влиянию на частоту осложнений и динамику остроты зрения МТ превосходил ССЗ.

К ограничениям вышеуказанных исследований относятся небольшое количество пациентов (от 6 до 23 в группах), отсутствие случайного распределения пациентов в группы лечения, разные дозы принимаемых препаратов. В работе M. Zu Hoerste и соавт. [15] доза МТ варьировала от 10 до 20 мг в неделю, доза ССЗ была явно ниже терапевтической — 250–1000 мг в день, что могло повлиять на конечные результаты.

При отсутствии эффекта ССЗ и МТ и невозможности назначения ГИБП приемлемо использование других ссБПВП: циклоспорина А (ЦсА), лефлуномида (ЛЕФ), азатиоприна (АЗА). В целом эти препараты редко

применяются при СпА и в том числе при СпА-ассоциированном увеите. В отличие от увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета (ББ), при котором ЦсА включен в рекомендации по лечению глазных проявлений, при СпА-ассоциированном увеите он применяется лишь в отдельных случаях торпидного затяжного или хронического течения с поражением задних отделов глаз [17].

Исследования по оценке эффективности ЦсА проводились преимущественно у пациентов с задним или панuveитом в сочетании с ИВРЗ или без него. В когортном ретроспективном исследовании R.O. Kasmaz и соавт. [18], включавшем 373 пациента с хроническим увеитом различной локализации, у 51% пациентов через 1 год после начала лечения был достигнут полный и устойчивый контроль воспаления, у 36% — стероидсберегающий эффект. При назначении ЦсА следует учитывать его потенциальную токсичность, в частности нефротоксичность, которая является наиболее частой причиной отмены этого препарата. Эффективность ЦсА в отношении таких скелетных проявлений СпА, как спондилит и энтезит, сомнительна. В то же время ЦсА входит в рекомендации по лечению отдельных форм псориаза, поэтому возможно назначение этого препарата у пациентов с сочетанием глазных и кожных внескелетных проявлений (ВП) [19].

Таргетная терапия увеита при спондилоартритах

При неэффективности стандартной противовоспалительной терапии следующей ступенью лечения является таргетная терапия ГИБП или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП). В российских рекомендациях по ведению больных акСпА рецидивирующий увеит, не контролирующийся стандартной терапией, фигурирует в качестве самостоятельного показателя к назначению ГИБП без учета других признаков воспалительной активности [20].

В то же время в международных и российских рекомендациях по ведению неинфекционного увеита, а также в текущих рекомендациях Международного общества по оценке спондилоартритов (ASAS, Assessment of Spondyloarthritis international Society) по ведению акСпА отсутствуют четкие критерии для назначения системной таргетной терапии СпА-ассоциированного увеита [1, 20–22]. В большинстве публикаций обсуждается частота обострений на уровне 3 и более в год при длительности более 1 месяца или хроническое течение увеита в качестве основных показаний для инициации таргетной терапии. Продemonстрировано, что при такой частоте и продолжительности атак возрастает вероятность развития зрительных осложнений. В реальной практике могут быть и другие показания, даже при более редких обострениях: вовлечение задних отделов глаза, персистирующий макулярный отек или папиллит. В любом случае необходимость назначения ГИБП по показанию «увеит» пациенту с акСпА должна обсуждаться совместно ревматологом и офтальмологом с учетом текущего состояния органа зрения, наличия или риска развития глазных осложнений.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Ингибиторы ФНО-α (иФНО-α) были первыми ГИБП, которые пришли в клиническую практику лечения увеита при СпА и других формах неинфекционного

увейта. На сегодняшний день для лечения аксСпА зарегистрировано 5 иФНО-α: адалимумаб (АДА), инфликсимаб (ИНФ), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП) и этанерцепт (ЭТЦ). Четыре из них являются моноклональными антителами (МАТ) к ФНО-α, ЭТЦ – растворимыми рецепторами. Важно, что иФНО-α (МАТ) эффективны в отношении разных доменов СпА: спондилита, периферического артрита, увеита и других ВП, – и в настоящее время являются препаратами выбора среди ГИБП для пациентов со СпА и увеитом.

Данные о влиянии ГИБП на течение увеита при АС стали накапливаться с 2001 г., когда появились первые зарегистрированные для лечения АС препараты – ИНФ

и ЭТЦ. В одной из первых публикаций по этой проблеме, представленной J. Braun и соавт. [23] в 2005 г., анализировалась частота эпизодов увеита у больных АС по результатам 4 плацебо-контролируемых и 3 открытых исследований с применением ИНФ и ЭТЦ. Общее количество включенных пациентов составило 717. Исследование показало, что применение иФНО-α приводило к значительному снижению числа эпизодов увеита: частота обострений в группе плацебо составила 15,6 на 100 пациенто-лет, в то время как у пациентов, получавших иФНО-α, – 6,8 на 100 пациенто-лет; для ИНФ этот показатель составил 3,4 на 100 пациенто-лет, для ЭТЦ – 7,9. Позже появились публикации по другим иФНО-α (табл. 1).

Таблица 1. Эффективность генно-инженерных биологических препаратов/таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов при спондилоартрит-ассоциированном увеите

Исследование (автор, год)	Препарат	Число больных	Длительность лечения (мес.)	Число атак увеита на 100 пациенто-лет до/во время лечения	p
Davis J.C. Jr. et al., 2003 [36]	Этанерцепт	138	10	39/3	0,01
Braun J. et al., 2005 [23]	Инфликсимаб	90	8	–/3,4	0,01
	Этанерцепт	297		–/7,9	
Guignard S. et al., 2006 [61]	Плацебо	190	15	–/15,6	0,92
	Этанерцепт	13		54,6/58,5	
	Инфликсимаб	25		47,4/9,0	
Rudwaleit M. et al., 2009 [24]	Адалимумаб	8	3	60,5/0	0,001
	Этанерцепт	1250		15/7,4	
Cobo-Ibáñez T. et al., 2008 [39]	Инфликсимаб	10	36	34,3/60	0,001
	Этанерцепт	9		61,7/2,4	
Sieper J. et al., 2010 [37]	Плацебо	508	–	–/8,6	0,03
	Этанерцепт	249		–/19,3	
van Denderen J.C. et al., 2014 [25]	Адалимумаб	77	3	68/14	0,001
Calvo-Río V. et al., 2016 [27]	Голимумаб	15	24	5/0,5	0,001
Yazgan S. et al., 2017 [28]	Голимумаб	12	11	–	–
Rudwaleit M. et al., 2016 [30]	Цертолизумаб пэгол	218	24	–/3	0,03
	Плацебо	107		–/10	
Lie E. et al., 2017 [62]	Этанерцепт	354	24	23,1/55,2	0,04
	Инфликсимаб	605		31,7/25,9	
	Адалимумаб	406		29,9/15,7	
Lee J.T. et al., 2018 [26]	Адалимумаб	22 (хронический увеит)	6	50%-е улучшение в 90% глаз	–
van Bentum R.E. et al., 2019 [29]	Голимумаб	93	12	11,1/2,2	0,001
Khouri G. et al., 2020 [64]	МАТ	203	12	0,94	0,90
	Этанерцепт	226		[95% ДИ: 0,35–2,54]#	
van der Horst-Bruinsma I. et al., 2020, 2021 [31, 32]	Цертолизумаб пэгол	89	12/24	146,6/18,7/0,18	<0,001
	МАТ	2101	3–12	1,06	–
Roche D. et al., 2021 (метаанализ) [66]	Этанерцепт	699	2–6	2,14	
	иИЛ-17	1744	4–12	2,11	
	Плацебо	2497		3,10	
Lindström U. et al., 2021 [65]	Адалимумаб	1006		/4,0	–
	Инфликсимаб	783		/2,9	
	Этанерцепт	909		/7,5	
	Голимумаб	500		/6,8	
	Цертолизумаб пэгол	306		/4,5	
	Секукинумаб	436		/6,8	

Исследование (автор, год)	Препарат	Число больных	Длительность лечения (мес.)	Число атак увеита на 100 пациенто-лет до/во время лечения	p
Martin-Varillas J. et al., 2022 [33]	Цертолизумаб пэггол	80	36	1,23/0,34	<0,05
Deodhar A. et al., 2023 [52]	Иксекизумаб	928	36	/2,8	–
Мазуров В.И. и др., 2024 [53]	Нетакимаб	228	36	/0,29	–
Годзенко А.А. и др., 2023 [54]	Секукинумаб	57	12	10,4/9,4	0,74
	Нетакимаб	22		4,8/7,1	0,3
van der Heijde D. et al., 2022 [57]	Упадацитиниб	178	24	/3,3	–
Baraliakos X. et al., 2024 [58]	Упадацитиниб	420	24	/1,3	–
Kwon H.Y. et al., 2024 [42]	Адалимуаб	68	120	6,1*	0,012**
	Инфликсимаб	42		24,5	
	Этанерцепт	99		21,1	
Bechman K. et al., 2024 (метаанализ) [67]	МАТ	2020	4 (2–24)	4,1	–
	Этанерцепт	731		5,4	
	иИЛ-17	2049		2,8	
	иЯК	703		1,5	
	Плацебо			10,8	

Примечание: МАТ – моноклональные антитела; иИЛ17 – ингибиторы интерлейкина 17; иЯК – ингибиторы Янус-киназ; * – после 2 лет лечения; ** – различия с адалимуабом; # – относительный риск развития в сравнении с моноклональными антителами

Результаты анализа течения увеита при СПА на фоне применения иФНО-α позволили сделать ряд важных выводов. Прежде всего, лечение иФНО-α приводит к значительному уменьшению частоты обострений увеита у больных СПА. При этом оказалось, что МАТ по воздействию на увеит существенно превосходят растворимые рецепторы (ЭТЦ). Большинство исследований, посвященных оценке течения увеита на фоне лечения ГИБП, имели сходный дизайн: частота эпизодов увеита на 100 пациенто-лет в период применения ГИБП сопоставлялась с периодом до их назначения, проводились также не прямые сравнительные исследования разных ГИБП. Наиболее значимая разница по частоте обострений увеита в сравнении с традиционной терапией была продемонстрирована на фоне лечения АДА. В 2009 г. M. Rudwaleit и соавт. [24] представили результаты многоцентрового открытого проспективного исследования, включавшего 1250 пациентов с достоверным АС, которые получали АДА в стандартной дозе. Эпизоды увеита регистрировались офтальмологом в течение 20 недель лечения АДА и последующего периода наблюдения продолжительностью 70 дней. В результате лечения АДА частота атак увеита снизилась на 51% у всех пациентов, на 58% – у 274 пациентов с увеитом в анамнезе, на 68% – у 106 пациентов с недавним эпизодом увеита, на 50% – у 28 пациентов с активным увеитом на момент начала исследования. Впервые развившийся (*de novo*) увеит был зафиксирован у двух пациентов в период высокой активности АС. Таким образом, впервые на большой когорте пациентов с АС было продемонстрировано важное свойство АДА – отчетливое положительное влияние на течение увеита при аксСПА.

Последующие публикации подтвердили не только статистически значимое снижение частоты обострений увеита на фоне терапии АДА у больных АС, но и другие положительные эффекты в отношении глазного воспаления: возможность снижения дозы преднизолона у пациентов

с хроническим увеитом, уменьшение количества воспалительных клеток в передней камере глаза и в стекловидном теле [25, 26]. Полученные данные послужили основанием для одобрения АДА для лечения неинфекционного увеита в качестве самостоятельного показания.

Впоследствии появились данные об эффективности и других иФНО-α (ГЛМ и ЦЗП) у пациентов со СПА-ассоциированным увеитом, которые свидетельствовали как о значительном уменьшении частоты атак увеита по сравнению с плацебо или небиологической терапией, так и об улучшении ряда офтальмологических параметров, таких как величина макулярного отека, выраженность воспаления в структурах глаза, острота зрения [27–33].

Первые исследования эффективности ГЛМ при СПА-ассоциированном увеите, опубликованные в 2016–2017 гг., выполнялись на небольших группах (12–15 пациентов). В ретроспективном исследовании S. Yazgan и соавт. [28] пациенты с достоверным HLA-B27-ассоциированным АС и резистентным увеитом получали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в месяц в течение не менее 11 месяцев. Критериями эффективности были частота атак и активность увеита, острота зрения, потребность в ГК и других препаратах для лечения глазного воспаления. В результате статистически значимо снизилось число обострений, ремиссия была достигнута в 12 из 15 глаз, острота зрения значительно повысилась. Необходимости в местном или системном применении ГК не возникло, за исключением двух пациентов, получавших стабильную дозу метилпреднизолона 4 мг.

Позже были представлены данные многоцентрового проспективного исследования ГЛМ в реальной клинической практике у 93 пациентов с АС (у 27% из них в анамнезе был увеит) [29]. Первичной конечной точкой исследования было количество эпизодов увеита в течение первых 12 месяцев лечения ГЛМ по сравнению с годом, предшествовавшим первой дозе ГЛМ. Кроме того, оценивалась динамика показателей активности АС. Частота обострений

увеита снизилась с 11,1 до 2,2 на 100 пациенто-лет; при этом статистически значимо улучшились также индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ). Полученные результаты и последующий практический опыт работы с ГЛМ позволили считать его наряду с другими МАТ к ФНО- α препаратом выбора для пациентов с увеитом.

В ходе двойного слепого плацебо контролируемого исследования RAPID-axSpA, которое продолжалось в общей сложности 204 недели, оценивалась эффективность ЦЗП в отношении разных клинических проявлений аксСпА, в том числе увеита [30]. Увеит в анамнезе был у 38 из 218 пациентов, получавших ЦЗП (17,4%), и у 31 из 107 в группе плацебо (29,0%). В течение 24 недель двойной слепой фазы исследования частота обострений увеита была статистически значимо ниже в группе ЦЗП в сравнении с плацебо (3,0 и 10,3 на 100 пациенто-лет соответственно); все обострения в этот период отмечались у пациентов, имевших в анамнезе увеит. Частота обострений оставалась низкой вплоть до 96-й недели (4,9 на 100 пациенто-лет). В это исследование включались пациенты как с АС, так и с рентгенологическим аксСпА (нр-аксСпА). Частота увеита на фоне лечения ЦЗП оказалась сходной при обеих формах аксСпА (соответственно 4,4 и 5,6 на 100 пациенто-лет), что подтверждает сложившиеся представления об идентичности клинических, в том числе внескелетных проявлений АС и нр-аксСпА.

Серия исследований IV фазы C-VIEW была посвящена влиянию ЦЗП на течение увеита при аксСпА. В многоцентровом открытом исследовании, продолжавшемся 96 недель, участвовали пациенты с аксСпА, имевшие не менее 2 эпизодов увеита в анамнезе и не менее 1 эпизода за год до начала исследования [31, 32]. Пациенты получали ЦЗП в дозе 400 мг на неделях 0–2–4, затем по 200 мг каждые 2 недели в течение 96 недель. При сравнении частоты обострений увеита в течение 48 недель до начала лечения и 48 недель применения ЦЗП оказалось, что она снизилась на 87% (с 146,6 до 18,7 на 100 пациенто-лет), при этом не было статистически значимых различий между пациентами с нр-аксСпА и АС.

Результаты 2-летнего наблюдения этой же когорты пациентов подтвердили устойчивость эффекта ЦЗП в отношении увеита. Число атак увеита снизилось в целом на 82% по сравнению с исходным уровнем и достигло в среднем 0,18 на 100 пациенто-лет.

Долгосрочная эффективность ЦЗП в отношении глазного воспаления была также продемонстрирована в испанском многоцентровом обсервационном исследовании с участием 80 пациентов с рефрактерным увеитом при ИВРЗ, среди которых более половины имели СпА [33]. В исследование включались пациенты после безуспешного применения как ссБПВП, так и ГИБП. Эффективность ЦЗП, назначавшегося в дозе 400 мг 1 раз в месяц или 200 мг 1 раз в 2 недели, оценивалась с учетом активности увеита по критериям Международной экспертной группы по изучению увеитов (IUSG, International Uveitis Study Group), динамики остроты зрения, стероидсберегающего эффекта [34].

С первой недели и на протяжении всего периода наблюдения, достигшего 3 лет, было продемонстрировано быстрое и устойчивое улучшение в виде уменьшения признаков внутриглазного воспаления, толщины

сетчатки в области макулы, повышения остроты зрения. Частота обострений на фоне терапии ЦЗП снизилась с 1,23 до 0,34 на 100 пациенто-лет; средняя доза преднизолона уменьшилась с 10 до 3,1 мг в сутки. Полная офтальмологическая ремиссия была достигнута у 95% пациентов.

Таким образом, ЦЗП, как и другие МАТ к ФНО- α , продемонстрировал эффективность у пациентов с увеитом при СпА.

В отличие от МАТ, эффективность которых в отношении увеита при СпА подтверждена данными исследований и реальной практикой, воздействие на увеит растворимых рецепторов (ЭТЦ) продолжает обсуждаться. Различные публикации с первых лет использования ЭТЦ при АС представляли достаточно противоречивые результаты. С одной стороны, J. Rosenbaum [35] были опубликованы данные о снижении частоты эпизодов увеита на фоне применения ЭТЦ в сравнении с периодом до лечения и с плацебо. В исследовании J.C. Davis Jr. и соавт. [36] за 10 мес. лечения ЭТЦ также отмечено статистически значимое уменьшение частоты эпизодов увеита: с 39 до 3 на 100 пациенто-лет.

Результаты 2 метаанализов, один из которых учитывал данные 8 исследований ЭТЦ при АС, продемонстрировали, что в РКИ частота атак увеита была статистически значимо ниже на фоне терапии ЭТЦ, чем в группах плацебо (8,6 и 19,3 на 100 пациенто-лет соответственно), а в открытом сравнительном исследовании была сопоставима с таковой при использовании ССЗ [23, 37].

С другой стороны, в 2003 г. появилось одно из первых сообщений о развитии увеита впервые в жизни у пациентки с АС через 3 недели после инициации терапии ЭТЦ. После прерывания ЭТЦ и его возобновления в дальнейшем увеит повторился с вовлечением обоих глаз, что потребовало назначения системных ГК [38].

В последующие годы стали накапливаться данные о негативном воздействии ЭТЦ на течение увеита при АС. В частности, испанскими авторами был представлен анализ частоты рецидивов увеита у больных СпА на фоне терапии ГИБП, который показал возрастание числа обострений с 34 до 60 на 100 пациенто-лет в среднем за 2,5 года лечения ЭТЦ [39].

L.L. Lim и соавт. [40] проанализировали случаи развития увеита на фоне применения иФНО- α по данным регистра Австралии среди пациентов со СпА, у которых в анамнезе не было увеита (*de novo*). Оказалось, что ЭТЦ ассоциирован со статистически значимо большим количеством сообщений о впервые возникшем увеите по сравнению с другими препаратами. При этом в большинстве случаев остальные проявления СпА — спондилит, артрит, энтезит — успешно контролировались. К 2014 г. количество французских и британских сообщений о манифестации увеита у больных АС на фоне применения ЭТЦ достигло 23 и 103 соответственно [41].

Ряд публикаций последних лет также свидетельствуют как о более высокой частоте увеита *de novo* на фоне лечения ЭТЦ, так и о его меньшей способности предотвращать повторные обострения у пациентов со СпА в сравнении с МАТ [42].

Это неожиданное клиническое наблюдение, показавшее, что, несмотря на единую терапевтическую мишень, ЭТЦ может по-разному воздействовать на воспаление суставов, позвоночника, глаз, кишечника, побудило к изучению истинного механизма действия препарата *in vivo*. По видимому, речь идет не только о простой нейтрализации ФНО- α , и ключом к пониманию биологических эффектов

ЭТЦ являются отличия от МАТ в его структуре и механизмах действия. ЭТЦ представляет собой димерный гибридный белок, состоящий из внеклеточной части рецептора р75 ФНО- α , связанного с Fc-доменами человеческого IgG. Известно, что ЭТЦ связывает преимущественно тримерный растворимый ФНО- α , а с трансмембранным ФНО- α взаимодействует с меньшей avidностью по сравнению с МАТ. Таким образом, если МАТ нейтрализуют всю биологическую активность ФНО- α , то ЭТЦ отличается меньшей степенью блокады цитокина в тканях. Связывание МАТ с трансмембранным ФНО- α индуцирует апоптоз в активированных Т-лимфоцитах периферической крови и тканях, что является важным механизмом действия иФНО- α . ЭТЦ не индуцирует апоптоз и не уничтожает клетки, экспрессирующие цитокин на своей поверхности, в результате чего повышается уровень цитокинов, стимулирующих лимфоциты, и, соответственно, развивается воспалительный ответ.

Однако на вопрос, почему эти различия реализуются именно в структурах глаза, в то время как суставное воспаление успешно контролируется как ЭТЦ, так и МАТ, приведенные выше данные не дают ответа.

Интересная точка зрения по этому вопросу была высказана В. Raffener и соавт. [41], которые считают, что увеит на фоне лечения ЭТЦ — не парадоксальная реакция, а проявление недостаточного контроля заболевания. В пользу этого предположения приводится клинический пример пациента с АС, у которого увеит развился на фоне снижения дозы ЭТЦ при регрессировании спондилита и артрита, после чего препарат был отменен. В дальнейшем возобновление ЭТЦ в полной терапевтической дозе позволило достичь и поддерживать ремиссию всех проявлений заболевания, включая увеит, в течение длительного времени.

Возможно, для контроля увеита в отдельных случаях требуются более высокие дозы ГИБП. Однако до сих пор нет единого мнения, является ли увеит на фоне ЭТЦ парадоксальной неблагоприятной реакцией или результатом недостаточного эффекта препарата.

Ингибиторы интерлейкина 17

Патогенетическая роль Th17-лимфоцитов широко обсуждается при многих ИВЗ, в том числе при ИВЗ глаз [43–48]. Значимость Th17-опосредованных механизмов в развитии патологии глаз подтверждалась повышенным уровнем интерлейкина (ИЛ) 17, коррелирующим с активностью воспаления, наряду с другими провоспалительными цитокинами, как в сыворотке крови, так и в средах глаза у больных увеитами по сравнению со здоровыми людьми.

С 2010 г. в литературе стали появляться публикации о применении иИЛ-17 для лечения неинфекционного увеита, в том числе при аксСпА. Первые результаты применения секукинумаба (СЕК) для лечения увеита получены W. Hueber и соавт. [49]: у 11 из 16 пациентов с разными вариантами увеитов, в том числе с В27-позитивным ОПУ, которым СЕК вводился внутривенно капельно, наступило статистически значимое улучшение к 8-й неделе лечения с уменьшением количества воспалительных клеток в передней камере глаза, улучшением зрительных функций, уменьшением помутнения стекловидного тела, отменой топических ГК. В исследовании Е. Letko и соавт. [50] подтверждена эффективность СЕК при разных формах неинфекционного увеита. Следует отметить, что в обоих

исследованиях СЕК вводился внутривенно, количество пациентов было небольшим (16 и 37 соответственно), с различными формами увеитов.

Эффективность и безопасность СЕК при аксСпА исследовалась в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы, проводившихся в период с 2012 по 2021 г., в ходе которых эпизоды увеита регистрировались в виде нежелательных явлений (НЯ). Объединенный анализ трех исследований, представленный в 2020 г. А.А. Deodhar и соавт. [51], включал результаты оценки 794 пациентов, получавших СЕК подкожно в течение не менее 2 лет. У 135 (17%) из них были эпизоды увеита в анамнезе, но без обострения на исходном визите. В результате для всех больных частота увеита составила 1,4 на 100 пациенто-лет за весь период лечения. Всего было зафиксировано 26 эпизодов увеита, среди которых 14 обострений и 12 вновь возникших случаев. Интересно, что число как обострений, так и случаев увеита *de novo* было наименьшим среди пациентов, получавших наибольшую дозу СЕК — 300 мг, хотя скорректированная на экспозицию частота увеита на 100 пациенто-лет статистически значимо не различалась в зависимости от дозы препарата. Низкая частота увеита в РКИ позволила сделать вывод об отсутствии риска ухудшения течения увеита при аксСпА на фоне лечения СЕК. При этом не было проведено сравнения частоты увеита на фоне применения СЕК с плацебо и традиционной противовоспалительной терапии.

В 2019 г. в РФ одобрен для лечения аксСпА препарат иксекизумаб (ИКС), эффективность и безопасность которого оценивалась в серии РКИ COAST. Увеит в этих исследованиях относился к НЯ особого интереса [52]. В течение 3 лет лечения ИКС у 928 пациентов было зарегистрировано 58 эпизодов увеита (2,8 на 100 пациенто-лет), большинство из которых были не тяжелыми. Обострения отмечены у 41 из 173 пациентов с увеитом в анамнезе (10,7 на 100 пациенто-лет), в то время как у 17 из 755 пациентов, не имевших увеита в прошлом, он развился впервые (1,0 на 100 пациенто-лет).

Сведения о случаях увеита на фоне лечения российским препаратом натакамаб (НТК) представлены по результатам РКИ ASTERA, в которое было включено 228 пациентов с АС [53]. В течение 3 лет лечения отмечено всего 2 случая увеита (не указано, обострение или *de novo*) — 0,29 на 100 пациенто-лет, что свидетельствует о низком риске развития увеита на фоне применения НТК.

Низкая частота увеита *de novo* на фоне лечения препаратами СЕК и НТК у больных АС была продемонстрирована также в российском ретроспективном исследовании при сопоставлении частоты обострений на фоне терапии иИЛ-17 и традиционной противовоспалительной терапии [54]. Статистически значимых различий по частоте эпизодов увеита между этими схемами лечения выявлено не было; доля пациентов с эпизодами увеита на фоне применения иИЛ-17 была небольшой — 4–7%, что позволило сделать вывод об отсутствии существенного влияния иИЛ-17 на течение увеита при АС.

Таким образом, имеющиеся данные по влиянию иИЛ-17 на течение увеита при аксСпА, с одной стороны, свидетельствуют о невысоком риске манифестации увеита на фоне лечения этими препаратами, а с другой, не подтверждают их достоверной эффективности при подкожном применении в стандартных дозах в отношении снижения частоты рецидивов.

Ингибиторы Янус-киназ

Ингибирование сигнального пути JAK-STAT показало многообещающие результаты в РКИ у пациентов со СпА. Блокирование различных цитокиновых рецепторов позволяет рассчитывать на эффект ингибиторов Янус-киназ (иЯК) при неинфекционном увеите. Эти ожидания были подтверждены в исследованиях тофацитиниба (ТОФА) и упадацитиниба (УПА) при аксСпА, показавших низкую частоту обострений увеита: в РКИ III фазы у 269 пациентов в течение 48 недель лечения ТОФА зафиксировано 3 обострения (при наличии увеита в анамнезе) [55].

По данным РКИ SELECT-AXIS, у 8 из 178 пациентов с активным АС в течение года терапии УПА наблюдалось 13 случаев увеита, что составило 5,5 на 100 пациенто-лет. Все эти случаи были квалифицированы как нетяжелые и не связанные с исследуемым препаратом, они развились у пациентов, имевших увеит в анамнезе, купировались локальными методами и не привели к выбыванию из исследования [56]. По результатам 2-летнего лечения в этом же протоколе общее число атак увеита составило 16 у 10 пациентов (3,3 на 100 пациенто-лет для всей группы, для пациентов без анамнеза увеита — 0,3 на 100 пациенто-лет) [57].

У пациентов с АС, имевших предшествующий опыт неэффективной терапии ГИБП (исследование SELECT-AXIS 2), частота увеита на фоне терапии УПА также оказалась низкой: 1,3 на 100 пациенто-лет; частота обострений в период лечения другими препаратами не представлена [58]. До назначения УПА пациенты получали иФНО- α или иИЛ-17, указания на увеит в анамнезе отмечены у 36 из 420 больных (17%). В течение 2 лет лечения УПА зарегистрировано 9 эпизодов увеита у 9 человек, 3 из которых были рецидивами, 6 — развившимися впервые.

Эффективность трех иЯК при неинфекционном увеите оценивалась в проспективном когортном исследовании пациентов из международного регистра AIDA (AutoInflammatory Disease Alliance) [59]. Представлены результаты оценки течения увеита у 12 пациентов с подтвержденным офтальмологом неинфекционным увеитом, у 4 из которых был СпА, у 4 — другие варианты ИВРЗ. Пациенты получали иЯК в среднем в течение 8,6 месяцев: 7 — УПА 15 мг в день, 4 — барицитиниб (БАРИ) 2 мг в день, 1 — ТОФА 10 мг 2 раза в день. В результате лечения частота эпизодов увеита снизилась с 125 на 1000 пациенто-месяцев до инициации иЯК до 28,6. До назначения иЯК у 3 пациентов наблюдался кистозный макулярный отек и у 1 — ретинальный васкулит, которые за время лечения регрессировали и не рецидивировали. 4 пациента до назначения иЯК получали преднизолон в средней дозе $28,4 \pm 15,7$ мг/сут. К концу наблюдения системные ГК получали 2 пациента в дозе 7,5 мг и 12,5 мг в день. До начала таргетной терапии у 7 пациентов выявлялись осложнения глазного воспаления в виде катаракты, дистрофии роговицы, синехий, неоваскуляризации сетчатки, макулярной атрофии. В период использования иЯК не отмечено развития новых или прогрессирования имеющихся осложнений. Показатель остроты зрения за время лечения не изменился. К концу наблюдения у всех 12 пациентов был достигнут полный контроль глазного воспаления. Данное исследование подтвердило способность иЯК снижать частоту рецидивов увеита и уменьшать активность воспаления в структурах глаза.

Имеются также сообщения об успешном применении иЯК в реальной клинической практике у пациентов с АС и увеитом [60].

Таким образом, иЯК можно рассматривать как относительно новую и перспективную опцию терапии разных форм неинфекционного увеита, в том числе СпА-ассоциированного. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение места этих препаратов в лечении воспалительных заболеваний глаз, а также сравнительную оценку эффективности иЯК и других таргетных препаратов.

Сравнительная эффективность таргетных препаратов при увеите

Накопленные к настоящему времени результаты длительного использования ГИБП позволяют сопоставить эффективность различных препаратов у пациентов со СпА-ассоциированным увеитом и определить приоритет при выборе стратегии лечения. Результаты одного из первых сравнительных исследований были представлены в 2006 г. S. Guignard и соавт. [61], которые ретроспективно оценили по данным реальной клинической практики частоту обострений увеита у 46 пациентов со СпА в период применения трех иФНО- α (25 человек получали ИНФ, 8 — АДА, 13 — ЭТЦ) в течение не менее 15 месяцев. В исследование включались пациенты, имевшие по крайней мере 1 атаку увеита в анамнезе, которым иФНО- α назначались по показаниям, не связанным с увеитом. Соотношение числа обострений на 100 пациенто-лет до и после начала ГИБП оказалось наиболее благоприятным для АДА — 60,5 и 0, для ИНФ — 47,4 и 9,0, для ЭТЦ — 54,6 и 58,5 соответственно.

Несколько позднее T. Cobo-Ibáñez и соавт. [39] подтвердили эффективность ИНФ в сравнении с ЭТЦ: в течение 36 месяцев лечения отмечено статистически значимое снижение частоты обострений увеита на фоне применения ИНФ — с 61,7 до 2,4 эпизода на 100 пациенто-лет, в то время как на фоне лечения ЭТЦ частота возросла с 34,3 до 60 на 100 пациенто-лет.

Анализ шведского регистра пациентов, получающих ГИБП, выявил сходные результаты: при сравнении трех препаратов (АДА, ИНФ, ЭТЦ) наибольшее снижение частоты обострений увеита отмечено на фоне лечения АДА — с 29,9 до 15,7 на 100 пациенто-лет, менее выраженное — при использовании ИНФ, с 31,7 до 25,9 на 100 пациенто-лет; у больных, получавших ЭТЦ, частота обострений возросла с 23,1 до 55,2 на 100 пациенто-лет [62]. Кроме того, у пациентов, имевших эпизоды увеита в течение 2 лет, предшествовавших применению иФНО- α , наблюдалось увеличение частоты атак увеита в первые 2 года лечения, если ЭТЦ использовался в качестве первой линии биологической терапии, тогда как назначение ИНФ или АДА в качестве первого препарата снижало частоту увеита. Аналогичным образом другое исследование, в котором использовалась база данных США пациентов со СпА, впервые получавших иФНО- α , показало, что риск развития увеита в течение первого года лечения ЭТЦ в 1,9 раза выше по сравнению с АДА, при этом статистически значимых различий между ЭТЦ и ИНФ выявлено не было [63].

Сравнительная оценка риска развития и рецидивирования увеита на фоне применения иФНО- α (АДА, ИНФ, ЭТЦ) у пациентов с АС, выполненная в корейском ретроспективном когортном исследовании, не выявила существенной разницы в частоте рецидивов увеита между препаратами в течение первых двух лет лечения [42]. Однако частота впервые возникшего увеита была значительно выше в группе ЭТЦ в сравнении с АДА (26,4% и 6,3%

соответственно). По прошествии двух лет лечения частота обострений в группе АДА была статистически значимо ниже, чем в группах ИНФ и ЭТЦ.

Эти результаты наряду с данными других сравнительных исследований иФНО- α при СпА-ассоциированном увеите подтверждают приоритет АДА, в наибольшей степени выраженный при сопоставлении с ЭТЦ.

В то же время результаты оценки большой группы пациентов со СпА (429 человек, 203 из которых получали МАТ, 226 — ЭТЦ), продемонстрированные французскими авторами, оказались отличными от представленных выше [64]. До назначения ГИБП доля пациентов с увеитом была несколько больше в группе МАТ — 21,8% и 15,4% соответственно. В течение первого года лечения число случаев увеита, как и число пациентов с эпизодами увеита, оказалось несколько меньшим на фоне применения ЭТЦ, чем МАТ: 15 и 28, 9 и 10 соответственно. Риск развития увеита (RR, relative risk) в течение первого года терапии также был несколько ниже для ЭТЦ в сравнении с МАТ. При пересчете на весь период применения препаратов — как при назначении в качестве терапии «первой линии», так и после «переключения» — выявлен несколько более высокий (но статистически не значимо) риск эпизодов увеита для ЭТЦ. Также оказалось, что у пациентов, имевших более 1 случая увеита в течение года перед назначением ГИБП, чаще наблюдался увеит в период первого года их применения. Авторы пришли к выводу, что риск возникновения увеита на фоне терапии ГИБП связан не столько с конкретным препаратом, сколько с предшествующим анамнезом увеита и его активностью, а также с общей активностью СпА. Отчасти на полученный результат могло повлиять исходно большее число пациентов с увеитом в группе МАТ как на протяжении всего заболевания, так и в течение года до назначения ГИБП.

В ретроспективном исследовании U. Lindström и соавт. [65] сравнивалась эффективность различных иФНО- α и СЕК в отношении увеита при СпА. Оценка проведена на обширной когорте пациентов ($n=4851$), среди которых 456 получали СЕК, 4395 — иФНО- α . Частота обострений увеита на 100 пациенто-лет составила 6,8 для СЕК и ГЛМ, что было сопоставимо с ЭТЦ — 7,5. Для других препаратов этот показатель был меньше: для ИНФ — 2,9, для АДА — 4,0, для ЦЗП — 4,5. Риск развития первого эпизода увеита при сравнении с АДА в качестве референсного препарата оказался наименьшим для ИНФ (0,99), наибольшим — для СЕК (2,32). Аналогичные показатели для ЭТЦ, ГЛМ и ЦЗП составили 1,82, 1,59 и 1,12 соответственно. При этом следует отметить, что в группах АДА, ГЛМ и ЦЗП было наибольшее число пациентов с увеитом в анамнезе как в течение 10 лет, так и в течение года до назначения ГИБП. Возможно, этим фактором обусловлены большие показатели риска для этих препаратов в сравнении с ИНФ. В целом авторы отмечают низкую частоту развития увеита *de novo* для всех препаратов вне зависимости от механизма действия, при этом МАТ более эффективны в предотвращении обострений по сравнению с СЕК и ЭТЦ.

Сходные результаты были получены в метаанализе 33 РКИ, включавшем 4544 пациента, получавших ГИБП (МАТ, иИЛ-17, ЭТЦ) и 2497 пациентов, получавших плацебо. В 11 из 33 РКИ применялись иИЛ-17, в том числе в 8 — СЕК, в 3 — ИКС. Риск увеита в сравнении с плацебо составил для МАТ 0,46, для ЭТЦ — 0,55, для иИЛ-17 — 1,38, что подтвердило приоритет МАТ [66].

В метаанализ сравнительной оценки таргетных препаратов по воздействию на СпА-ассоциированный увеит, выполненный британскими авторами, наряду с иФНО- α и иИЛ-17 включены иЯК [67]. При сопоставлении с плацебо все препараты продемонстрировали протективный эффект в отношении увеита с наименьшим относительным риском развития для МАТ и иЯК (0,32 для обеих групп) и несколько большим для иИЛ17 и ЭТЦ (0,42 и 0,43 соответственно). Статистически значимых различий между группами не было выявлено при сравнении как частоты обострений, так и риска впервые возникшего увеита. Таким образом, результаты метаанализа показали, что иФНО- α , иИЛ-17 и иЯК способствуют улучшению течения увеита при акСпА.

Заключение

Несмотря на прогресс в терапии СпА и широкое применение таргетных препаратов, выбор оптимальной концепции лечения увеита при СпА остается сложной задачей для офтальмологов и ревматологов. Имеющийся на сегодня спектр противовоспалительных препаратов с разными механизмами действия открывает широкие возможности обеспечения контроля глазного и суставного воспаления. В соответствии с рекомендациями ASAS, при выборе ГИБП у пациентов с акСпА и увеитом следует отдавать предпочтение МАТ. При этом оговаривается, что данная рекомендация относится к случаям с частыми, осложненными или недавними эпизодами увеита. В то же время исследования последних лет показывают, что все ГИБП/тСБВП уменьшают частоту обострений увеита в сравнении с плацебо, а случаи увеита *de novo* редки на всех линиях лечения, поэтому другие препараты могут быть выбраны, если увеит не является основным показанием к применению ГИБП. По-видимому, течение увеита на фоне таргетной терапии зависит не только от свойств конкретного препарата, но и от других факторов, из которых важным является предшествующий анамнез увеита.

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

1. Увеиты неинфекционные: клинические рекомендации ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», ООО «Общество офтальмологов России». 2024. [Non-infectious uveitis: Clinical guidelines of the Association of Ophthalmologists, Society of Oph-

thalmologists of Russia. 2024 (In Russ.)]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (Accessed: 12 July 2024).

2. Tsiroki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A focus on the epidemiology of uveitis.

- Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):2-16. doi: 10.1080/09273948.2016.1196713
3. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Development of classification criteria for the uveitides. *Am J Ophthalmol.* 2021;228:96-105. doi: 10.1016/j.ajo.2021.03.061
 4. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, van der Heijde D. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(12):1511-1521. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221035
 5. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2024;18(1):1-37. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad108
 6. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):846-862. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.002
 7. D'Ambrosio EM, La Cava M, Tortorella P, Gharbiya M, Campanella M, Iannetti L. Clinical features and complications of the HLA-B27-associated acute anterior uveitis: A metanalysis. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(6):689-701. doi: 0.3109/08820538.2016.1170158
 8. Bernal-Morales C, Ramanan AV, Pavesio C. Use of immunomodulators in non-infectious uveitis: Lights and shadows. *Eye (Lond).* 2024;38(17):3231-3242. doi: 10.1038/s41433-024-03294-9
 9. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):513-519. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):513-519 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-513-519
 10. Морозов ВИ. Гемато-офтальмический барьер: структурно-функциональные особенности. *Российский офтальмологический журнал.* 2017;10(4):68-72. [Morozov VI. A hematoophthalmic barrier: Structural and functional features. *Russian Ophthalmological Journal.* 2017;10(4):68-72 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-68-72
 11. Fiorelli VM, Bhat P, Foster CS. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy and recurrent acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18(2):116-120. doi: 10.3109/09273941003587558
 12. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1277-1279.
 13. 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: 10.1038/eye.2000.84
 14. Годзенко АА, Бочкова АГ, Румянцева ОА, Разумова ИЮ, Бадюкин ВВ, Эрдес Ш. Влияние сульфасалазина на течение увеита у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(Прил 1):33-37. [Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, Razumova IYu, Badokin VV, Erdes ShF. Course of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(Suppl 1):33-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-33-37
 15. Zu Hoerste MM, Walscheid K, Tappeiner C, Zurek-Imhoff B, Heinz C, Heiligenhaus A. 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: 10.1007/s00417-018-4082-x
 16. Bouzid N, Jamilloux Y, Chapurlat R, Pradat P, De Parisot A, Kodjikian L, et al. Impact of systemic treatments on the course of HLA-B27-associated uveitis: A retrospective study of 101 patients. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230560. doi: 10.1371/journal.pone.0230560
 17. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
 18. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology.* 2010;117(3):576-584. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.08.010
 19. Poizeau F, Leducq S, Fardet L, Beylot-Barry M, Chaby G, Chastagner M, et al.; Psoriasis Research Group (GRPsO) and the Centre of Evidence of the French Society of Dermatology. Treatment of moderate-to-severe psoriasis in adults: An expert consensus statement using a Delphi method to produce a decision-making algorithm. *Ann Dermatol Venereol.* 2024;151(3):103287. doi: 10.1016/j.annder.2024.103287
 20. Гайдюкова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА, Оттева ЭН, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):474-484. [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, Otteva EN, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):474-484 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 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
 25. 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
 26. Lee JT, Yates WB, Rogers S, Wakefield D, McCluskey P, Lim LL. Adalimumab for the treatment of refractory active and inactive non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1672-1678. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311234
 27. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gómez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):95-101. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.002
 28. Yazgan S, Celik U, Işık M, Yeşil NK, Baki AE, Şahin H, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol.* 2017;37(1):139-145. doi: 10.1007/s10792-016-0239-y
 29. van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, Griep EN, Koehorst CBJM, et al. Reduced occurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis treated

- with golimumab – The GO-EASY Study. *J Rheumatol*. 2019;46(2):153–159. doi: 10.3899/jrheum.180312
30. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al. Observed incidence of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):838–844. doi: 10.1002/acr.22848
 31. van der Horst-Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak FD, Rath T, Rosenbaum JT, Misterska-Skora M, et al. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48-week interim results from C-VIEW. *RMD Open*. 2020;6(1):e001161. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001161
 32. van der Horst-Bruinsma IE, van Bentum RE, Verbraak FD, Deodhar A, Rath T, Hoepken B, et al. Reduction of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis on certolizumab pegol treatment: Final 2-year results from the multicenter phase IV C-VIEW study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211003803. doi: 10.1177/1759720X211003803
 33. Martín-Varillas JL, Sanchez-Bilbao L, Calvo-Río V, Adán A, Hernanz I, Gallego-Flores A, et al. Long-term follow-up of certolizumab pegol in uveitis due to immune-mediated inflammatory diseases: Multicentre study of 80 patients. *RMD Open*. 2022;8(2):e002693. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002693
 34. Deschenes J, Murray PI, Rao NA, Nussenblatt RB; International Uveitis Study Group. International Uveitis Study Group (IUSG): Clinical classification of uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(1):1–2. doi: 10.1080/09273940801899822
 35. Rosenbaum JT. Effect of etanercept on iritis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3736–3737. doi: 10.1002/art.20754
 36. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al.; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3230–3236. doi: 10.1002/art.11325
 37. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):226–229. doi: 10.1136/ard.2008.103192
 38. Reddy AR, Backhouse OC. Does etanercept induce uveitis? *Br J Ophthalmol*. 2003;87(7):925. doi: 10.1136/bjo.87.7.925
 39. Cobo-Ibáñez T, del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S, Madero-Prado R, Martín-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):731–732. doi: 10.1093/rheumatology/ken091
 40. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3248–3252. doi: 10.1002/art.22918
 41. Raffener B, Ometto F, Bernardi L, Botsios C, Punzi L. Inefficacy or paradoxical effect? Uveitis in ankylosing spondylitis treated with etanercept. *Case Rep Med*. 2014;2014:471319. doi: 10.1155/2014/471319
 42. Kwon HY, Kim YJ, Kim TH, Ahn SJ. Comparison of incidence or recurrence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor inhibitors. *J Clin Med*. 2024;13(3):912. doi: 10.3390/jcm13030912
 43. 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
 44. 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
 45. 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
 46. 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
 47. 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;13:1759720X211025894. doi: 10.1177/1759720X211025894
 48. Jacquot R, Kodjikian L, Chapurlat R, Sève P. Targeted therapies for uveitis in spondyloarthritis: A narrative review. *Joint Bone Spine*. 2024;(91):105697. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105697
 49. 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
 50. 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.optha.2014.12.033
 51. 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
 52. Deodhar A, Poddubnyy D, Rahman P, Ermann J, Tomita T, Bolce R, et al. Long-term safety and efficacy of ixekizumab in patients with axial spondyloarthritis: 3-year data from the COAST program. *J Rheumatol*. 2023;50(8):1020–1028. doi: 10.3899/jrheum.221022
 53. Мазуров ВИ, Эрдес ШФ, Гайдукова ИЗ, Дубинина ТВ, Пристром АМ, Кундер ЕВ, и др. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты трех лет применения в рамках международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA. *Современная ревматология*. 2024;18(1):35–46. [Mazurov VI, Erdes SF, Gaydukova IZ, Dubinina TV, Pristrom AM, Kunder EV, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis: Results of phase III international, multicenter, randomized double-blind clinical trial BCD-085-5/ASTERA. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):39–49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-39-49
 54. 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. [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

55. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601
56. Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis and an inadequate response to non-steroidal antiinflammatory drug therapy: One-year results of a double-blind, placebo-controlled study and open-label extension. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(1):70-80. doi: 10.1002/art.41911
57. van der Heijde D, Deodhar A, Maksymowych WP, Sieper J, van den Bosch F, Kim TH, et al. Upadacitinib in active ankylosing spondylitis: Results of the 2-year, double-blind, placebo-controlled SELECT-AXIS 1 study and open-label extension. *RMD Open.* 2022;8(2):e002280. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002280
58. Baraliakos X, van der Heijde D, Sieper J, Inman RD, Kameda H, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis refractory to biologic therapy: 2-year clinical and radiographic results from the open-label extension of the SELECT-AXIS 2 study. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):197. doi: 10.1186/s13075-024-03412-8
59. Vitale A, Palacios-Olíd J, Caggiano V, Ragab G, Hernández-Rodríguez J, Pelegrín L, et al. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in non-infectious inflammatory ocular diseases: A prospective cohort study from the international AIDA network registries. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1439338. doi: 10.3389/fmed.2024.1439338
60. Kraev K, Uchikov P, Hristov B, Kraeva M, Basheva-Kraeva Y, Popova-Belova S, et al. Coexistence of ankylosing spondylitis and Behçet's disease: Successful treatment with upadacitinib. *Immun Inflamm Dis.* 2024;12(4):e1242. doi: 10.1002/iid3.1242
61. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: A retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1631-1634. doi: 10.1136/ard.2006.052092
62. 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
63. Wendling D, Joshi A, Reilly P, Jalundhwa YJ, Mittal M, Bao Y. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumour 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
64. Khoury G, Morel J, Combe B, Lukas C. Occurrence of anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors: Comparing the soluble receptor to monoclonal antibodies in a large observational cohort. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):94. doi: 10.1186/s13075-020-02187-y
65. Lindström U, Bengtsson K, Olofsson T, Di Giuseppe D, Glinborg 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
66. Roche D, Badard M, Boyer L, Lafforgue P, Pham T. Incidence of anterior uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with anti-TNF or anti-IL17A: A systematic review, a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):192. doi: 10.1186/s13075-021-02549-0
67. Bechman K, Yang Z, Adas M, Nagra D, S Uğuzlar A, Russell MD, et al. Incidence of uveitis in patients with axial spondyloarthritis treated with biologics or targeted synthetics: A systematic review and network meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(5):704-714. doi: 10.1002/art.42788

Годзенко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>

Шеремет Н.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>