

УДК 617.71-002

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ: ГИПОТЕЗЫ ПАТОГЕНЕЗА, НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Пономарева М.Н., Карпова Д.А., Петров И.М.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, e-mail: mariyponomareva@yandex.ru

Новые стратегии диагностики при сотрудничестве ревматологов с офтальмологами могут привести к ранней постановке диагноза и лучшим результатам терапии анкилозирующего спондилита (АС). Своевременная диагностика офтальмологических проявлений при АС может предотвратить его последствия при своевременном лечении. Обзор литературы охватывает причины, гипотезы патогенеза и прогрессирования АС, для понимания системности воспалительного процесса и его влияния на орган зрения. Были описаны особенности офтальмологических проявлений АС, таких как синдром сухого глаза, острый передний увеит, лечение которых также требует совместной работы специалистов. Представлены новые биомаркеры (сосудистая оболочка и сетчатка) начала или обострения иммунной реактивации при АС, предложенные в зарубежных публикациях, их преимущество состоит в неинвазивной визуализации оболочек глазного яблока с помощью оптической когерентной томографии, флуоресцентной ангиографии. Кроме того, изучение микроциркуляторного русла глазного яблока может помочь выявить нарушения, не имеющие клинических проявлений, но способствующие оценке риска сердечно-сосудистых изменений, повышенного у пациентов с АС. Проведен анализ лечения острого переднего увеита современными генно-инженерными биологическими препаратами (в том числе ингибиторами фактора некроза опухоли). Определена возможность контроля эффективности терапии системного воспалительного процесса при АС с помощью визуализации оболочек глазного яблока.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, офтальмология, увеит, сетчатка, биомаркер

ANKYLOSING SPONDYLITIS: HYPOTHESES OF PATHOGENESIS, NEW BIOMARKERS AND FEATURES OF THERAPY

Ponomareva M.N., Karpova D.A., Petrov I.M.

Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, e-mail: mariyponomareva@yandex.ru

New diagnostic strategies in collaboration between rheumatologists and ophthalmologists can lead to early diagnosis and better treatment outcomes for ankylosing spondylitis (AS). Timely diagnosis of ophthalmic manifestations in AS can prevent its consequences with timely treatment. The literature review covers the causes, hypotheses of the pathogenesis and progression of AS, to understand the systemic nature of the inflammatory process and its effect on the organ of vision. The features of the AS ophthalmological manifestations, such as dry eye syndrome, acute anterior uveitis, were described, the treatment of which also requires the specialists' collaboration. There are presented new biomarkers (choroid and retina) of the onset or exacerbation of immune reactivation in AS, proposed in foreign publications, their advantage is non-invasive visualization of the membranes of the eyeball using optical coherence tomography, fluorescence angiography. In addition, the study of the microvasculature of the eye can help to identify disorders that do not have clinical manifestations, but contribute to assessing the risk of cardiovascular changes, which is increased in patients with AS. The analysis of acute anterior uveitis treatment with modern genetically engineered biological drugs (including inhibitors of tumor necrosis factor) was performed. Moreover, the possibility of monitoring the effectiveness of therapy for the systemic inflammatory process in AS with the help of visualization of the membranes of the eye was determined.

Keywords: ankylosing spondylitis, ophthalmology, uveitis, retina, biomarker

Анкилозирующий спондилит (АС) – это хронический иммуноопосредованный воспалительный артрит, входящий в так называемую группу спондилоартритов. Обычно он развивается у мужчин на третьем десятилетии жизни и поражает в основном осевой скелет и крестцово-подвздошные суставы. Самые ранние описания болезни относятся ко временам Галена. Позднее, в XIX в., большое внимание данной патологии уделяли Владимир Бехтерев,

Адольф Стрюмпелл и Пьер Мари, оформившие протоколы течения болезни [1].

Несмотря на все достижения науки и медицины, механизмы заболевания до конца не изучены, и продолжает появляться новая информация о патогенезе, триггерах и результатах новых методов лечения.

В настоящее время большое внимание уделяется офтальмологическим проявлениям ревматических заболеваний, вследствие того, что глаз может быть чувствительным маркером начала или обострения аутоиммунного воспаления при многих ревматических заболеваниях. Помимо этого, офтальмологические проявления могут быть манифестирующими проявлениями ревматического заболевания. Распознавая офтальмологические проявления системных ревматических заболеваний, можно избежать или по крайней мере отсрочить их последствия [2].

Цель исследования – провести анализ гипотез патогенеза, новых методов диагностики и особенностей терапии пациентов с АС за последние пять лет по данным зарубежных научных публикаций.

Материалы и методы исследования

В обзоре зарубежных публикаций за последние пять лет выполнен анализ методов диагностики АС. Проведена работа по изучению различных подходов к поиску новых биомаркеров, которые впоследствии могут стать частью скрининга АС. Рассмотрено влияние на орган зрения новых генно-инженерных биологических препаратов для лечения АС, в частности на сосудистую оболочку и сетчатку, что может представлять ценность в лечении офтальмологических проявлений и оценить эффективность проводимой системной терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

АС – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание осевого отдела позвоночника, входящее в группу спондилоартритов, которое может проявляться различными клиническими признаками и симптомами [3]. Хроническая боль в спине и прогрессирующая ригидность позвоночника – наиболее частые признаки заболевания. Для него характерно поражение позвоночника, крестцово-подвздошных, периферических суставов и внесуставные проявления: воспалительные заболевания кишечника (до 50 %), острый передний увеит (от 25 до 35 %) и псориаз (примерно 10 %) [1]. АС обычно диагностируется у людей моложе 40 лет, у 80 % пациентов развиваются первые симптомы в возрасте до 30 лет. АС чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Существует повышенный риск у родственников больных, так как есть данные о наследственной этиологии заболевания [4]. Причина АС остается в основном идиопатической, но, по-видимому, существует корреляция между распространенностью АС в данной популяции и распространенностью лейкоцитарного антигена человека (HLA)-B27 в популяции. Среди людей с положительным результатом HLA-B27 распространенность АС

составляет примерно от 5 до 6 % [5, 6]. Как HLA-B27 инициирует АС, неизвестно, и спустя много лет некоторые из самых ранних гипотез все еще исследуются.

Исходная гипотеза, называемая «теорией артритогенных пептидов», предполагает, что бактериальные пептиды HLA-B27 определенных бактерий могут инициировать клеточно-опосредованную иммунную реакцию, ведущую к развитию АС. Вторая – это гипотеза «развернутого белкового ответа», которая предполагает, что HLA-B27 имеет тенденцию неправильно складываться и накапливаться в эндоплазматическом ретикулуме, вызывая стрессовую реакцию, которая приводит к высвобождению IL-23. Однако последующие работы поставили под сомнение эти две теории, утверждая, что теория артритогенных пептидов должна быть переоценена с точки зрения количественных изменений, касающихся презентации собственных пептидов и отбора Т-клеток. Третья гипотеза – это «модель гомодимера HLA-B27», которая поддерживает точку зрения, что гомодимеры HLA-B27 имеют аномальное взаимодействие с естественными киллерами (NK-клетками) и Т-клетками CD4. В отличие от гетеродимерной формы HLA-B27, гомодимер способен связываться с определенными клетками – киллерами, имеющими иммуноглобулино-подобные рецепторы, которые экспрессируются на клетки NK и Т-клетках, вызывая высвобождение IL-17 [1]. Другими авторами была выдвинута гипотеза, что прогрессирование АС, по крайней мере частично, включает воспаление, которое прогрессирует до жировой дегенерации, по оценке магнитно-резонансной томографии (МРТ), и в конечном итоге до образования «новой кости» в форме синдесмофитов. Связь между исходными уровнями воспаления и развитием структурных повреждений в крестцово-подвздошных суставах подтверждается исследованием, в котором изучались факторы риска прогрессирования до рентгенологической стадии и рентгенографического аксиального АС [7]. Анкилозирующий спондилит также связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Было высказано предположение, что причина этого повышенного риска связана с системным воспалением, очевидным при АС [8]. Легочные осложнения также связаны с АС, поскольку уменьшенное расширение грудной клетки и снижение подвижности позвоночника способствуют развитию рестриктивного легочного типа у пациентов [3].

Офтальмологические проявления АС включают синдром сухого глаза, увеит [2, 9]. Наличие синдрома сухого глаза ухудшает качество жизни пациентов [10]. Проявления синдрома у пациентов с АС мотивируют исследователей изучать биомеханические особенности роговицы [11, 12]. Caglayan et al. в 2017 г. провели сравнение биомеханических параметров роговицы (гистерезис роговицы, внутриглазное давление (ВГД) по Гольдману, роговичное ВГД), в ходе которого у пациентов с высокой активностью АС выявлены более высокие уровни биомеханических параметров и толщины роговицы по сравнению со

здоровыми людьми [12]. Oltulu et al. в 2020 г. отметили изменения глазной поверхности у пациентов с АС, в том числе развитие плоскоклеточной метаплазии бульбарной конъюнктивы [13]. Высокая длительная активность заболевания и ухудшение параметров глазной поверхности у пациентов с АС, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), позволили авторам высказать предположение о том, что глазная поверхность может быть дополнительной мишенью системного воспаления при АС [10]. Применение ингибиторов ФНО- α или отказ от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) могут увеличить толщину как эпителия, так и стромы роговицы у пациентов с АС [14].

Передний увеит – наиболее частое офтальмологическое внесуставное проявление АС. Передний увеит, связанный с АС, проявляется как острый рецидивирующий иридоциклит, поэтому АС первоначально подозревает офтальмолог, а не ревматолог [15, 16]. Ju-Chuan Yen et al. в 2017 г. опубликовали данные исследования, в котором изучалась взаимосвязь между рецидивом переднего увеита и последующей заболеваемостью АС. Было выявлено, что острый передний увеит – фактор активности воспалительного процесса при АС [16]. Кроме того, риск последующего АС повышается с увеличением количества эпизодов переднего увеита [15]. В ретроспективном исследовании Lee et al. в 2019 г. были изучены медицинские карты 91 пациента с АС, страдающего увеитом. По данным авторов увеит, ассоциированный с АС, чаще развивается у мужчин в четвертой декаде жизни (70 %), представляет иридоциклит (100 %), преобладают односторонние проявления (87,9 %) и может привести к изменениям в стекловидном теле или кровоизлияниям из сосудов сетчатки (36,3 %). В результатах исследования прослеживается связь между тяжестью глазного воспаления и системным заболеванием [17]. Также было проведено исследование клинических особенностей HLA-B27-положительного острого переднего увеита с АС или без него в китайской когорте. Всего с апреля 2008 г. по февраль 2016 г. ретроспективно исследовали 1056 амбулаторных карт пациентов с HLA-B27 и острым передним увеитом (1525 глаз). Данное исследование подтвердило, что при ассоциации HLA-B27 и АС имеет место более высокий процент мужчин, более частое двустороннее поражение глаз, более высокая частота осложнений (фибринозного экссудата, синехий и вторичной глаукомы) [18]. Однако в параллельных исследованиях не наблюдалось существенной разницы между HLA-B27-положительным и отрицательным острым передним увеитом в зависимости от конечной остроты зрения и таких осложнений, как задние синехии, катаракта и отек макулы [19]. Выявлено, что при наличии АС пожилой возраст и хроническое течение увеита являются факторами риска развития макулярного отека у пациентов с увеитом, при этом мужчины более склонны к развитию макулярного отека, чем женщины [20]. Считается, что увеит может дать возможность раньше диагностировать спондилоартропатию и повлиять на решение о ее

лечении. Диагностическая задержка (от первых симптомов до постановки диагноза) составляет в среднем около 7 лет и значительно дольше длится у пациентов с увеитом, так как они длительное время обследуются и получают терапию у офтальмологов. Сотрудничество ревматологов с офтальмологами может привести к более ранней диагностике и лучшим результатам терапии АС [21].

С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – это два агента острофазовых показателей крови, которые классически использовались для оценки наличия воспаления у пациентов. Однако, к сожалению, они неспецифичны, поэтому в настоящее время ведется поиск новых биомаркеров АС [1]. В настоящее время разрабатывается гипотеза, что офтальмологические проявления (воспалительные заболевания глаза и синдром сухого глаза) могут быть чувствительным маркером начала или обострения иммунной реактивации при многих ревматических заболеваниях. Кроме того, офтальмологические проявления могут быть дебютом ревматического заболевания [2]. Van Bentum et al. в 2020 г. предлагают использовать визуализацию сосудов сетчатки для скрининга сердечно-сосудистых заболеваний при АС [8]. Данные ультразвуковой флюоресцентной ангиографии глазного дна у пациентов с увеитом, ассоциированным с АС, выявили распространенные кровоизлияния из сосудов сетчатки, вне зависимости от эпизодов увеита в анамнезе [22]. Поэтому флюоресцентная ангиография может быть важным инструментом в диагностике пациентов с увеитом на наличие скрытого васкулита сетчатки [23]. Majumder et al. в 2018 г. описывают случай васкулита сетчатки обоих глаз как случайной находки при проведении флюоресцентной ангиографии у пациента с АС [24].

В течение последних лет активно ведутся разработки, подтверждающие, что сетчатка и сосудистая оболочка глаза могут играть роль биомаркеров воспаления у пациентов с АС [25]. Kal et al. в 2020 г. провели анализ возможных эффектов АС на толщину хориоидеи и другие слои сетчатки с использованием оптической когерентной томографии спектральной области (SD-OCT). Толщина хориоидеи пациентов с АС составила 1500 мкм ($286,20 \pm 65,81$ мкм) с височной стороны от фовеа, 1000 мкм ($309,55 \pm 85,33$ мкм) с назальной стороны и толщина субфовеального слоя ($339,93 \pm 69,93$ мкм), что было больше, чем в группе контроля ($p = 0,007$, $p = 0,037$, $p = 0,008$). Толщина слоя нервных волокон сетчатки, комплекса ганглиозных клеток и области желтого пятна были значительно меньше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Таким образом, полученные исследователями результаты подтверждают, что АС оказывает влияние на хориоидальную оболочку, слой нервных волокон и толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки за счет собственного воспалительного процесса, независимо от увеита в анамнезе [26].

В других исследованиях рассматриваются влияние первого эпизода острого переднего

увеита у пациентов с АС на сосудистую оболочку с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ) с улучшенной глубинной визуализацией. Их авторы предлагают использовать измерения хориоидальной васкуляризации для динамического наблюдения и определения ответа на лечение у пациентов с АС и обострением переднего увеита [27, 28]. Steiner et al. в 2020 г. не обнаружили значимой корреляции между толщиной хориоидеи и активностью заболевания, СРБ, положительным HLA-B27 или длительностью заболевания [28]. Таким образом доказано, что у пациентов с активным АС, но без воспаления глаз в анамнезе сосудистая оболочка глаза была толще, чем у здоровых людей. Это еще раз подтверждает, что толщина хориоидеи является биомаркером системного воспаления у пациентов с АС или другим воспалительным заболеванием [28]. Следующие публикации Steiner et al. продолжают рассматривать толщину хориоидеи как маркер системного воспаления при АС. В них представлено, что толщина хориоидеи значительно уменьшается после 6 месяцев биологической терапии. Высокое значение параметра толщины хориоидеи исследователи связывают с риском неэффективности биологического лечения. Это еще раз подтверждает, что толщина хориоидеи может рассматриваться как полезный биомаркер воспаления и фактор эффективности системной терапии АС [29].

Традиционная терапия HLA-B27-ассоциированных острых передних увеитов местными или системными глюкокортикоидами и иммунодепрессантами (сульфасалазином, метотрексатом, азатиоприном и т.д.) с целью уменьшения воспаления глаз связана со многими побочными эффектами. В последние годы наблюдается устойчивый прогресс в понимании патогенеза, клинических особенностей и эффективного лечения острого переднего увеита. Клинические исследования подтвердили типичные особенности острого переднего увеита и его ответ на местное, региональное и системное иммуносупрессивное лечение [2, 9, 15]. Более глубокое понимание роли цитокинов привело к исследованиям, подтверждающим ценность антицитокиновой терапии (терапия ингибиторами ФНО и интерлейкином 6 (IL-6)) в тяжелых и рецидивирующих случаях острого переднего увеита, особенно при терапии пациентов с сопутствующим АС [30–32]. Ингибиторы ФНО α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) могут быть более эффективными, чем растворимые рецепторы ФНО α (этанерцепт); в снижении риска HLA-B27-ассоциированных острых передних увеитов у пациентов с АС [33–35]. Генно-инженерные биологические препараты оказывают профилактический эффект на снижение частоты рецидивов увеита у пациентов с АС.

Ретроспективное когортное исследование Kim et al. в 2018 г. включало всех пациентов с АС (n = 1055), которые лечились либо ингибиторами ФНО, либо НПВП в больнице Сеульского национального университета с 2004 по 2016 г., в котором отмечено, что ингибиторы ФНО в комбинации с НПВП снижают риск увеита в большей степени, чем только

НПВП [36]. В исследовании Lee et al. в 2019 г. изучалось влияние ингибиторов ФНО- α на увеит путем долгосрочного анализа клинического течения переднего увеита у пациентов с АС, получавших ингибиторы ФНО, в ходе которого было подтверждено, что ингибиторы ФНО- α позволяют сохранить ремиссию у пациентов с АС и частыми рецидивами переднего увеита. Кроме того, лечащие врачи должны учитывать, является ли передний увеит результатом отсутствия терапевтического ответа АС на лечение ингибиторами ФНО либо это результат лечения ингибиторами ФНО и необходимо изменить схему терапии [32].

В публикации Choi et al. в 2020 г. был проведен анализ возникновения неинфекционного увеита при применении ингибиторов ФНО для лечения АС. Частота возникновения увеита коррелировала в зависимости от типа ингибиторов ФНО (23,1 % в группе пациентов, получающих инфликсимаб; 18,5 % в группе пациентов, получающих этарнацепт; 11,9 % в группе пациентов, получающих адалимумаб и голимумаб) ($p = 0,020$). Риск впервые развившегося увеита был одинаковым для всех пациентов. Однако в группе пациентов, получающих инфликсимаб, риск рецидива был в 5,4 раза выше, чем в группе получающих адалимумаб и голимумаб ($p = 0,022$) [37]. Karkucak et al. в 2020 г. провели исследование толщины сосудистой оболочки с помощью оптической когерентной томографии у пациентов с увеитом, ассоциированным с АС, которое позволило оценить влияние на нее ингибиторов ФНО (в частности, инфликсимаба). В ходе исследования отметили снижение значения толщины хориоидеи у пациентов, принимающих инфликсимаб, что может стать оценкой эффективности его системного действия [38].

Заключение

Современные обследования пациентов с АС направлены в первую очередь на поиск более специфичных маркеров, чем СОЭ и СРБ. Новым биологическим маркером может стать сосудистая оболочка глаза, которая является мишенью системного воспаления при АС. Измерение ее толщины с помощью современных, доступных, неинвазивных методов визуализации, в частности оптической когерентной томографии, может позволить включить этот параметр в скрининг при проведении дифференциальной диагностики между системными заболеваниями. Кроме того, определение толщины сосудистой оболочки в динамике позволит оценить степень эффективности системной терапии и снижения активности воспалительного процесса. Изучение микроциркуляторного русла глаза с помощью флуоресцентной ангиографии сосудов сетчатки может выявить нарушения, не имеющие клинических проявлений, но способствующие оценке риска сердечно-сосудистых изменений, развитие которых может способствовать летальному исходу и выявить скрытый васкулит сетчатки. То есть визуализация сетчатки может быть интересным и доступным инструментом для скрининга сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. Применение в

терапии АС генно-инженерных биологических препаратов позволит эффективно контролировать системный воспалительный процесс (одной из мишеней которого является глаз и его сосудистая оболочка) и предотвратить осложнения офтальмологических проявлений (переход острого воспаления в хронический рецидивирующий передний увеит, развитие синехий, постувеальной катаракты и вторичной глаукомы).

Список литературы

1. Garcia-Montoya L., Gul H., Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res*. 2018. Vol. 7. P. 1512. DOI: 10.12688/f1000research.14956.1.
2. Kemeny-Beke A., Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol*. 2020. Vol. 40. No. 2. P. 503–510. DOI: 10.1007/s10792-019-01183-9.
3. Danve A. Thoracic Manifestations of Ankylosing Spondylitis, Inflammatory Bowel Disease, and Relapsing Polychondritis. *Clin Chest Med*. 2019. No. 40 (3). P. 599–608. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.05.006.
4. Wang R., Ward M.M. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018. Vol. 30. No. 2. P. 137–143. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000475.
5. Mahmoudi M., Garshasbi M., Ashraf-Ganjouei A., Javinani A., Vojdanian M., Saafi M., Ahmadzadeh N., Jamshidi A. Association between rs6759298 and Ankylosing Spondylitis in Iranian Population. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2018. Vol. 10. No. 3. P. 178–182.
6. Van den Berg R., Jongbloed E.M., de Schepper E.I.T., Bierma-Zeinstra S.M.A., Koes B.W., Luijsterburg P.A.J. The association between pro-inflammatory biomarkers and nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine J*. 2018. Vol. 18. No. 11. P. 2140–2151. DOI: 10.1016/j.spinee.2018.06.349.
7. Van der Heijde D., Braun J., Deodhar A., Baraliakos X., Landewé R., Richards H.B., Porter B., Readie A. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019. Vol. 58. No. 3. P. 388–400. DOI: 10.1093/rheumatology/key128.
8. Van Bentum R.E., Baniaamam M., Kinaci-Tas B., van de Kreeke J.A., Kocyigit M., Tomassen J., den Braber A., Visser P.J., Ter Wee M.M., Serné E.H., Verbraak F.D., Nurmohamed M.T., van der Horst-Bruinsma I.E. Microvascular changes of the retina in ankylosing spondylitis, and the association with cardiovascular disease - the eye for a heart study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020. Vol. 50. No. 6. P. 1535–1541. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.013.
9. Bisht A., Shrestha S., Bajgai P., Khadka M., Koirala P., Bhattarai K. Uveitis in Patients with

Ankylosing Spondylitis. *J Nepal Health Res Counc.* 2021. Vol. 19. No. 1. P. 97–100. DOI: 10.33314/jnhrc.v19i1.3365.

10. Usuba F.S., Saad C.G.S., Aikawa N.E., Novaes P., Moraes J.C.B., Santo R.M., Carvalho J.F., Bonfá E., Alves M.R. Improvement of conjunctival cytological grade and tear production in Ankylosing Spondylitis patients under TNF inhibitors: a long-term follow-up. *Sci Rep.* 2020. Vol. 10. No. 1. P. 334. DOI: 10.1038/s41598-019-57266-1.

11. Cabuk K.S., Üstün E.I., Atalay K., Kirgiz A., Aydın R. Corneal biomechanical features in patients with ankylosing spondylitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2017. Vol. 80. No. 5. P. 309–312. DOI: 10.5935/0004-2749.20170075.

12. Caglayan M., Sarac O., Kosekahya P., Erten S., Ayan B., Cagil N. Biomechanical evaluation of cornea in patients with ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol.* 2017. Vol. 37. No. 4. P. 1017–1024. DOI: 10.1007/s10792-016-0368-3.

13. Oltulu R., Turk H.B., Oltulu P., Turk N., Satirtav G., Gunduz M.K. Assessment of Ocular Surface in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Eye Contact Lens.* 2020. Vol. 46. No. 1. P. 31–34. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000592.

14. Arikan S., Gokmen F., Ersan I., Akbal A., Resorlu H., Gencer B., Ali Tufan H., Kara S. Effect of Systemically Used Anti-Tumor Necrosis Factor- α Medication on the Corneal Epithelium and Stroma of Patients with Ankylosing Spondylitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017. Vol. 25. No. 2. P. 223–228. DOI: 10.3109/09273948.2015.1107592.

15. Oh B.L., Lee J.S., Lee E.Y., Lee H.Y., Yu H.G. Recurrent anterior uveitis and subsequent incidence of ankylosing spondylitis: a nationwide cohort study from 2002 to 2013. *Arthritis Res Ther.* 2018. Vol. 20. No. 1. P. 22. DOI: 10.1186/s13075-018-1522-2.

16. Yen J.C., Hsu C.A., Hsiao S.H., Hsu M.H. Acute Anterior Uveitis as a Risk Factor of Ankylosing Spondylitis-A National Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2017. Vol. 14. No. 1. P. 107. DOI: 10.3390/ijerph14010107.

17. Lee J.H., Choi M., Rim T.H.T., Lee S.C., Lee C.S. Clinical Characteristics and Prognostic Factors in Ankylosing Spondylitis Associated Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019. Vol. 27. No. 1. P. 64–69. DOI: 10.1080/09273948.2017.1359630.

18. Yang P., Wan W., Du L., Zhou Q., Qi J., Liang L., Wang C., Wu L., Kijlstra A. Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Br J Ophthalmol.* 2018. Vol. 102. No. 2. P. 215–219. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309499.

19. D'Ambrosio E.M., 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. Vol. 32. No. 6. P. 689–701. DOI:

10.3109/08820538.2016.1170158.

20. Accorinti M., Okada A.A., Smith J.R., Gilardi M. Epidemiology of Macular Edema in Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019. Vol. 27. No. 2. P. 169–180. DOI: 10.1080/09273948.2019.1576910.
21. Gevorgyan O., Riad M., Sarran R.D., Merrill P.T., Block J.A., Castrejon I. Anterior uveitis in patients with spondyloarthropathies in a single US academic center: a retrospective study. *Rheumatol Int.* 2019. Vol. 39. No. 9. P. 1607–1614. DOI: 10.1007/s00296-019-04386-6.
22. Uzlu D., Köse B., Erdöl H., Akyol N. Ultra-widefield fundus fluorescein angiography findings in patients with ankylosing spondylitis experiencing uveitis. *Int Ophthalmol.* 2020. Vol. 40. No. 10. P. 2627–2634. DOI: 10.1007/s10792-020-01443-z.
23. Abraham A., Saboo U.S., Ducca B.L., Lawand A.T., Ronconi C., Cao J.H. The Detection of Occult Retinal Vasculitis on Fluorescein Angiography in Pediatric Uveitis. *Ophthalmol Retina.* 2020. Vol. 4. No. 2. P. 198–203. DOI: 10.1016/j.oret.2019.09.007.
24. Majumder A.K., Roy R., Sitaula R.K., Magesan K., Majumder P.D. Retinal Vasculitis in a Patient with Ankylosing Spondylitis: A rare Association. *Nepal J Ophthalmol.* 2018. Vol. 10. No. 19. P. 86–89. DOI: 10.3126/nepjoph.v10i1.21719.
25. Szepessy Z., Barsi Á., Kránitz K., Nagy Z.Z. The Evolution of Central Retinal and Choroidal Thickness in Acute Anterior Uveitic Patients with Spondyloarthropathy. *J. Ophthalmol.* 2018. P. 9136017. DOI: 10.1155/2018/9136017.
26. Kal A., Ulusoy M.O., Öztürk C. Spectral domain optical coherence tomography findings of patients with ankylosing spondylitis. *Int. Ophthalmol.* 2020. Vol. 40. No. 10. P. 2727–2734. DOI: 10.1007/s10792-020-01458-6.
27. Balci S., Turan-Vural E. Evaluation of changes in choroidal vascularity during acute anterior uveitis attack in patients with ankylosing spondylitis by using binarization of EDI-optical coherence tomography images. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020. Vol. 31. P. 101778. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.101778.
28. Steiner M., Del Mar Esteban-Ortega M., Thuissard-Vasallo I., García-Lozano I., Moriche-Carretero M., García-González A.J., Pérez-Blázquez E., Sambricio J., García-Aparicio Á., Casco-Silva B.F., Sanz-Sanz J., Valdés-Sanz N., Fernández-Espartero C., Díaz-Valle T., Gurrea-Almela M., Fernández-Melón J., Gómez-Resca M., Pato-Cour E., Díaz-Valle D., Méndez-Fernández R., Navío Marco T., Almodóvar R., García-Saenz M.C., Del-Prado-Sánchez C., Muñoz-Fernández S. Choroidal Thickness in Spondylitis (CONTEST) Study Group. Measuring Choroid Thickness as a Marker of Systemic Inflammation in Patients With Ankylosing Spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091451/> (дата обращения: 1.10.2021) DOI: 10.1097/RHU.0000000000001348.

29. Steiner M., Del Mar Esteban-Ortega M., Thuissard-Vasallo I., García-Lozano I., García-González A.J., Pérez-Blázquez E., Sambricio J., García-Aparicio Á., Casco-Silva B.F., Sanz-Sanz J., Valdés-Sanz N., Fernández-Espartero C., Díaz-Valle T., Gurrea-Almela M., Fernández-Melón J., Gómez-Resca M., Pato-Cour E., Díaz-Valle D., Méndez-Fernández R., Navío T., Moriche-Carretero M., Muñoz-Fernández S.; ChOroidal Thickness in ESpondylitis (COntEST) Study Group. Choroidal Thickness Is a Biomarker Associated With Response to Treatment in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Rheumatol*. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779125/> (дата обращения: 1.10.2021) DOI: 10.1097/RHU.0000000000001458.
30. Wakefield D., Clarke D., McCluskey P. Recent Developments in HLA B27 Anterior Uveitis. *Front Immunol*. 2021. Vol. 11. P. 608134. DOI: 10.3389/fimmu.2020.608134.
31. Jhaj G., Kopplin L.J. Ocular features of the HLA-B27-positive seronegative spondyloarthropathies. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018. Vol. 29. No. 6. P. 552–557. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000525.
32. Lee S., Park Y.J., Lee J.Y. The Effect of Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors on Uveitis in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Korean Med Sci*. 2019. Vol. 34. No. 42. P. 278. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e278.
33. Mitulescu T.C., Trandafir M., Dimănescu M.G., Ciuluvică R.C., Popescu V., Predețeanu D., Istrate S., Voinea L.M. Advances in the treatment of uveitis in patients with spondyloarthritis – is it the time for biologic therapy? *Rom J Ophthalmol*. 2018. Vol. 62. No. 2. P. 114–122.
34. Lindström U., Bengtsson K., Olofsson T., Di Giuseppe D., Glintrborg B., Forsblad-d'Elia H., Jacobsson L.T.H., Askling J. 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. P. 220420. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220420.
35. Yazgan S., Celik U., Işık M., Yeşil N.K., Baki A.E., Şahin H., Gencer E., Doğan İ. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol*. 2017. Vol. 37. No. 1. P. 139–145. DOI: 10.1007/s10792-016-0239-y.
36. Kim M.J., Lee E.E., Lee E.Y., Song Y.W., Yu H.G., Choi Y., Lee E.B. Preventive effect of tumor necrosis factor inhibitors versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs on uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol*. 2018. Vol. 37. No. 10. P. 2763–2770. DOI: 10.1007/s10067-018-4249-1.
37. Choi E.Y., Lee M., Lee C.S. Uveitis occurrence in patients with ankylosing spondylitis according to the type of tumour necrosis factor inhibitor: a cohort study of 175 patients. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2020. Vol. 38. No. 6. P. 1132–1137.
38. Karkucak M., Kola M., Kalkışım A., Çapkin E., Ayar A., Türk A. Infliximab therapy provides beneficial effects for choroidal thickness increase in patients with active ankylosing spondylitis: A

possible mechanism mediating the suppressing of uveitis attacks. Arch Rheumatol. 2020. Vol. 36. No. 1. P. 56–62. DOI: [10.46497/ArchRheumatol.2021.7806](https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2021.7806).