

Мелехина М.Н.,
студент 5 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Россия, г. Москва

Мочалова А.А.,
студент 5 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Россия, г. Москва

Саргсян А.Р.,
студент 5 курс, Лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Россия, г. Москва

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

Аннотация: Один из самых распространенных симптомов, с которым сталкивается врач первичного звена, является боль в пояснице. Анкилозирующий спондилоартрит (АС) - это изнурительное воспалительное заболевание позвоночника, обычно проявляющееся в виде хронической боли в спине у молодых людей. Генетическая предрасположенность и дисбиоз кишечника приводят к воспалению, опосредованному IL-17, вызывая одновременно эрозию костей и формированию костной ткани, что приводит к классическому "бамбуковому позвоночнику". Врач общей практики играет решающую роль в раннем выявлении пациентов с воспалительной болью в спине, чтобы предотвратить переход в хроническую боль и установление инвалидности. Поэтому крайне важно знать клинические особенности, диагностические критерии, цели лечения и осложнения заболевания. Начав лечение на ранней стадии и координируя свои действия с ревматологом, врач-

терапевт является наиболее важным членом медицинской команды, заботящейся о пациентах с АС, общей целью которой является улучшить качество их жизни и помочь им сохранить свою роль в качестве активного члена общества.

Ключевые слова: *анкилозирующий спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, Болезнь Бехтерева, болезнь Штрюмпеля-Бехтерева-Мари.*

Abstract: *One of the most common symptoms that a primary care physician deals with is low back pain. Ankylosing spondylitis (AS) is a debilitating inflammatory disease of the spine commonly presenting as chronic back pain in young adults. Genetic predisposition and intestinal dysbiosis lead to IL-17-mediated inflammation causing simultaneous bone erosions and bone formation resulting in the classic “bamboo spine.” The primary care physician plays a crucial role in the early identification of patients with inflammatory back pain in order to prevent chronic pain and disability. Hence it becomes imperative to be familiar with the clinical features, diagnostic criteria, treatment targets, and disease complications. By starting early treatment and coordinating with a rheumatologist, the primary care physician is the most important member of the healthcare team caring for AS patients, with the common goal of improving their quality of life and helping them maintain their role as an active member of society.*

Keywords: *Ankylosing Spondylitis, ankylosing spondylitis, Bekhterev's disease, Bekhterev-Strümpell-Marie disease.*

Введение

Спондилоартрит - одна из наиболее распространенных форм хронического воспалительного ревматизма, распространенность которого среди взрослого населения Запада оценивается в 0,54% [1]. Он характеризуется воспалением позвоночника, часто распространяющимся на периферические суставы. Также часто встречаются внесуставные воспалительные проявления, такие как псориаз, увеит или воспалительные

заболевания кишечника (ВЗК). В зависимости от клинической и рентгенологической картины выделяют несколько подгрупп заболевания: анкилозирующий спондилоартрит (АС), псориатический артрит, артрит, связанный с воспалительным заболеванием кишечника, реактивный артрит и недифференцированный спондилоартрит.

Этиология многофакторная с сильным генетическим компонентом, в котором доминирует аллель HLA-B27. В последние годы было выявлено множество других генетических факторов предрасположенности, большинство из которых были получены в ходе широкогеномных исследований ассоциаций (GWAS), которые хоть и расширили понимание патогенеза, выявив несколько основных путей развития заболевания, но это все еще малая часть. Новые возможности, открывающиеся благодаря технологиям высокопроизводительного секвенирования РНК, в частности в отсортированных клетках, весьма многообещающие. Функциональная геномика также поможет установить молекулярные механизмы, лежащие в основе генетических ассоциаций. Конечная цель - способствовать трансляционным достижениям, ведущим к более эффективной диагностике и лечению заболевания.

Распространенность

АС - наиболее распространенная форма серонегативных спондилоартропатий с распространенностью 0,03-1,8%, которая варьирует в зависимости от частоты HLA-B27 в популяции [2]. В европеоидной популяции она колеблется между 0,15 и 1,8%. Заболеваемость оценивается от 0,49 (Япония) до 10 (Норвегия) на 100 000 человек [2]. Корреляция между HLA-B27 и острым передним увеитом наиболее слабая у афроамериканцев, промежуточная у азиатов и сильная у белых [3]. Увеит поражает до 50% пациентов с АС, в то время как он встречается примерно у 2-5% пациентов с

воспалительными заболеваниями кишечника и примерно у 7% пациентов с псориатическим артритом [4].

Среди серонегативных спондилоартропатий АС имеет самую сильную ассоциацию с HLA-B27. До 90 % пациентов с АС имеют гаплотип HLA-B27, в то время как в общей популяции это число составляет менее 10 %. Тем не менее, только у 1-5% всех HLA-B27-позитивных людей развивается заболевание, что указывает на возможную роль других генов в патогенезе [5]. Ассоциация HLA-B27 и заболевания АС, однако, менее драматична у некавказцев. Например, в исследовании марокканской популяции с АС частота HLA-B27 составила 64 % [6].

Факторы риска

Приобретенные факторы риска, которые были предложены, включают в анамнезе урогенитальные инфекции или инфекции ЖКТ. К ранее выявленным бактериям относятся *Chlamydia trachomatis*, грамотрицательные энтеробактерии, включая *Klebsiella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* и *Campylobacter jejuni* [7]. Пациенты со спондилоартропатией, особенно мужского пола, имеют повышенную колонизацию этих бактерий и впоследствии более высокие титры соответствующих антител. Было показано, что колонизация *Klebsiella* в кишечнике связана с большим количеством эпизодов переднего увеита у этих пациентов [8].

Наиболее важным фактором является наличие HLA-B27 на коротком плече шестой хромосомы. Однако считается, что роль в развитии этого заболевания играют и другие гены: HLA-B60, HLA-B61, HLA-DR8, HLA-DRB1 и MICA (ген, связанный с цепью MHC класса I A) [7, 5,9,10].

Клиническая картина

Спондилоартропатия - зонтичный термин для обозначения группы ревматологических заболеваний, имеющих общие клинические признаки:

1) Воспаление суставов (в основном осевого отдела позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, хотя могут поражаться и периферические суставы).

2) Энтезит, который определяется воспалением мест прикрепления сухожилий, связок и капсулы сустава к кости.

3) Внесуставные поражения, такие как увеит, заболевания желудочно-кишечного тракта, поражения слизистой оболочки и сердечные аномалии.

4) Наличие гена человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-B27 [7].

Поражение глаз, особенно в виде переднего увеита, является наиболее частым внесуставным проявлением серонегативных спондилоартропатий. [3] Среди серонегативных спондилоартропатий АС имеет самую высокую ассоциацию с передним увеитом. [11]

Диагностика

Пациенты с АС считаются “серонегативными”, поскольку у них, как правило, отрицательный ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела.

Модифицированные Нью-Йоркские критерии, описанные в 1984 году, определяют диагностические критерии АС. Они основаны на клинических проявлениях и признаках сакроилеита на рентгенограмме. Для окончательного диагноза требуется как минимум один клинический и один рентгенологический параметр [11]. Клинические проявления/параметры включают:

- наличие в анамнезе воспалительной боли и утренней скованности в поясничном отделе позвоночника в течение не менее трех месяцев, которая улучшается при физической нагрузке и не уменьшается в состоянии покоя,
- ограничение подвижности поясничного отдела позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскостях
- ограничение расширения грудной клетки по сравнению с нормальными значениями для возраста и пола.

Рентгенографические параметры включают рентгенологические признаки сакроилеита 2-4 степени билатерально или сакроилеита 3-4 степени односторонне [12]. Склероз и облитерация суставного пространства, кальцификация связок, укорочение позвонков, а в конечной стадии заболевания - характерный анкилозированный "бамбуковый" позвоночник можно увидеть на простой рентгенограмме. Следует отметить, что серопозитивность не является ни необходимым, ни достаточным условием для постановки диагноза АС [13].

Установление диагноза зависит от тщательного сбора анамнеза и физикального обследования, а также от рентгенологического подтверждения. Заболевание не следует исключать, если не соблюдены вышеупомянутые критерии [7]. Рентгенологические признаки поражения поясничного отдела позвоночника могут не проявиться в первый год от начала заболевания, поэтому вероятный диагноз АС при наличии типичных клинических проявлений должен оставаться предметом рассмотрения. Другими факторами риска, которые могут помочь установить более ранний диагноз, являются: отсутствие ревматоидного фактора, серопозитивность по HLA-B27, семейный анамнез, мужской пол, начало заболевания в возрасте до 40 лет и частые гастроэнтериты [7, 8].

На ежегодной научной встрече Американской коллегии ревматологов в 2009 году обсуждались новые критерии диагностики АС, и для облегчения диагностики воспаления осевого скелета была включена магнитно-резонансная томография (МРТ) [7]. Было доказано, что этот метод визуализации более чувствителен в выявлении воспаления суставов на много лет раньше, чем обычная рентгенография. При более ранней диагностике и лечении можно предотвратить необратимые повреждения хряща и костные эрозии, вызывающие деформацию позвоночника [14, 15]. Поэтому крайне важно заподозрить АС у пациентов с историей воспалительной боли в позвоночнике или повторяющихся приступов переднего увеита. Если обычная

рентгенография при больших клинических подозрениях дает отрицательный результат, следует запросить МРТ и анализ на HLA-B27. Если МРТ противопоказана, то сканирование костей также может помочь в диагностике АС, если обычные снимки в норме [14, 15].

Лабораторные показатели у пациентов с АС могут служить маркерами хронического заболевания, но не являются специфическими или диагностическими. К ним относятся нормохромная и нормоцитарная анемия, умеренный лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышенный С-реактивный белок (СРБ), повышение уровня щелочной фосфатазы и IgA [7].

Терапевтические возможности в лечении АС

Ингибиторы ФНО

В течение последних двух десятилетий ингибиторы ФНО успешно использовались в качестве основного метода лечения АС. Все препараты ингибиторов ФНО уменьшают боль и скованность, улучшают функцию и общее самочувствие [16]. Воспаление позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, выявленное на МРТ, улучшилось в группе ингибиторов ФНО. При увеитах и воспалительных заболеваниях кишечника моноклональные антитела к ФНО- α рекомендуются вместо других биологических препаратов, поскольку они имеют меньшую частоту рецидивов и обострений заболевания [17]. Однако сообщалось, что ингибиторы ФНО индуцируют псориаз и парадоксальный артрит при ИБС за счет дисрегуляции ИФН-1 [18]. Несмотря на отсутствие очевидных терапевтических возможностей для формирования новой костной ткани, ингибиторы ФНО могут сдерживать рентгенографическое прогрессирование позвоночника при использовании в течение более 4 лет [19]. Однако при инициации терапии ингибиторами ФНО на поздних стадиях не характеризуется положительным эффектом [20].

Ингибиторы янус-киназы (JAK)

Упадацитиниб, селективный ингибитор JAK-1 показал эффективность при AC, рефрактерном к предыдущему приему биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, по ASAS 40 частота ответа - 45% на 14-й неделе в исследовании 3 фазы [21]. Тофацитиниб - ингибитор JAK первого поколения, направленный на JAK-3, JAK-1 и JAK-2 [22, 23]. Частота ответа на тофацитиниб составила 40,6% по опроснику ASAS 40 на 14-й неделе [24]. В двух исследованиях, посвященных изучению удацитиниба и тофацитиниба, не было отмечено серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений, тромбоемболических событий, злокачественных новообразований или смертей, в то время как риск развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых явлений и рака при РА по-прежнему вызывает опасения.

Блокаторы интерлейкина-23 (ИЛ-23)

Блокаторы ИЛ-23 показали недостаточную эффективность у пациентов с AC [25]. В тоже время блокаторы ИЛ-23 показали хорошую эффективность при периферическом синовите и энтезите при псориазе, а при ПсА наблюдалось улучшение боли в спинномозговой области [26, 27]. Устекинумаб - человеческое моноклональное антитело, связывающееся с субъединицей p40 ИЛ-12 и ИЛ-23. По данным эксперимента на крысах, блокатор ИЛ-23 был способен подавить начало заболевания, не оказывая при этом никакого влияния на воспаление [28]. Кроме того, выработка ИЛ-17А зависит не только от оси ИЛ-23/ИЛ-17А. Таким образом, блокирование ИЛ-23 может не подавлять воспаление, которое провоцируется ИЛ-17.

Ингибиторы интерлейкина-17 (ИЛ-17)

Секукинумаб был первым рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, которое напрямую блокировало связывание ИЛ-17А с его рецептором [29]. Секукинумаб позволил добиться примерно 40 % -ной эффективности по ASAS 40 и снизил уровень С-реактивного белка (СРБ), показатели отека SII на MPT и качество жизни на 16-й неделе [30]. Помимо скелетных симптомов, блокаторы ИЛ-17А показали улучшение состояния кожи. Однако эффективность в отношении симптомов со стороны кишечника при обострении или новом начале заболевания была недостаточной [31]. Кроме того, секукинумаб имеет преимущество при туберкулезных инфекциях, поскольку не было получено данных о заболеваемости или реактивации туберкулеза [32]. Бродалумаб, моноклональное антитело против рецептора к ИЛ-17, продемонстрировал частоту ответов 43,8% и 67,5% по ASAS 40 и 20, соответственно, на 16-й неделе у пациентов с активной осевой формой АС в исследовании 3-й фазы [33].

Прогноз

Пациентам с АС обычно требуется длительное лечение противовоспалительными препаратами. Целью лечения является сохранение высокого качества жизни с максимальной функциональностью. К факторам риска плохого прогноза относятся: вовлечение периферических суставов, начало заболевания в молодости, бесконечная стероидная терапия и плохой ответ на НПВС [7].

Прогноз увеита при АС обычно хороший, за исключением рефрактерных случаев с вовлечением заднего сегмента. Большинство пациентов полностью восстанавливают зрение через два месяца [3]. К сожалению, очень часто встречается несвоевременная и неэффективная терапия пациентов. Позитивность по HLA-B27 ассоциируется с более высокой частотой рецидивов увеита и, следовательно, с худшим прогнозом для зрения [3]. Ранние стадии сакроилеита можно обнаружить примерно у 63% пациентов с острым передним увеитом с помощью сложных методов визуализации, таких

как сканирование костей [34]. Это может позволить быстрее поставить диагноз и раньше начать эффективную помощь.

Прогноз при поражении суставов также благоприятный, однако периодические обострения между периодами клинической ремиссии могут привести к полному анкилозу позвоночника. Сращение позвонков, в том числе шейного отдела, приводит к выраженному кифозу и ограничению подвижности. Это делает пациентов уязвимыми к переломам даже при незначительных травмах. Вовлечение тазобедренного и плечевого суставов требует полной замены суставов [7]. Это важные признаки, на которые офтальмолог должен обращать внимание при обследовании своих пациентов.

Основным предиктором прогрессирования заболевания является объем воспаления. Поэтому у пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка и признаками активного воспаления в крестцово-подвздошном суставе, выявленными при МРТ, более вероятно структурное повреждение крестцово-подвздошного сустава [35,36].

Заключение

Прекрасной иллюстрацией сложного взаимодействия генетики, иммунологии и окружающей среды является АС. Благодаря современному пониманию более 100 генов, среди которых ведущую роль играет вариация HLA-B27. Развитие биологических методов лечения, обусловленное глубоким пониманием путей воспаления, открыло новую эру для пациентов с АС. Эти препараты, начиная от НПВС и заканчивая TNF-специфической терапией, замедлили прогрессирование этого заболевания и одновременно уменьшили симптомы. Многие люди обрели оптимизм благодаря многочисленным терапевтическим подходам, физиотерапии и изменению образа жизни. Важно понимать, что АС все еще представляет собой не до конца изученную болезнь. Исследования таких тем, как путь IL-23 и его более широкие последствия, крайне важны, поскольку некоторые нюансы заболевания до сих пор не до конца понятны.

В заключение следует отметить, что, несмотря на значительный прогресс в понимании, диагностике и лечении АС, нам предстоит пройти еще долгий путь. Постоянное изучение в области генетических исследований, разработка фармакологических препаратов и комплексного лечения пациентов.

Список литературы

1. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global prevalence of spondyloarthritis: a systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res.* (2016) 68:1320–31. 10.1002/acr.22831
2. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24:747–756.
3. Chang JH. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol.* 2005;50:364–388.
4. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol.* 2015;34:999–1002.
5. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis – beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:296–304.
6. El Mouraghi I, Quarour A, Ghozlani I, Collantes E, Solana R, El Maghraoui A. Polymorphisms of HLA-A, -B, -Cw and DRB1 antigens in Moroccan patients with ankylosing spondylitis and a comparison of clinical features with frequencies of HLA-B*27. *Tissue Antigens.* 2015;85:108–116.
7. Khan MA. Spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992;18:1–276.
8. Rosenbaum JT, Davey MP. Time for a gut check: evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3195–3198.

9. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:265–272.
10. Zhang Z1, Dai D, Yu K, Yuan F, Jin J, Ding L, et al. Association of HLA-B27 and ERAP1 with ankylosing spondylitis susceptibility in Beijing Han Chinese. *Tissue Antigen*. 2014;83:324–329.
11. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Rheumatol*. 2012;52:742–756.
12. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–368.
13. Khan MA, Khan MK. Diagnostic value of HLA-B27 testing ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *Ann Intern Med*. 1982;96:70–76
14. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, Murphy CC, FitzGerald O. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool) *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1990–1995
15. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3413–3418
16. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.
17. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1599–613. doi: 10.1002/art.41042.

18. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100–8. doi: 10.1080/09546630802441234.
19. Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Murad MH, Shahukhal R, Shrestha P, et al. Effect of therapy on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:733–49.
20. Zhang JR, Liu XJ, Xu WD, Dai SM. Effects of tumor necrosis factor- α inhibitors on new bone formation in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2016;83:257–64. doi: 10.1016
21. Svan der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, Deodhar A, Inman RD, Kameda H, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1515–23.
22. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16:843–62.
23. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov* 2017;17:78.
24. 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;80:1004–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601
25. McGonagle D, Watad A, Sharif K, Bridgwood C. Why inhibition of IL-23 lacked efficacy in ankylosing spondylitis. *Front Immunol.* 2021;12:614255.
26. Savage L, Goodfield M, Horton L, Watad A, Hensor E, Emery P, et al. Regression of peripheral subclinical enthesopathy in therapy-naive patients treated with ustekinumab for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a fifty-two-week, prospective, open-label feasibility study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:626–31.

27. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1115–25
28. Romand X, Liu X, Rahman MA, Bhuyan ZA, Douillard C, Kedia RA, et al. Mediation of interleukin-23 and tumor necrosis factor-driven reactive arthritis by Chlamydia-infected macrophages in SKG mice. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1200–10. doi: 10.1002/art.41653.
29. Blair HA. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis. *Drugs*. 2019;79:433–43. doi: 10.1007/s40265-019-01075-3. Erratum in: *Drugs* 2019;79:445.
30. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, et al. Improvement of signs and symptoms of nonradiographic axial spondyloarthritis in patients treated with secukinumab: primary results of a randomized, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:110–20.
31. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:13–8.
32. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, Kapoor N, Kolattukudy PE, Brees D, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased *Mycobacterium tuberculosis* infections. *Clin Transl Immunology*. 2017;6:e152. doi: 10.1038/cti.2017.34.
33. Wei JC, Kim TH, Kishimoto M, Ogusu N, Jeong H, Kobayashi S. Efficacy and safety of brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: 16-week results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1014–21

34. 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;52:2447–2451
35. Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1009–1018
36. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, MÃ¶rker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1369–1374