

Патогенетические и клинические аспекты блокады интерлейкина-17 при спондилоартритах

А. Р. Бабаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Е. В. Калинина, к.м.н., доцент, доцент кафедры
М. С. Звоноренко, аспирант кафедры
И. В. Кострюкова, к.м.н., доцент кафедры
А. Л. Емельянова, к.м.н., доцент, доцент кафедры

Кафедра факультетской терапии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

Pathogenetic and clinical aspects of interleukin-17 blockade in spondylitis

A.R. Babaeva, E.V. Kalinina, M.S. Zvonorenko, I.V. Kostryukova, A.L. Emelyanova
 Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

В статье представлен анализ современных данных по проблеме иммунопатогенеза наиболее распространенных форм спондилоартритов (SpA) с позиции роли интерлейкина-17 в реализации иммунного воспаления. Обсуждается участие этого цитокина в развитии различных органных проявлений SpA, в хронизации процесса, в структурном прогрессировании заболевания. Приведены экспериментальные и клинические доказательства тесной взаимосвязи между гиперэкспрессией ИЛ-17А, с одной стороны, и активностью SpA, быстрым темпом прогрессии костно-суставного поражения, а также развитием внеаксиальных проявлений — с другой. Показан вклад гиперактивации клеточного звена иммунитета, в том числе ИЛ-17-секретирующих клеток в патогенезе различных фенотипов SpA. Особое внимание уделено клиническим эффектам ингибирования ИЛ-17 при SpA. Приведены результаты клинических испытаний нового ингибитора ИЛ-17А – нетакимаба в лечении анкилозирующего спондилита, которые продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата, применяемого в дозе 120 мг раз в 2 недели. На основании проведенного анализа сделан вывод о ключевой роли ИЛ-17А в патогенезе наиболее распространенных форм SpA и целесообразности таргетной терапии этих заболеваний новым ингибитором ИЛ-17А нетакимабом.

Ключевые слова: спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, интерлейкин-17, нетакимаб.

Summary

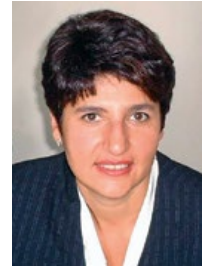
This article presents analysis of current data highlighted the problem of pathogenic mechanism of the most common spondyloarthritis (SpA) and focused on the pivotal role of interleukin-17 in immune inflammation realization. Contribution of IL-17 in mechanism of SpA particularly in different organ damage, in perpetuation of chronic inflammation and in structural progression is discussed. The clinical and experimental evidence of close relationship between IL-17A levels, on one hand, and disease activity, high tempo of joint and bone affection as well as SpA extra-articular manifestations, on the other, are presented. Contribution of cell-mediated immune response including activated IL-17A-producing cells to the pathogenesis of different SpA phenotypes is shown. Great attention is paid to the clinical effects of IL-17A inhibition in SpA. The results of clinical trials of novel IL-17A inhibitor netakimab in the treatment of ankylosing spondylitis are presented. These data have demonstrated high efficacy and safety of tried preparation used in the regimen 120 mg per 2 weeks. On the basis of performed analysis the key role of IL-17 in SpA pathogenesis is confirmed and expediency of SpA target therapy with novel IL-17A inhibitor netakimab is justified.

Key words: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, interleukin 17, netakimab.

Спондилоартриты (SpA) представляют собой близкие по механизму развития и клиническим проявлениям воспалительные заболевания, характеризующиеся преимущественным поражением позвоночника, суставов конечностей и околосуставных мягких тканей. Группа спондилоартритов объединяет такие заболевания, как псориатический артрит (ПсА), нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (нр-АксSpA), периферический SpA, анкилозирующий спондилит (АС), артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, реактивный артрит, ювенильный идиопатический артрит и передний увеит.

SpA характеризуются общими иммунологическими и воспалительными признаками, которые обуславливают перекрестные клинические синдромы. Типичным иммунологическим феноменом является отсутствие антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина G – ревматоидных факторов различных специфичностей, прежде всего IgM-ревматоидного фактора, обнаруживаемого в крови при ревматоидном артрите и ряде других ревматических болезней.

Генетический маркер SpA – это тканевый антиген HLAB 27, который выявляется у большей части пациентов, а при АС частота его



А. Р. Бабаева



Е. В. Калинина



М. С. Звоноренко



И. В. Кострюкова



А. Л. Емельянова

обнаружения достигает 90%. Клиническая картина при СпА имеет целый ряд общих для разных нозологических единиц признаков поражения опорно-двигательного аппарата, таких как хроническая воспалительная боль в спине, сакроилеит, олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, энтезит, дактилит. Частым клиническим компонентом являются внескелетные проявления в виде поражения кожи (дерматопатия, псориаз), глаз (увеит, эписклерит, конъюнктивит), кишечника (эрозивно-язвенный и неэрозивный колит).

Общие клинические феномены являются причиной того, что один и тот же пациент может соответствовать классификационным критериям разных форм СпА, например АС и ПсА или АксСпА и СпА, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника. Сходство клинической картины является основанием для общих терапевтических подходов с применением одних и тех же препаратов для таргетной терапии различных СпА [10, 18, 20].

Вместе с тем продолжающиеся фундаментальные исследования, направленные на изучение генетических и иммунопатологических особенностей СпА, свидетельствуют о существенных различиях в тонких молекулярных механизмах развития заболевания, роли отдельных провоспалительных медиаторов в поражении различных органов и систем. Особый интерес вызывают те цитокины, гиперэкспрессия которых ассоциирована с типичными скелетными и внескелетными проявлениями СпА. Как известно, в фокусе исследователей и клиницистов находится ось ИЛ-23 / ИЛ-17, поскольку с этими цитокинами связаны активность процесса и прогрессирование тканевого поражения при наиболее тяжелых формах СпА – ПсА и АС, а блокада этих цитокинов с помощью моноклональных антител является наиболее эффективным способом достижения цели лечения [13]. Несмотря на общие генетические и клинические черты, отдельные формы СпА характеризуются специфичностью нарушений цитокинового профиля,

в том числе уровней ИЛ-23 и ИЛ-17, что приводит к неодинаковой чувствительности пациентов к терапии блокаторами ИЛ-23 и ИЛ-17 [2, 16].

ИЛ-17А, как представитель семейства ИЛ-17, играет ключевую роль в развитии поражений суставов, периартикулярных структур и кожи при СпА. Как показывает клинический опыт, применение ингибиторов ИЛ-17 позволяет подавить активность заболевания при АС и ПсА и добиться купирования скелетных и кожных проявлений [1, 3, 18]. Однако, как следует из многочисленных публикаций, ингибиторы ИЛ-17А не продемонстрировали такую же эффективность при лечении увеита и поражении кишечника у пациентов со СпА [14, 17]. В связи с этим важным аспектом современных исследований стало изучение роли ИЛ-17 в развитии органных поражений при СпА. В настоящее время открыто шесть изоформ суперсемейства ИЛ-17: лиганды ИЛ-17А, -В, -С, -D, -Е, -F, которые взаимодействуют с пятью субъединицами рецепторов. Наиболее изученный цитокин ИЛ-17А присутствует в форме гомо- либо гетеродимера с ИЛ-17С и образует комплексы с соответствующим рецептором – ИЛ-17РА, ИЛ-17РС. Связываясь с рецептором, ИЛ-17А активирует экспрессию генов медиаторов воспаления путем транскрипции генов либо стабилизации их мРНК [14].

Что касается роли ИЛ-17 в противомикробном иммунитете, то доказана связь между генетическим дефектом экспрессии ИЛ-17 и хроническим кандидозом кожи и слизистых. Наряду с этим установлена роль этого цитокина в защите от бактериальной (*Escherichia coli*), паразитарной (*Trypanosoma cruzi*), вирусной (вирус гриппа) и дрожжевой грибковой (*Cryptococcus neoformans*) инфекций. Важно подчеркнуть, что не получено доказательств об ассоциации между блокадой ИЛ-17 и активацией туберкулезной инфекции [2, 15]. Важным биологическим эффектом оси ИЛ-23 / ИЛ-17 является не только обеспечение барьерной функции

кожи и кишечника, но и регуляция гомеостаза при механическом стрессе и микротравматизации, которым подвергается опорно-двигательный аппарат [7]. Ассоциация СпА с антигеном HLAB 27 реализуется через различные иммунологические механизмы, включая некоторые связанные с ИЛ-17 сигнальные системы, активирующие CD 8⁺- и CD 4⁺-Т-клетки [16]. Полиморфизм отдельных нуклеотидов в генах напрямую связан с передачей сигнала от цитокинов. Сигнальный путь ИЛ-17 включает варианты субъединиц ИЛ-12 p40 и ИЛ-23 p19, а также рецепторы ИЛ-23R, ИЛ-17RA. Дополнительно чувствительные варианты идентифицированы в генах, кодирующих следующие связанные с ИЛ-17 сигнальные молекулы: TYK2, TRAF3IP2, STAT3 [11, 12].

Источники продукции ИЛ-17А при СпА представляют особый интерес не только в плане патогенетических особенностей заболевания, но и в перспективе для возможной модификации активности иммунокомпетентных клеток, секретирующих этот цитокин. Установлено, что целый ряд клеток, реализующих механизмы врожденного и приобретенного иммунитета, обеспечивают высокий уровень продукции ИЛ-17 при СпА. Так, повышенное содержание «врожденных» лимфоидных клеток, относящихся к типу 3 (ИЛ-С3), и натуральных Т-киллеров (iNТК) было обнаружено при активном СпА в крови и синовиальной жидкости [14]. Современные исследования продемонстрировали роль клеток врожденного иммунитета ИЛ-С3 и $\gamma\delta$ -Т-клеток в развитии энтезитов при СпА [6, 7, 8]. Клетки адаптивного иммунитета, играющие ключевую роль в хронизации патологического процесса при СпА, являются важным источником ИЛ-17А. Основным продуцентом этого цитокина является субпопуляция лимфоцитов Th-17, содержание которых в крови пациентов СпА ассоциировано с высоким уровнем ИЛ-17А [2, 22]. Наряду с этим установлена прямая связь между циркулирующими и тканевыми клетками адаптивного иммунитета, такими как

MAIT (mucosal-associated invariant T-cells), CD8⁺T, TRM-лимфоциты, в развитии различных форм СпА, в поражении кожи при псориазе, в развитии энтезитов [6, 8, 11]. Следует подчеркнуть, что повышенное содержание клеток адаптивного иммунитета в крови и синовиальной жидкости пациентов с СпА коррелирует с активностью заболевания и тяжестью структурных поражений. Хронизация патологического процесса ассоциирована с изменением содержания и функциональной активности клеток адаптивного иммунитета, продуцирующих ИЛ-17А [11, 22].

Боль при разных ревматических процессах рассматривается как важный клинический компонент, отражающий активность и тяжесть заболевания. Не случайно в последние годы индекс боли используется как суррогатный маркер активности воспаления при СпА. Хотя интенсивность боли не всегда коррелирует с тяжестью структурных поражений, воспалительная и нейропатическая боль обязательно учитываются при оценке статуса пациента при АС и Пс А. Как известно, иммунная система играет важную роль в патогенезе хронической боли. Установлено, что ИЛ-17А способен модулировать воспалительную боль путем воздействия на чувствительность рецепторного аппарата. Синдром гипералгезии во многом обусловлен прямым влиянием ИЛ-17А на ноцицепцию. Экспериментально подтверждена связь этого цитокина с нейропатической болью при АС и ПсА – гиперэкспрессия ИЛ-17А была обнаружена в нейрональной ткани [19]. Клинические исследования демонстрируют достоверное уменьшение воспалительной и нейропатической боли под воздействием терапии ингибитором ИЛ-17А [15].

Много исследований направлено на уточнение механизма тканевого повреждения при энтезите. В настоящее время доказано, что патогенез этого компонента СпА тесно связан с активацией локальной иммунной системы в отличие от так называемых механических энтезитов, развитие которых обу-

словлено чрезмерной физической нагрузкой и микротравматизацией (например, «локоть теннисиста»). На основании экспериментальных и клинических исследований было установлено, что простагландин Е2 и ИЛ-23 могут быть триггерами активации резидентных иммунных клеток, локализованных в энтезисах и секретирующих провоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-17А [6, 7]. К таким резидентным клеткам относятся ИЛ-17А, продуцирующие ИЛ-С3 и $\gamma\delta$ -Т-клетки, а также резидентные миелоидные клетки, секретирующие ИЛ-23. Длительно текущее воспалительное поражение энтезиса приводит к остеопротиферации и оссификации сухожильно-связочного аппарата, реже – к эрозивному поражению кости в зоне прикрепления соответствующего сухожилия [12, 21].

Что касается повреждения кости, то при СпА идут два параллельных процесса эрозирования кости и образования новой костной ткани в разных анатомических зонах. При этом ключевой цитокин ИЛ-17А, определяющий поражение костной ткани, играет сложную роль в этом процессе. Было показано, что ИЛ-17А вызывает резорбцию кости при экспериментальном артрите. Этот эффект связан с активацией системы RANKL, вследствие чего ингибируется активность остеобластов, следовательно, снижается продукция костной ткани [11, 12]. Влияние ИЛ-17А на костный метаболизм подтверждается клиническими данными, свидетельствующими о том, что ингибирование ИЛ-17А замедляет структурную прогрессию при АС [2, 3, 17]. Не меньший интерес вызывает раскрытие механизмов взаимосвязи между ИЛ-17А и остеопротиферацией, характерной для разных форм СпА. В последние годы получены данные о влиянии ИЛ-17А на дифференцировку остеобластов из локальных популяций мезенхимальных стволовых клеток. Последующая активация остеобластов с участием сигнальной системы JAK2-STAT приводит к усилению остеогенеза и избыточной остеопротиферации

[6, 12, 21]. Таким образом, имеется достаточная доказательная база участия ИЛ-17А как в остеолитических, так и остеопротиферативных процессах при СпА.

Противоречивые точки зрения существуют относительно вклада ИЛ-17 в патогенез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Экспериментальные исследования продемонстрировали, что применение ингибиторов ИЛ-17А у мышей с моделью колита не сопровождалось терапевтическим эффектом, а, по некоторым данным, даже способствовало ухудшению заболевания. Клинические испытания показали неэффективность ингибиторов ИЛ-17А в лечении болезни Крона [14]. Наряду с этим длительное наблюдение за пациентами с поражением кишечника при АС, ПсА и Пс, получавшими лечение ингибитором ИЛ-17А, не выявило негативного влияния препарата на течение колита [17]. Значение иммунокомпетентных клеток (ИЛ-С3, iNТК, МАИТ, $\gamma\delta$ -Т), продуцирующих ИЛ-17А, в развитии ВЗК трудно переоценить, поскольку механизмы врожденного иммунитета обеспечивают барьерную функцию слизистой кишечника, нарушение которой приводит к проникновению патогенных бактерий, играющих роль триггеров при целом ряде аутоиммунных заболеваний. Этот аспект СпА, ассоциированного с ВЗК, представляет особый интерес и находится в фокусе современных исследований.

Нет однозначного ответа и на вопрос о роли ИЛ-17А в развитии увеита, который является одной из форм и частым клиническим компонентом СпА. Несмотря на тот факт, что экспрессия ИЛ-17А и ИЛ-17F имеет место при переднем увеите, есть сомнения относительно главенствующей роли указанных медиаторов в развитии данного органного поражения. Как известно, ингибиторы ФНО- α продемонстрировали эффективность в лечении увеита, в том числе панувеита и заднего увеита [18, 20]. Ингибиторы ИЛ-17А оказались неэффективными в лечении аутоиммунного поражения глаз, хотя эти данные нельзя полностью

экстраполировать на результаты лечения переднего увеита, поскольку есть различия в патогенезе отдельных форм увеита. Кроме того, клинические данные говорят о том, что на фоне терапии ИЛ-17А не происходит обострения увеита у тех пациентов, у которых он был ранее [15, 17]. Таким образом, патогенетические механизмы реализации иммунного воспаления при увеите также требуют дальнейшего изучения с целью обоснования таргетной терапии этой формы СпА.

Общие патогенетические механизмы различных форм спондилоартритов послужили основанием к тому, что при отдельных нозологиях применяются аналогичные методы клинической, лабораторной и инструментальной оценки активности заболевания и темпов его прогрессирования. Наряду с этим при различных фенотипах СпА применяются сходные терапевтические подходы, включающие немедикаментозные методы и лекарственную терапию.

Согласно действующим национальным и международным рекомендациям, на стадии раннего недифференцированного СпА медикаментозное лечение проводится нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), при неэффективности как минимум двух НПВП, назначенных последовательно в течение 2–4 недель, показан переход к болезнью-модифицирующей терапии [20]. При периферической форме поражения (так называемом периферическом СпА) лечение следует проводить сульфасалазином в суточной дозе не менее 2 г, доза может быть увеличена до 4 г в сутки. При аксиальном СпА, характеризующимся поражением позвоночника и отсутствием периферических артритов, эффективность сульфасалазина не доказана, в связи с чем он не рекомендован при этой форме СпА. У данной категории больных при наличии активности СпА и других факторов неблагоприятного прогноза (энтезиты, дактилиты, коксит, внескелетные проявления) должны применяться генно-инженерные препараты (ГИБП).

По традиционному алгоритму ингибиторы ФНО- α рассматривались как ГИБП первого ряда для лечения АС, ПсА, аксиального СпА. При недостаточном ответе пациентов с АС и аксиальным СпА на первый ингибитор ФНО- α необходимо применить другой препарат либо ингибитор ИЛ-17. Следует подчеркнуть, что пересмотр рекомендаций по лечению АС и аксиального СпА в последние годы существенно изменил подход к применению ГИБП в качестве препаратов первой линии [18, 20]. Как следует из этих документов, ингибиторы ИЛ-17 могут применяться у бионаивных пациентов при неэффективности традиционных препаратов, то есть необязательно начинать биологическую терапию с ингибитора ФНО- α . Выбор ГИБП зависит от клинических особенностей заболевания, структурной прогрессии, коморбидной патологии, риска осложнений от терапии ингибитором ФНО- α .

Аналогичные дополнения были внесены и в рекомендации по лечению ПсА. При этой форме СпА якорным, то есть стандартным базисным препаратом, по-прежнему является метотрексат, при отсутствии или недостаточном эффекте метотрексата возможны его смена на другой синтетический базисный препарат (сульфасалазин, лефлуноמיד, циклоспорин) либо применение комбинации двух или даже трех традиционных болезнью-модифицирующих средств. Если цель лечения не достигнута, необходим переход к таргетной терапии ГИБП (и-ФНО- α , и-ИЛ-17А) либо синтетическими таргетными препаратами (апремиласт, тофацитиниб). Кроме того, при активном ПсА с наличием факторов риска быстрого прогрессирования рекомендовано назначение ГИБП одновременно с БПВП. Следует подчеркнуть, что ингибиторы ИЛ-17А наряду с ингибиторами ФНО- α рекомендованы в качестве биологических препаратов первой линии в лечении ПсА [10].

Такой подход оправдан в связи с доказанными преимуществами блокады ИЛ-17А в предупреждении структурного прогрессирования

и повышении эффективности и безопасности лечения разных форм СпА. В связи с этим разрабатываются новые препараты из группы ингибиторов ИЛ-17А. Одним из них является рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к ИЛ-17А, производимое отечественной компанией (ЗАО «Биокад») под названием нетакимаб (код препарата VCD-085; торговое наименование Эфлейра®). Эффективность и безопасность этого препарата была изучена в ходе мультицентрового рандомизированного контролируемого исследования II фазы [5]. Ранее исследования I фазы продемонстрировали безопасность нетакимаба у здоровых добровольцев, что позволило перейти ко II фазе клинических исследований для получения объективной информации по наиболее эффективным режимам терапии и переносимости различных доз препарата.

Возможность применения нетакимаба в лечении АС была изучена в исследовании AILAS (2016–2017), включавшем 14 центров в различных регионах России, а также в Республике Беларусь. Целью исследования явилось определение эффективной и безопасной дозы нетакимаба при лечении активного АС. В исследование было включено 89 пациентов с активным рентгенологическим АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским классификационным критериям. Рандомизация предусматривала разделение пациентов на четыре группы, три из которых получали нетакимаб в дозах 40, 80, 120 мг подкожно по схеме инициации (0-я, 1-я, 2-я недели), а затем раз в 2 недели. Срок лечения составил 12 недель. Ответ на лечение по критериям ASAS 20 проводили на 16-й неделе. Следует отметить, что пациенты, участвовавшие в исследовании AILAS, были включены в продленное наблюдение для оценки эффективности, безопасности и иммуногенности нетакимаба и продолжили лечение нетакимабом до 1 года.

Как показали результаты клинических испытаний [5, 6], ответ на лечение нетакимабом по кри-

териям ASAS 20 продемонстрировано подавляющее большинство пациентов, при этом имел место дозозависимый эффект. Так, при использовании дозы нетакимаба 40 мг эффект был достигнут у 72,7% пациентов, 80 мг – у 81,8%, а 120 мг – у 90,9% пациентов с АС. При этом наиболее значимое снижение исследованных клинических и лабораторных показателей наблюдалось у пациентов, получавших 120 мг препарата. Только в этой группе исходное значение индекса ASDAS-CRP, соответствующее очень высокой активности АС, снизилось до уровня низкой активности. Следует подчеркнуть, что долгосрочное наблюдение за пациентами в течение года последующей терапии нетакимабом не выявило феномена ускользания эффекта и не сопровождалось продукцией противолечательных антител [6].

Что касается нежелательных явлений, то их частота в группах пациентов, получавших нетакимаб, была сопоставима с группой плацебо, что позволило сделать вывод о хорошей переносимости нетакимаба [5, 6].

Быстрый и выраженный противовоспалительный эффект нетакимаба в дозе 120 мг раз в 2 недели послужил основанием для использования этой дозы в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом международном исследовании III фазы ASTERA [9]. В это исследование было включено 228 пациентов с достоверным диагнозом АС, которые были разделены случайным методом на две группы. Одна получала нетакимаб, а вторая – плацебо в течение 16 недель с последующим переключением группы плацебо на нетакимаб. Длительность лечения в обеих группах составила 52 недели (1 год). Наряду с динамикой параметров активности АС оценивали качество жизни и влияние болезни на продуктивность профессиональной деятельности. Было показано, что в группе нетакимаба имело место

достоверное снижение активности АС по сравнению с группой плацебо (BASDAI: –2,8 против 0,2; $p < 0,0001$), терапия нетакимабом сопровождалась повышением функциональных показателей (BASFI: –0,9 против 0,9; $p < 0,0001$), качества жизни и профессиональной активности (физический компонент опросника SF36: 6,3 против –2,6; $p < 0,0001$). Также, как и в исследовании AILAS, не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений в течение последующего года у пациентов АС, продолживших лечение нетакимабом [9].

Таким образом, полученные в обсуждаемых исследованиях результаты являются надежной доказательной базой эффективности и безопасности нового ингибитора ИЛ-17А нетакимаба в таргетной терапии АС. Ключевая роль ИЛ-17А при целом ряде других аутоиммунных процессов, в том числе при ПсА, аксиальном и периферическом СпА, открывает перспективы дальнейших исследований, направленных на оценку возможности применения нетакимаба при этих заболеваниях. В заключение необходимо отметить, что растущие возможности фармакотерапии, разработка, апробация и внедрение новых препаратов таргетного действия позволяют улучшить исходы при разных формах СпА и реализовать в реальной практике современную концепцию лечения до достижения цели.

Список литературы

1. Коротаева Т. В. Перспектива применения ингибиторов интерлейкина-17 – нового класса препаратов для таргетной терапии псориатического артрита // Научно-практическая ревматология. 2016. 54 (3). С. 1–9.
2. Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина-17 // Научно-практическая ревматология. 2017. 55 (1). С. 68–86.
3. Эрдес Ш. Ф. Интерлейкин-17А – новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2016. 54 (1). С. 60–66.
4. Эрдес Ш., Насонов Е., Кундер Е. и соавт. / Первичная эффективность нового ингибитора интерлейкина-17 нетакимаба в лечении активного анкилозирующего спонди-

лита у взрослых // *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019. p. 1–10.

5. Эрдес Ш., Мазуров В. И., Дубинина Т. В. и соавт. / Эффективность и безопасность оригинального ингибитора интерлейкина 17А в лечении пациентов с активным анкилозирующим спондилитом – результаты основного (BCD-085-3 / AILAS) и продленного (BCD-085-3ext / AILAS-II) клинического исследования II фазы. // Научно-практическая ревматология. 2019, 57 (6): 668–677.
6. Bridgewood C et al. Identification of myeloid cells in the human enthesis as the main source of local IL23 production // *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 929–933.
7. Cambre I et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis // *Nat Commun*. 2018, 9.
8. Campbell JJ et al. IL-17-Secreting $\gamma\delta$ T are completely dependent upon CCR for homing to inflamed skin // *Ji* 2017, 199: 3129–36.
9. Gaidukova I., Mazurov V., Erdes Sh., et al. Netakimab improves patient-related outcomes in patients with radiological axial spondyloarthritis: results from randomized phase III trial (ASTERA) // *annrheumdis-2019-eular6191*. FRI0391.
10. Gossec L et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update // *Ann Rheum Dis* 2015. 0: 1–12.
11. Gravalles EM, Schett G Effects of the IL23-IL17 pathway on bone in spondyloarthritis // *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14: 631–40.
12. Jo S et al. IL17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis // *Arthritis Res Ther* 2019, 20.
13. Lee YH, Song GG Association between interleukin-23R polymorphism and ankylosing spondylitis susceptibility: an updated meta-analysis // *Z Rheumatol* 2019. 76: 272–80.
14. McGonagle DG et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies // *Ann Rheum Dis* 2019. 78: 1167–1178.
15. McInnes IB et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from FUTURE2 study // *Arthritis Res Ther* 2018, 20.
16. Nossent JC et al. IL23R gene variants in relation to IL17A levels and clinical phenotype in patients with ankylosing spondylitis // *Rheumat Adv Pract* 2018, 2.
17. Schreiber S et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials // *Ann Rheum Dis* 2019, 78: 473–9.
18. Smolen JS, Schols M, Braun J et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis to target: 2017 update of recommendations by international task force // *Ann Rheum Dis* 2018. 77: 3–17.
19. Sun C et al. IL17 contributed to the neuropathic pain following peripheral nerve injury by promoting astrocyte proliferation and secretion of pro-inflammatory cytokines // *Mol Med Rep* 2017, 15: 89–96.
20. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis* 2017. 0: 1–14.
21. Van Tok MN et al. Interleukin 17A inhibition diminishes inflammation and new bone formation in experimental spondyloarthritis // *Arthritis Rheumatol*. 2019, 71: 612–25.
22. Xueyi L et al. Levels of circulating TH17 cells and regulatory cells in ankylosing spondylitis patients with inadequate response to anti-TNF α therapy // *J Clin Immunol* 2013, 33: 151–61.