

Интерлейкин 17А – новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита

Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Шандор Федорович Эрдес;
123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 18.01.16



Ш.Ф. Эрдес –
заместитель директора по науке
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,
профессор, докт. мед. наук

Терапия анкилозирующего спондилита (АС) – сложная задача для врача, в первую очередь из-за малого числа альтернативных возможностей лечения. В последние годы обнаружена новая перспективная мишень для терапевтического воздействия – интерлейкин 17 (ИЛ17). Появился и первый представитель новой группы лекарственных средств – моноклональные антитела к ИЛ17А (секукинумаб), – позволяющий расширить терапевтические возможности при данном заболевании. Результаты проведенных исследований показали, что секукинумаб эффективен для лечения АС, обладает низкой иммуногенностью и его профиль безопасности практически не отличается от такового плацебо.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; интерлейкин 17; секукинумаб.

Для ссылки: Эрдес Ш.Ф. Интерлейкин 17А – новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):60-66.

INTERLEUKIN-17A IS A NEW TARGET OF ANTICYTOKINE THERAPY FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS Erdes Sh.F.

Therapy for ankylosing spondylitis (AS) is a challenge for a physician, primarily because of a small number of therapeutic alternatives. Interleukin-17 (IL17), a novel promising therapeutic target, has been recently disclosed. The first representative of the new group of drugs – anti-IL17A monoclonal antibodies (secukinumab) has emerged, which allows expanding therapeutic opportunities for this disease. Trials have shown that secukinumab is effective in treating AS, has low immunogenicity and its safety profile does not virtually differ from that of placebo.

Key words: ankylosing spondylitis; interleukin-17; secukinumab.

For reference: Erdes Sh.F. Interleukin-17A is a new target of anticytokine therapy for ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):60-66.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-60-66>

Анкилозирующий спондилит (АС) является одним из главных представителей семейства заболеваний, объединенных под названием «спондилоартриты». В последнее время его причисляют к иммуноопосредованным заболеваниям, к которым относятся также ревматоидный артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа и др. В патогенезе некоторых из них (например, ревматоидного артрита) в большей мере проявляется «аутоиммунный компонент», а при других (таких как АС) – «аутовоспалительный» [1].

Последние достижения молекулярной биологии и иммунологии доказали, что ключевую роль в патогенезе этих заболеваний может играть нарушение регуляции выработки цитокинов, императивно опосредующих нормальное функционирование иммунной системы человека. Нарушение баланса цитокинов лежит в основе многих как острых, так и хронических воспалительных заболеваний.

Хотя причина возникновения АС до настоящего времени не известна, имеется немалое число работ, демонстрирующих взаимосвязь активности болезни с цитокиновым

профилем [2, 3]. Кроме того, иммунные реакции, в которые вовлечены такие цитокины, как интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ17, макрофагальный колониестимулирующий фактор, эндотелиальный фактор роста и растворимый ИЛ2-рецептор, предположительно играют важную роль в развитии АС [3, 4].

В недавно проведенном метаанализе было показано, что концентрация таких цитокинов, как ИЛ6 и ИЛ17, при АС достоверно выше, чем в популяционном контроле [5]. ИЛ17 секретируется специализированной Th17-субпопуляцией CD4+ Т-клеток [6] и активно вовлечен в иммунный ответ против чужеродных антигенов, индуцируя синтез и выработку провоспалительных молекул (в том числе хемокинов, антимикробных пептидов и матриксных протеиназ) фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками. Также процент Th17-клеток значительно выше в периферической крови среди мононуклеаров у пациентов с АС, по сравнению со здоровыми лицами, а ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) эффективно снижают их количество до нормального уровня. Исходя из этого было высказано предположение, что развитие хронического воспаления при АС обуславливает увеличение числа Th17-клеток [7], вырабатывающих ИЛ17.

Стандартная терапия АС включает активное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) ≥ 1 мес, а в случае их неэффективности — назначение иФНО α . Однако у части пациентов данное лечение отменяется из-за его недостаточной эффективности или плохой переносимости [8–10].

Первое сообщение о высокой эффективности полностью человеческих моноклональных антител к ИЛ17А (секукинумаба) при АС на небольшой группе пациентов было опубликовано несколько лет назад [11]. В этой работе представлены результаты II фазы изучения эффективности внутривенного введения секукинумаба при данном заболевании. Препарат вводили дважды по 10 мг/кг внутривенно, а затем в поддерживающей дозе по 3 мг/кг 1 раз в 4 нед подкожно. Первоначально в исследование было включено 30 больных с активным АС, из которых 24 получали секукинумаб внутривенно, а остальные шесть составили группу плацебо (ПЛ). На 28-й неделе клиническая эффективность расценивалась как очень хорошая, причем в большинстве случаев к этому сроку значительно уменьшались и воспалительные изменения костной ткани позвонков, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ). В дальнейшем 13 пациентов наблюдались до 96-й недели [12]; 8 (62%) из них достигли 20% (ASAS20), 6 (46%) — 40% (ASAS40) улучшения по критериям Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS), которое сопровождалось уменьшением МРТ-счета соответственно на 75 и 83%. У 10 пациентов за отмеченный период из 91 воспалительного поражения углов тел позвонков 79 (87%) разрешились.

Более значимые данные об эффективности и особенно о переносимости получены в рамках двух многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований III фазы изучения эффективности и безопасности секукинумаба у пациентов с рентгенологически подтвержденным клинически активным АС — MEASURE 1 и MEASURE 2 [13]. Эти исследования проводятся (продолжаются в настоящее время) в 106 центрах Азии, Европы, Северной и Южной Америки. Продолжи-

тельность основной части MEASURE 1 составляла 2 года, дополнительного расширения — 3 года; набор пациентов начат в конце 2011 г. Продолжительность исследования MEASURE 2 была 5 лет; набор пациентов начат в конце 2012 г.

В обоих исследованиях изучается возможность применения секукинумаба в дозах 75 и 150 мг подкожно при АС в сравнении с ПЛ. Однако в MEASURE 1 пациенты сначала получали нагрузочную дозу секукинумаба по 10 мг/кг внутривенно во время исходного визита и на 2-й и 4-й недели, после чего переходили на подкожное введение в дозе 75 или 150 мг каждые 4 нед, начиная с 8-й недели; пациенты в группе ПЛ получали лечение по той же схеме. В исследовании MEASURE 2 пациенты получали секукинумаб в дозе 75 или 150 мг (без предварительной нагрузочной дозы) подкожно или ПЛ исходно, на 1, 2, 3, 4-й неделях (нагрузочная фаза) и в дальнейшем каждые 4 нед. На 16-й неделе в обоих исследованиях пациенты из группы ПЛ были случайным образом перераспределены для получения секукинумаба в дозе 75 или 150 мг.

В исследования включались пациенты старше 18 лет с АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям), у которых, несмотря на лечение НПВП в максимальных дозах, сохранялась воспалительная активность (BASDAI >4). В исследовании могли также участвовать пациенты, ранее получавшие терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и/или иФНО α , хотя при их отмене требовался период вымывания до начала терапии исследуемым препаратом. Допускалось участие пациентов, ранее получавших не более одного иФНО α , если он был отменен вследствие недостаточного клинического эффекта после трех и более месяцев лечения или развития серьезных неблагоприятных реакций (НР) после применения как минимум одной дозы. Пациентам разрешалось продолжение терапии в постоянной дозе сульфасалазином (≤ 3 г/сут), метотрекатом (≤ 25 мг/нед), преднизолоном (≤ 10 мг/сут) или НПВП.

Основными критериями исключения являлись полный анкилоз позвоночника, признаки инфекции или онкологического заболевания по результатам рентгенографии грудной клетки, острое инфекционное заболевание в течение 2 нед до включения в исследование, ранее проведенное лечение препаратами, снижающими содержание клеток, или другими, отличными от иФНО α , генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

На рис. 1 и 2 представлены общие схемы исследований MEASURE 1 и MEASURE 2 до 52-й недели и число пациентов, завершивших лечение на разных этапах.

В исследовании MEASURE 1 был включен 371 пациент, из которых 229 получали секукинумаб в дозе 75 или 150 мг 1 раз в 4 нед после нагрузочной дозы внутривенно, в MEASURE 2 — 219 пациентов с АС (73 получали секукинумаб по 75 мг, 72 — по 150 мг, а 68 составили группу ПЛ). На 52-й неделе в исследовании MEASURE 1 осталось 319 (86%), а в исследовании MEASURE 2 — 181 (83%) пациент. Следует отметить, что сформированные терапевтические группы по демографическим и клиническим параметрам между собой практически не различались.

Следующий рисунок (рис. 3) обобщает основные показатели эффективности (ASAS20 и ASAS40), достигнутые в течение 52 нед в обоих исследованиях.

Видно, что при лечении секукинумабом отмечалось значимое клиническое улучшение по сравнению

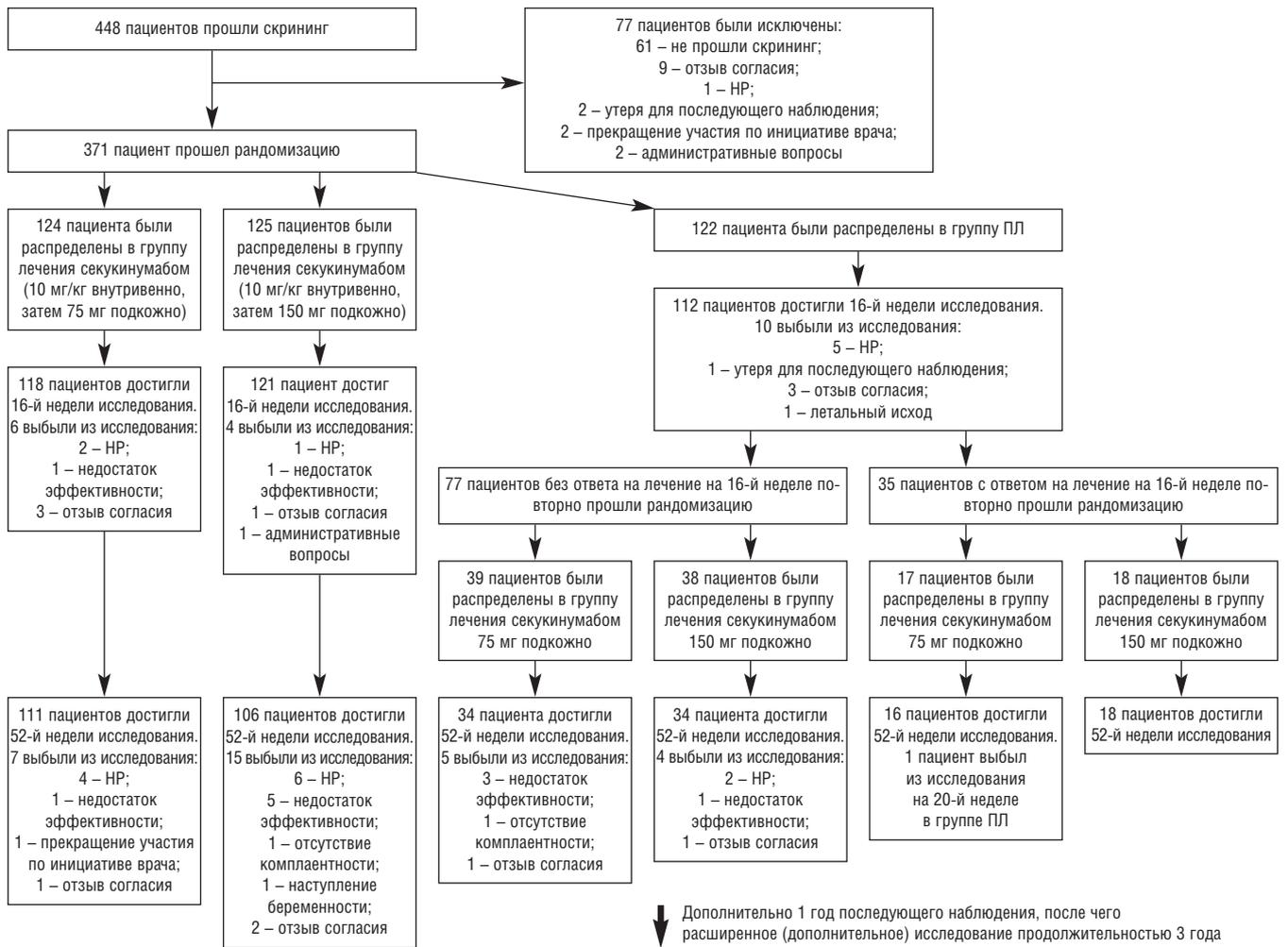


Рис. 1. Дизайн исследования MEASURE 1

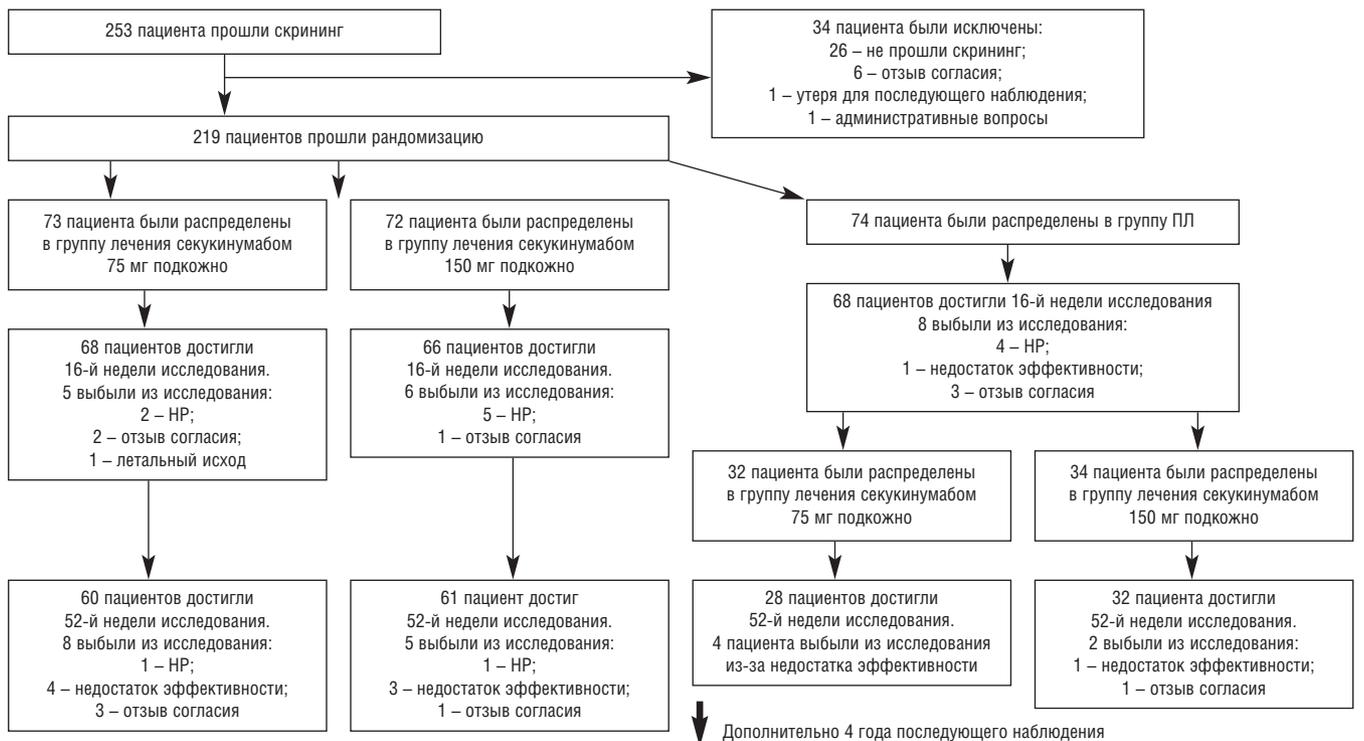


Рис. 2. Дизайн исследования MEASURE 2

Таблица 1 Клиническая эффективность на 16-й неделе в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2 (полная выборка для анализа)

Конечная точка	MEASURE 1			MEASURE 2		
	секукинумаб 150 мг подкожно (n=125)	секукинумаб 75 мг подкожно (n=124)	ПЛ (n=122)	секукинумаб 150 мг подкожно (n=72)	секукинумаб 75 мг подкожно (n=73)	ПЛ (n=74)
Ответ ASAS20 ¹ , n (%)	76 (61)*	74 (60)*	35 (29)	44 (61)*	30 (41)	21 (28)
Ответ ASAS40 ² , n (%)	52 (42)*	41 (33)*	16 (13)	26 (36)*	19 (26)	8 (11)
Отношение достигнутого уровня СРБ к исходному, M±SE	0,40±1,09*	0,45±1,09*	0,97±1,10	0,55±1,10*	0,61±1,10	1,13±1,11
Ответ ASAS5/6 ³ , n (%)	61 (49)*	56 (45)*	16 (13)	31 (43)*	25 (34)	6 (8)
Динамика активности АС по BASDAI, M±SE	-2,32±0,17*	-2,34±0,18*	-0,59±0,18	-2,19±0,25*	-1,92±0,25	-0,85±0,25
Динамика качества жизни по SF-36 ⁴ , M±SE	5,57±0,59*	5,64±0,60*	0,96±0,61	6,06±0,78*	4,77±0,80	1,92±0,79
Динамика качества жизни по ASQoL ⁵ , M±SE	-3,58±0,42*	-3,61±0,42*	-1,04±0,44	-4,00±0,53**	-3,33±0,54	-1,37±0,53
Частичная ремиссия ASAS ⁶ , n (%)	19 (15)**	20 (16)**	4 (3)	10 (14)	11 (15)	3 (4)

Примечание. В исследовании MEASURE 1 переход на поддерживающую дозу секукинумаба подкожно осуществлялся после внутривенного введения нагрузочной дозы из расчета 10 мг/кг. Значения ± представляют собой предел среднего (± SE) в отношении изменений от исходного уровня. В целях множественного анализа всей исследуемой популяции применялась стратегия иерархического анализа. Отсутствующие данные для бинарных переменных заменяли данными об отсутствии ответа. Отсутствующие данные для непрерывных переменных заменяли данными с использованием анализа MMRM. ¹Ответ ASAS20 означает улучшение на 20% и более и абсолютное улучшение на 1 балл и более по 10-балльной шкале как минимум по трем из четырех основных блоков вопросов ASAS при отсутствии ухудшения на 20% и более по оставшемуся блоку вопросов. ²Ответ ASAS40 означает улучшение на 40% и более и абсолютное улучшение на 2 балла и более по 10-балльной шкале как минимум по трем из четырех основных блоков вопросов ASAS при отсутствии ухудшения по оставшемуся блоку вопросов. ³Ответ ASAS5/6 означает улучшение на 20% и более по 5 из 6 критериев ответа ASAS. ⁴Общий балл оценки физической составляющей по опроснику SF-36 (Short form-36 physical component summary — Опросник для определения индекса физического здоровья, краткая форма-36); оценка от 0 (максимальная инвалидизация) до 100 (отсутствие инвалидизации) по отдельным блокам вопросов, нормативная составная суммарная оценка составляет 50 баллов. ⁵Оценка по шкале ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life — Опросник для оценки качества жизни при АС); оценка от 0 (наивысшее качество) до 18 (самое низкое качество). ⁶Частичная ремиссия ASAS (не менее 2 баллов по каждому из четырех основных блоков вопросов ASAS). * – p<0,001 для сравнения с ПЛ; ** – p<0,01 для сравнения с ПЛ.

более высокая эффективность, чем в группе 75 мг, по основному и дополнительным показателям эффективности на 16-й неделе (за исключением частоты частичной ремиссии ASAS) и на 52-й неделе.

Таким образом, была доказана более высокая эффективность лечения секукинумабом в дозе 150 мг подкожно по сравнению с секукинумабом в дозе 75 мг и ПЛ у пациентов с АС.

Как известно, в настоящее время иФНОα являются единственными ГИБП, одобренными для лечения АС при отсутствии ответа на другие виды терапии [14].

Понятно, что для корректной оценки эффективности и безопасности секукинумаба в сравнении с иФНОα необходимы прямые сравнительные исследования. Однако частота ответа ASAS20, достигнутая в исследованиях при лечении этим препаратом на 16-й неделе, была сходной с аналогичным показателем, зарегистрированным в исследованиях иФНОα III фазы [8, 9, 15–17]. Следует, однако, добавить, что у 30–40% пациентов в исследованиях MEASURE 1 и MEASURE 2 было обнаружено отсутствие ответа на ранее проводимую терапию иФНОα. Таким образом, секукинумаб эффективен не только у пациентов, ранее не получавших иФНОα, но и у больных, не ответивших на ранее проводимую терапию этими лекарственными средствами.

Интересны дополнительные результаты проведенных исследований. Было показано, что клинический эффект секукинумаба в дозе 150 мг (ответ ASAS20) был выше у пациентов, ранее не леченных иФНОα (82% против 59,1% у пациентов, ранее получавших терапию иФНОα) [18].

Помимо эффективности, важным показателем любого нового терапевтического воздействия является его безопасность. В табл. 2 обобщены НР, выявленные на первом году исследования по сравнению с ПЛ.

Профиль безопасности секукинумаба в этих исследованиях был не хуже, чем в группах ПЛ, и согласу-

ется с таковым в ранее проведенных исследованиях ингибиторов ИЛ17 у пациентов с АС и бляшечным псориазом умеренной и тяжелой степени [11, 19]. За весь период лечения в группах пациентов, получавших секукинумаб, частота развития нейтропении 3–4-й степени, кандидоза и болезни Крона, скорректированная по воздействию препарата, составила 0,7; 0,9 и 0,7 случая на 100 пациенто-лет соответственно. В исследовании MEASURE 1 отмечалось легкое увеличение содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови (1–2-й степени).

В ходе проведенных исследований сообщалось о серьезных сердечно-сосудистых НР у двух пациентов в группах лечения секукинумабом в исследовании MEASURE 1 (ИМ у одного пациента, получавшего секукинумаб в дозе 75 мг, и инсульт у одного пациента, получавшего препарат в дозе 150 мг), а также у одного пациента в группе лечения секукинумабом в исследовании MEASURE 2 (ИМ с летальным исходом у пациента, получавшего секукинумаб в дозе 75 мг). Летальный исход наступил на 29-й день исследования; аутопсия выявила сопутствующее заболевание — ишемическую болезнь сердца с обширным поражением коронарных артерий. Частота развития серьезных сердечно-сосудистых НР, скорректированная по воздействию препарата, в обоих исследованиях составила 0,4 на 100 пациенто-лет. В исследовании MEASURE 1 сообщалось о 4 случаях онкологических заболеваний: В-клеточная лимфома (у пациента в группе лечения секукинумабом в дозе 75 мг подкожно), рак молочной железы (у пациентки, получавшей секукинумабом в дозе 150 мг подкожно), переходо-клеточная карцинома мочевого пузыря (у пациента в группе лечения секукинумабом в дозе 150 мг подкожно), лимфома (в группе ПЛ). В исследовании MEASURE 2 сообщалось об одном случае злокачественной меланомы (у пациента в группе лечения секукину-

Таблица 2 Профиль безопасности на 16-й неделе, плацебоконтролируемый период исследований MEASURE 1 и MEASURE 2

Показатель	MEASURE 1		MEASURE 2	
	секукинумаб, объединенные данные (n=249)	ПЛ (n=122)	секукинумаб, объединенные данные (n=145)	ПЛ (n=74)
Воздействие исследуемого препарата, сут	113,2+13,2	109,2+22,7	110,1+15,8	107,6+22,4
Любая НР, число больных, n (%)	170 (68)	68 (56)	89 (61)	47 (64)
Летальный исход, число больных, n (%)	0	1 (<1)*	1 (<1)**	0
СНР, число больных, n (%) ¹	5 (2)	5 (4)	8 (6)	3 (4)
Прекращение участия в исследовании по причине любой НР, число больных, n (%)	3 (1)	5 (4)	7 (5)	4 (5)
Инфекции, число больных, n (%)	75 (30)	15 (12)	46 (32)	20 (27)
Частые НР, число больных, n (%) ² :				
назофарингит	30 (12)	9 (7)	14 (10)	3 (4)
дислипидемия	24 (10)	6 (5)	2 (1)	1 (1)
головная боль	20 (8)	7 (6)	6 (4)	6 (8)
НР, представляющие особый интерес, число больных, n (%):				
кандидоз	1 (<1)	0	1 (<1)	0
болезнь Крона	1 (<1)	0	1 (<1)	0
значимое сердечно-сосудистое неблагоприятное событие, подтвержденное ³	0	0	1 (<1)**	0
нейтропения 3–4-й степени	0	0	0	0

Примечание. Значения ± представляют собой средние значения ± СО (стандартное отклонение). * – у пациента развилась депрессия, он покончил жизнь самоубийством; ** – причиной смерти явилась подтвержденная тяжелая нежелательная сердечно-сосудистая реакция (инфаркт миокарда – ИМ), явление признано не связанным с исследуемым препаратом. Пациент – мужчина 60 лет, курение в анамнезе, множественные факторы сердечного риска на исходном уровне (повышение уровня СРБ, липопротеина А, липопротеидов низкой плотности), умер на 29-й день от острого ИМ. Аутопсия выявила атеросклероз трех сердечных артерий, гипертрофию сердца, антеросептальный ИМ (неоднократный), хронические застойные явления в легких, эмфизему легких: 'серьезные НР (СНР) включали летальный исход. ²Частые НР – отмечаются как минимум у 5% пациентов в комбинированной группе лечения секукинумабом в любом из исследований в течение плацебоконтролируемого периода продолжительностью 16 нед. Явления указаны с использованием терминологии Международного словаря стандартной медицинской терминологии. ³Major Adverse Cardiac Events (MACE).

мабом в дозе 150 мг подкожно). Все 5 случаев привели к досрочному прекращению участия в исследовании.

В исследовании MEASURE 1 сообщалось о болезни Крона у трех пациентов в группе лечения секукинумабом в дозе 75 мг: два случая отмечены у пациентов с болезнью Крона в анамнезе и один случай – у пациента с полипами и аденомой толстого кишечника в анамнезе; все три случая были признаны несерьезными НР. Болезнь Крона как СНР отмечена у двух пациентов в группе лечения секукинумабом в исследовании MEASURE 2 (по одному случаю в группах лечения в дозе 150 и 75 мг); данная СНР у пациента из группы дозы 75 мг была рассмотрена как обострение ранее имевшегося заболевания, связанное с приемом исследуемого препарата, и привела к его отмене. Частота развития болезни Крона, скорректированная по воздействию препарата, в обоих исследованиях составила 0,7 на 100 пациенто-лет.

В исследовании MEASURE 1 сообщалось о 6 случаях увеита в группах лечения секукинумабом (в 5 случаях отмечен увеит в анамнезе) и двух случаях в группе ПЛ (в одном случае отмечен увеит в анамнезе); один случай, расценивающийся как СНР, наблюдался в группе лечения секукинумабом в дозе 150 мг, он разрешился и не привел к отмене препарата. В исследовании MEASURE 2 сообщалось об одном случае увеита (при дозе 150 мг), который развился *de novo*.

По одному летальному исходу зарегистрировано в исследовании MEASURE 1 (самоубийство в группе ПЛ) и в исследовании MEASURE 2 (ИМ с летальным исходом у пациента в группе лечения в дозе 75 мг). В группах лечения случаев самоубийства или НР, связанных с суицидальным поведением, не наблюдалось.

После начала лечения антитела к лекарственному препарату были выявлены на 52-й неделе у двух пациентов в исследовании MEASURE 1, получавших секукинумаб в дозе 150 мг; у одного из этих пациентов были обнаружены нейтрализующие антитела к препарату. Ни у одного из пациентов не отмечено снижения ответа ASAS20 или развития любой аутоиммунной НР. После начала лечения в исследовании MEASURE 2 антитела к лекарственному препарату выявлены не были.

Выводы

1. Имеющиеся результаты свидетельствуют о важной роли ИЛ17А в патогенезе АС и подтверждают возможность использования ингибирования данного цитокина в качестве терапевтического метода.
2. Секукинумаб эффективен для лечения АС.
3. Профиль безопасности секукинумаба практически не отличается от такового ПЛ.
4. Секукинумаб обладает низкой иммуногенностью, наличие антител к нему не связано со снижением эффективности лечения.
5. Предшествующая терапия иФНОα не снижает эффективность секукинумаба при лечении АС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. McGonagle D. A proposed classification of the immunological diseases. *PLOS Med.* 2006;3:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
2. Limon-Camacho L, Vargas-Rojas MI, Vazquez-Mellado J, et al. In vivo peripheral blood proinflammatory T cells in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39:830-5. doi: 10.3899/jrheum.110862
3. Matthey DL, Packham JC, Nixon NB, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R127. doi: 10.1186/ar3857
4. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:269-73. doi: 10.1007/s10067-010-1647-4
5. Liu W, Wu YH, Zhang L, et al. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Oct 15;8(10):17362-76.
6. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545-52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(5):545-52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
7. Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc.* 2012;75:303-8. doi: 10.1016/j.jcma.2012.05.006
8. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3230-6. doi: 10.1002/art.11325
9. Van der Heijde D, Dijkman B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91. doi: 10.1002/art.20852
10. Van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:922-9. doi: 10.1136/ard.2007.087270
11. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1705-13. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61134-4
12. Baraliakos X, Borah B, Braun J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:408-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207544
13. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
14. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
15. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12. doi: 10.1002/art.23969
16. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136-46. doi: 10.1002/art.21913
17. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomized placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231
18. Baeten D, Blanco R, Geusens P, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in anti-TNF-naïve patients and those previously exposed to anti-TNF therapy: 52-week results from two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67(Suppl. 10).
19. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258