

Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 14.11.16



Насонов Евгений Львович – научный руководитель ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАН, профессор, докт. мед. наук

В последние годы большое внимание привлечено к Th17-клеткам, синтезирующим интерлейкин 17 (ИЛ17), в отличие от Th1- и Th2-клеток, «маркерными» цитокинами которых являются соответственно интерферон γ (ИФН γ) и ИЛ4. Полагают, что именно патологическая активация и экспансия Th17-клеток играют ведущую роль в развитии широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека, включая ревматоидный артрит (РА), псориаз, анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), воспалительные заболевания кишечника, системную красную волчанку, которые ранее рассматривались как Th1-зависимые заболевания, связанные в первую очередь с гиперпродукцией ИЛ2 и ИФН γ . Это послужило мощным стимулом для разработки новых генно-инженерных биологических препаратов, механизм действия которых основан на блокировании патологических эффектов ИЛ17, других связанных с активацией Th17-клеток цитокинов, или «малых молекул», интерферирующих с факторами транскрипции, регулирующими синтез этих цитокинов. В обзоре обсуждаются современные исследования, касающиеся механизмов регуляции образования и функциональной активности цитокинов семейства ИЛ17, и доказательства значения этих цитокинов в патогенезе ИВЗ. Особое внимание уделяется клинической эффективности и безопасности моноклональных антител к ИЛ17А – препарату секукинумаб – при псориазе, ПсА, АС и РА.

Ключевые слова: ось ИЛ17/ИЛ23; интерлейкин 17; псориаз; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68–86.

NEW POSSIBILITIES OF PHARMACOTHERAPY FOR IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: A FOCUS ON INHIBITORS OF INTERLEUKIN-17

Nasonov E.L.^{1,2}

In recent years, more attention has been focused on Th17 cells that synthesize interleukin-17 (IL-17) in contrast to Th1 and Th2 cells, the marker cytokines of which are interferon- γ (IFN- γ) and IL-4, respectively. It is precisely these pathological activation and expansion of Th17 cells that are supposed to play a key role in the development of a wide spectrum of human immunoinflammatory diseases (IIDs), including rheumatoid arthritis (RA), psoriasis, ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), inflammatory bowel disease, and systemic lupus erythematosus, which were previously considered as Th1-dependent diseases associated primarily with the hyperproduction of IL-2 and IFN- γ . This has served as a powerful stimulus to design new biological agents, the mechanism of action of which is based on blocking the pathological effects of IL-17, others associated with the activation of Th17 cells of cytokines, or small molecules interfering with transcription factors that regulate the synthesis of these cytokines. This review discusses current studies of the mechanisms regulating the formation and functional activity of IL-17 family cytokines, as well as evidence of the importance of these cytokines in the pathogenesis of IIDs. Special attention is paid to the clinical efficacy and safety of anti-IL-17A monoclonal antibody secukinumab used to treat psoriasis, PsA, AS, and RA.

Key words: IL-17/IL-23 axis; interleukin 17; psoriasis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; rheumatoid arthritis.
For reference: Nasonov E.L. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):68–86 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-68-86>

По современным представлениям, центральным этапом регуляции приобретенного иммунитета, играющего фундаментальную роль в защите организма от потенциально патогенных факторов внешней (и внутренней) среды, является дифференцировка наивных CD4⁺ Т-клеток в Т-хелперные (helper) клетки (Th), которые синтезируют широкий спектр цитокинов, координирующих иммунный ответ. Около 20 лет назад T.R. Mosmann и R.L. Coffman [1] сформулировали чрезвычайно плодотворную концепцию о существовании двух основных субпопуляций этих клеток – Th1 и Th2, первые из которых индуцируют клеточный иммунный ответ в отношении внутриклеточных (вирусы, бактерии) инфекций и участвуют в развитии хронического (аутоиммунного) воспаления, в то время как вторые – в отношении внеклеточных инфекционных агентов (бактерии, паразиты, включая гельминты), токсинов и аллергии. В дальнейшем были идентифицированы другие субпопуляции CD4⁺ Т-клеток, каждая из которых занимает определенное место в спектре физиологических механизмов иммунной защиты или иммунопатогенеза иммуновоспалительных заболеваний человека (ИБЗ), злокачественных новообразований и, возможно, других патологических состояний (рис. 1).

Наибольшее внимание привлечено к Th17-клеткам, синтезирующим интерлейкин 17 (ИЛ17), в отличие от Th1- и Th2-клеток, «маркерными» цитокинами которых являются соответственно интерферон γ (ИФН γ)

и ИЛ4 [2]. Полагают, что именно патологическая активация и экспансия Th17-клеток играет ведущую роль в развитии широкого спектра ИБЗ, включая ревматоидный артрит (РА), псориаз, анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), системную красную волчанку (СКВ), которые ранее рассматривались как Th1-зависимые заболевания, связанные в первую очередь с гиперпродукцией ИЛ2 и ИФН γ [3]. Более того, в последние годы обсуждается участие Th17-клеток в канцерогенезе, атопии, атерогенезе, трансплантационном иммунитете, ожирении и др. [3]. Это послужило мощным стимулом для разработки новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), механизм действия которых основан на блокировании патологических эффектов ИЛ17, других связанных с активацией Th17-клеток цитокинов, или «малых молекул», интерферирующих с факторами транскрипции, регулирующими синтез этих цитокинов [3].

ИЛ17, ранее идентифицированный как цитотоксический ассоциированный с Т-лимфоцитами антиген 8 человека (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 8) [4], был открыт в 1995 г. [5]. Семейство ИЛ17-цитокинов включает 6 основных лигандов: ИЛ17А, ИЛ17В, ИЛ17С, ИЛ17Д, ИЛ17Е (ИЛ25) и ИЛ17F (табл. 1) [6]. ИЛ17А – димерный гликопротеин (молекулярная масса 15 кДа), состоит из 155 аминокислот. Он является основным представителем структурно близких ИЛ17-цитокинов, в пер-

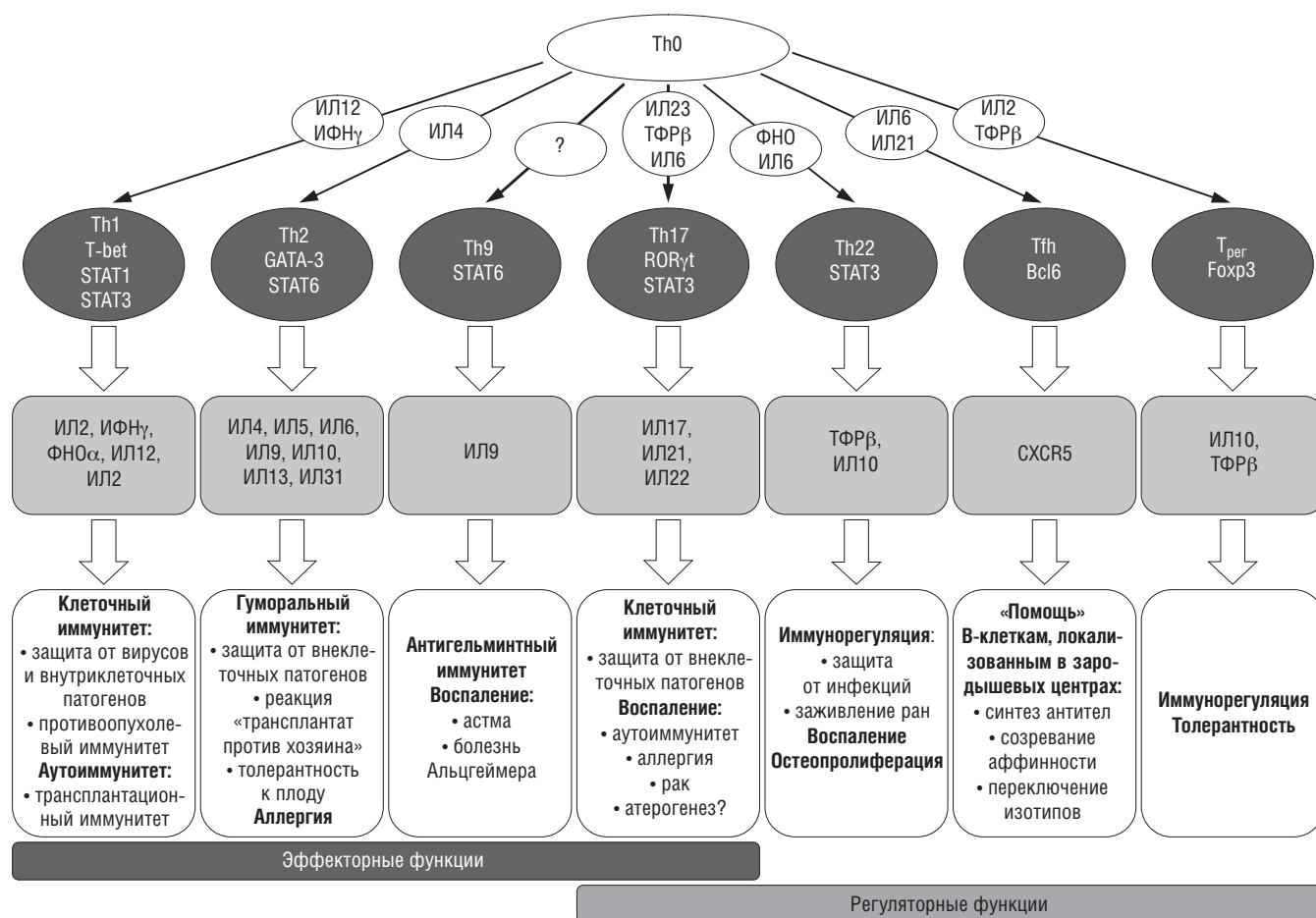


Рис. 1. Основные субпопуляции CD4⁺ Т-хелперных лимфоцитов

Таблица 1 Функциональная характеристика цитокинов семейства ИЛ17

Цитокины	Синонимы	Основные клетки, синтезирующие ИЛ17	Основные эффекторные функции ИЛ17
ИЛ17A/ ИЛ17F	CTLA8	Th17, $\gamma\delta$ T-клетки, ROR γ t+ILC, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, кератиноциты, iNKT и др.	Синтез ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8, ИЛ11, CXCL1, Г-КСФ, ГМ-КСФ, антимикробные пептиды, пептиды, активация NF- κ B, MAPK сигнальных путей, нейтрофилов
ИЛ17B	ИЛ20, NIRF		
ИЛ17C	CX2	Эпителиальные клетки	Синтез антимикробных пептидов
ИЛ17D	ИЛ27		
ИЛ17E	ИЛ25	Th17, эозинофилы, базофилы	Синтез ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13, IgE, эотоксина, эозинофилия, базофилия

Примечание. NIRF – neuronal interleukin 17-related factor; iNKT – invariant natural killer T; ILC – innate lymphoid cells; CXCL1 – chemokine (C-X-C motif) ligand 1; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; MAPK – митоген-активированная протеин-киназа.

вую очередь ИЛ17E, который имеет 50% гомологию с ИЛ17A. Гомология с другими представителями семейства ИЛ17 варьирует от 20 до 50%, что определяет как сходство, так и различия их биологических эффектов. В кровяном русле ИЛ17A циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ17A, или гетеродимера ИЛ17A/ИЛ17F. Наиболее мощной «провоспалительной» активностью обладает ИЛ17A, который является «маркерным» цитокином семейства ИЛ17. Наряду с ИЛ17A, ИЛ17B, ИЛ17C и ИЛ17D также классифицируются как «провоспалительные» цитокины, хотя их значение в раз-

витии воспаления изучено недостаточно. ИЛ17E (известный также как ИЛ25) имеет самую слабую гомологию с ИЛ17A и участвует в генерации Th2-клеток.

Семейство рецепторов ИЛ17 (ИЛ17R) впервые было идентифицировано в 1995 г. и рассматривается как уникальный тип рецепторов, которые по структуре отличаются от других рецепторов цитокинов (рис. 2) [7]. В него входят 5 субъединиц, ИЛ17RA → ИЛ17RE, которые имеют общий трансмембранный домен. При этом ИЛ17A, ИЛ17F и ИЛ17A/F с различной аффинностью связываются с одним и тем же рецепторным комплек-

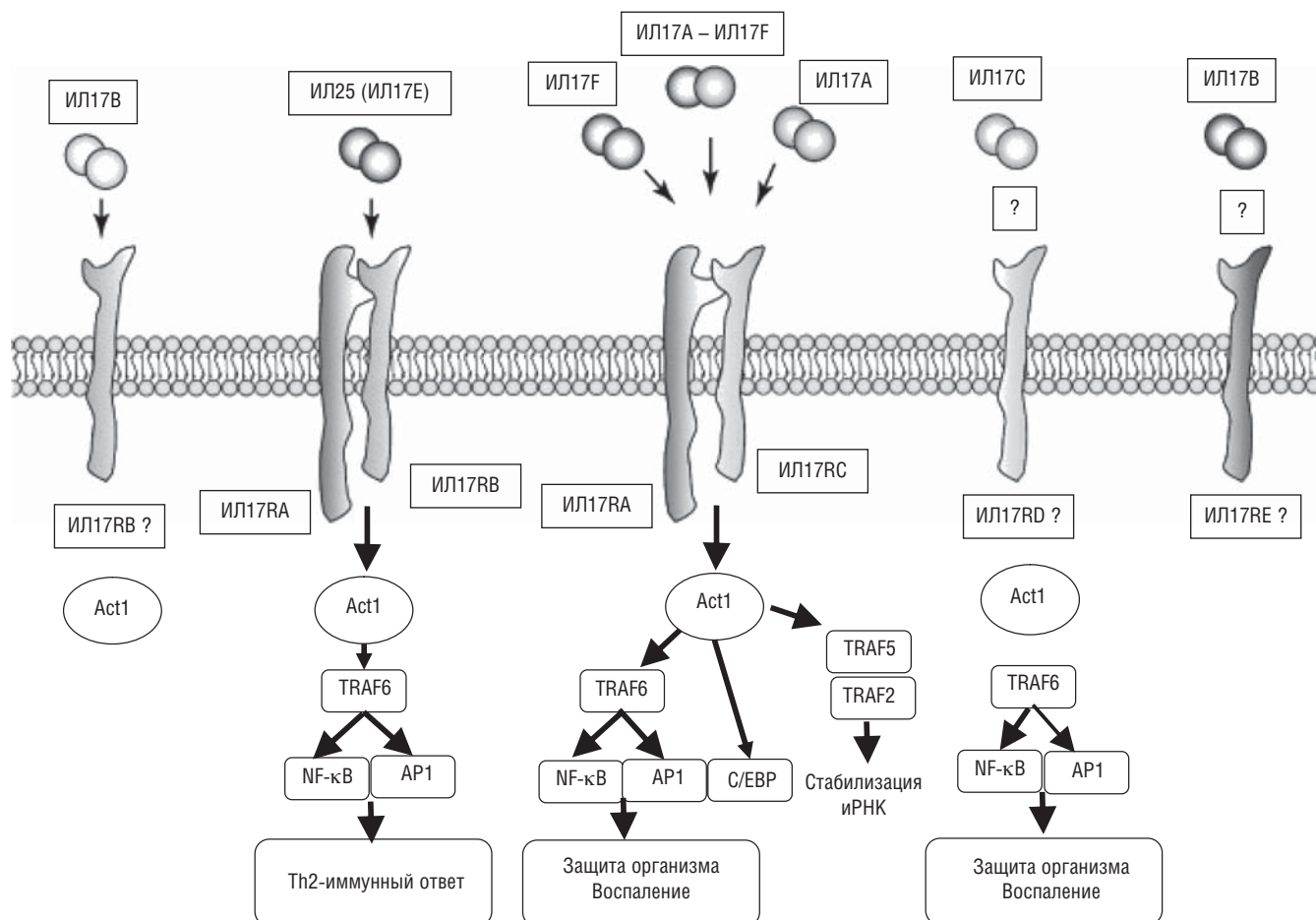


Рис. 2. Характеристика рецепторов и сигнализации ИЛ17. ACT1 – активатор NF- κ B; AP1 – активаторный белок 1; TRAF – фактор, ассоциированный с рецептором ФНО (TNF receptor-associated factor); C/EBP – CCAAT-enhancer-binding protein

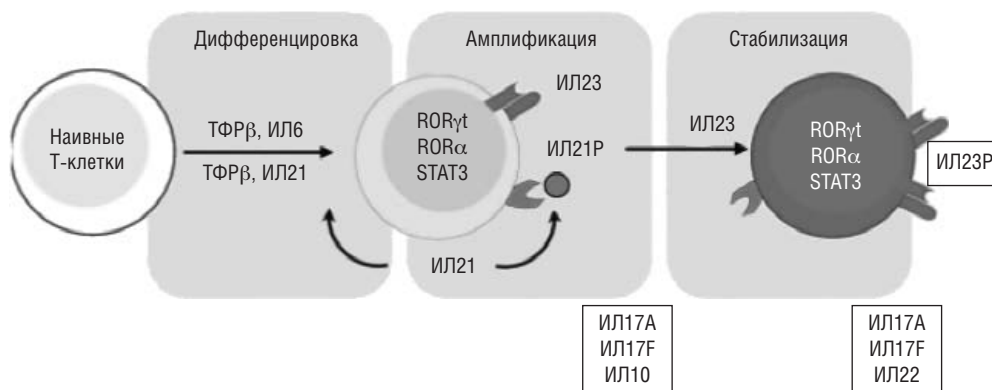


Рис. 3. Стадии формирования «патогенных» Th17-клеток. Активация наивных Т-клеток в присутствии ТФРβ инициирует дифференцировку Th17-клеток. Th17-клетки начинают синтезировать ИЛ21, который «амплифицирует» образование Th17-клеток по «аутокринному» пути. ИЛ21 индуцирует экспрессию ИЛ23-рецепторов на дифференцирующихся Th17-клетках, делая их «чувствительными» к ИЛ23-сигнализации. ИЛ23 стабилизирует фенотип Th17, которые начинают синтезировать ИЛ17А, ИЛ17F, ИЛ22, тем самым обеспечивая выполнение Th17-клетками эффекторных функций

сом, состоящим из субъединиц ИЛ17РА и ИЛ17РС. ИЛ17РА является субъединицей ИЛ25Р, включающего ИЛ17РА и ИЛ17RB. Полагают, что блокада ИЛ17РА потенциально может подавлять «антивоспалительный» эффект, опосредуемый ИЛ17Е (ИЛ25) [8], что, вероятно, может негативно влиять на эффективность моноклональных антител (мАТ) к ИЛ17-рецепторам. Связывание ИЛ17 с соответствующим рецептором приводит к «сборке» адаптерных белков (АСТ, TRAF), регулирующих активацию важнейших сигнальных путей, в том числе факторов транскрипции – NF-κB, C/EBP (CCAT/enhancer-binding proteins) и AP1 (activation protein-1) и др., регулирующих функцию генов «провоспалительных» цитокинов [6, 7].

Дифференцировка и пролиферация Th17-клеток, впервые клонированных из синовиальной ткани пациентов, страдающих РА, в 1999 г. [9], включает несколько стадий (инициация, амплификация и стабилизация),

и регулируется различными цитокинами и факторами роста (рис. 3, табл. 2). В отличие от ИЛ12, который был идентифицирован как ключевой цитокин, индуцирующий синтез ИФНγ, характеризующего Th1-тип иммунного ответа, активация Th17-иммунного ответа ассоциируется с другим цитокином – ИЛ23 [10]. Напомним, что ИЛ23 и ИЛ12 являются членами семейства ИЛ12-цитокинов, имеют гетеродимерную структуру и несут общую субъединицу (p40). ИЛ23 состоит из p40- и p19-субъединиц и действует посредством ИЛ12Рβ1 и ИЛ23Р, а ИЛ12 состоит из p40 и p35. Хотя ИЛ12 и ИЛ23 представляют собой близкие по структуре цитокины, они обладают различной функциональной активностью, регулируя поляризацию иммунного ответа по Th1- и Th17-типу соответственно [11]. Ведущий этап функционирования Th17-клеток заключается в связывании ИЛ23 с соответствующим рецептором и составляет основу так называемой оси ИЛ23/ИЛ17, активация которой определяет патогенный

Таблица 2 Основные цитокины, регулирующие дифференцировку Th17-клеток и синтезируемые Th17-клетками

Дифференцировка Th17-клеток	Ингибция дифференцировки Th17-клеток	Функциональная активность цитокинов, синтезируемых Th17-клетками или регулирующих их функцию
ИЛ23	ИФНγ	ИЛ17А
• Выживание и экспансия Th17-клеток		• Регуляция локального воспаления тканей посредством координации экспрессии «провоспалительных» и «нейтрофильных» цитокинов и хемокинов
• Индукция синтеза Th17-цитокинов		ИЛ17F
• Снижение способности Th17-клеток к дедифференцировке и пластичности		• Рекрутирование нейтрофилов и иммунный ответ на внеклеточные патогены
ИЛ6	ИЛ2	ИЛ21
• Активация RORγt и экспрессии ИЛ21		• Усиление пролиферации Th17 посредством индукции экспрессии ИЛ23Р
ТФРβ	ИЛ4	ИЛ22
• Переход Th0- в Th17-клетки (в сочетании с ИЛ6 и ИЛ23)		• Синтез антимикробных пептидов и экспрессия «провоспалительных» цитокинов кератиноцитами и другими негемопозитическими клетками
ИЛ1β	ИЛ27	ИЛ26
• Дифференцировка Th17		• Усиление Th17 «провоспалительного» ответа эпителиальными клетками ГМ-КСФ
• Усиление экспрессии RORγt и IRF4		• Усиление провоспалительной функции Th17-клеток
• Поддержание синтеза Th17-цитокинов после поляризации иммунного ответа		• Дифференцировка M1 (воспалительных) макрофагов
		MIR3α
		• Лиганд CCR6
		ФНОα
		• Плейотропный активатор и регулятор иммунитета, активирующий Th17-клетки и действующий синергично с ИЛ17

Примечание. CCR6 (C chemokine receptor type 6; CD196) – C-С рецептор хемокина 6; IRF4 (interferon regulatory factor 4) – регуляторный фактор ИФН4.

потенциал Th17-клеток [12]. В присутствии ИЛ21 и ИЛ6, а также, вероятно, трансформирующего фактора роста β (ТФР β), которые инициируют дифференцировку Th0-в Th17-клетки и экспрессию ИЛ23Р, ИЛ23 индуцирует активацию основного фактора транскрипции Th17-клеток — ROR γ t (retinoic acid-receptor-related orphan receptor) или RORC у человека. К другим факторам транскрипции, в большей или меньшей степени связанным с активацией оси ИЛ23/ИЛ17, относятся STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) — Jak2/tyk2, IRF4 (interferon regulatory factor 4), AHR (aryl hydrocarbon receptor), BATF (basic leucine zipper transcription factor ATF-like), Runx1 (runt-related transcription factor 1) и др. [12]. Примечательно, что ROR γ t не только контролирует экспрессию Th17-специфических генов, но и подавляет экспрессию ряда белков, характерных для других Т-клеточных субпопуляций. Существенную роль в регуляции функциональной активности Th17-клеток играют CD4⁺ Т-регуляторные клетки (T_{рег}), баланс между которыми лежит в основе иммунного гомеостаза и толерантности. T_{рег}, ингибируя экспрессию ROR γ t, подавляют образование Th17-клеток, но под влиянием «провоспалительных» цитокинов могут трансформироваться в Th17-клетки — так называемый феномен «пластичности» Th17/T_{рег} [13]. Важным цитокином, связанным с активацией оси ИЛ23/ИЛ17, является ИЛ22 (член семейства ИЛ10-цитокинов), который синтезируется особой популяцией Т-клеток, так называемыми Th22-клетками, а также Th17-клетками и другими клетками, участвующими в реакциях врожденного иммунитета [14]. С одной стороны, ИЛ22 проявляет синергические эффекты с ИЛ17 и ФНО α в отношении развития воспаления, а с другой — играет важную роль в защите тканей от повреждения (в том числе инфекционными агентами) и в процессах заживления и регенерации. Примечательно, что ИЛ22 предотвращает образование Foxp3⁺ T_{рег} и индуцирует резистентность эффекторных Т-клеток к иммуносупрессии, опосредованной T_{рег}.

Следует особо подчеркнуть, что, наряду с Th17-клетками, ИЛ17 синтезируются многими клеточными популяциями, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.) и участвуют в регуляции не приобретенного, а врожденного иммунитета. К ним относятся CD8⁺ Т-клетки, ROR γ t Т-клетки, инвариантные естественные киллерные клетки (invariant natural killer T — iNKT), инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosal-associated invariant T — MAIT), хелперные Т-клетки и естественные киллерные клетки (ЕКК), экспрессирующие иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток (killer cell immunoglobulin like receptor — KIR2DL2), естественные Th17-клетки, лимфоидные тканевые индукторы (Lymphoid tissue inducer — LTI), врожденные лимфоидные клетки группы 3 (group 3 innate lymphoid cells — ILC3), а также макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки [15].

ИЛ17 оказывает разнообразные (плейотропные) эффекты на различные клеточные популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое (защиты от инфекции) и патофизиологическое (хроническое иммунное) воспаление этого цитокина. Основная физиологическая функция Th17-клеток и ИЛ17 — иммунная защита организма от внеклеточных бактериальных и гриб-

ковых инфекций, проникающих в организм человека через эпителиальный и слизистый барьеры [16]. Примером важной роли ИЛ17 в противоинфекционном иммунитете является гипер-IgE-синдром (связан с генетической мутацией гена *STAT3*), при котором увеличение чувствительности к инфекции *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* тесно связано с дефектом Th17-клеток. Развитие хронического слизисто-кожного кандидоза (инфекционное заболевание кожи, вызываемое чаще всего *C. albicans*) обусловлено генетическим дефектом ИЛ17РА, ИЛ17F, Act1, ИЛ17РС и RORC и синтезом аутоантител к ИЛ17А, ИЛ17F и ИЛ22, блокирующих их защитную функцию.

ИЛ17А (а также ИЛ17F), связываясь с ИЛ17Р, экспрессирующимися на клетках, участвующих в развитии воспаления (эндотелии сосудов, макрофагах, фибробластах, остеобластах, хондроцитах и др.) [17], индуцирует продукцию «провоспалительных» цитокинов и хемокинов (табл. 3). Следует, однако, подчеркнуть, что сам по себе ИЛ17 обладает относительно слабой активностью, но проявляет мощное синергическое действие с другими цитокинами (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ22, ИФН γ , ГМ-КСФ) в отношении как индукции синтеза других «провоспалительных» цитокинов, так и последствий хронического воспаления в целом. Особое значение может иметь синергизм между ИЛ17 и ФНО α . Имеются данные о том, что ИЛ17 стабилизирует иРНК ФНО α , тем самым усиливая его синтез, индуцирует экспрессию ФНО α -рецепторов типа II на различных клетках, участвующих в ФНО-зависимом воспалении [3].

Значение оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний

Как уже отмечалось, в настоящее время получены убедительные данные о важной роли Th17-иммунного ответа в патогенезе широкого круга ИВЗ человека [3, 17–19].

Псориаз

Псориаз — наиболее частое ИВЗ человека, характеризующееся высокой частотой коморбидных заболеваний, включающих кардиоваскулярную патологию и сахарный диабет, метаболический синдром, депрессию, а возможно и ПсА, в рамках так называемой псориатической болезни [20, 21]. Характерными чертами псориаза являются пролиферация кератиноцитов и аккумуляция в пораженной коже иммунных клеток (Т-клетки, макрофаги, лейкоциты) и миелоидных (CD11⁺) дендритных клеток (ДК), которые участвуют в поляризации иммунного ответа как по Th17-, так и по Th1-типу [22–24]. Эти клетки вырабатывают широкий спектр цитокинов, которые, действуя на кератиноциты и другие кожные резидентные клетки, индуцируют гиперпролиферацию эпидермиса, неоангиогенез и воспаление кожи в целом. Уникальное место в иммунопатогенезе псориаза занимают два аутоантигена: кателицидин (cathelicidin/LL-37) и ADAMTS-подобный белок 5 [25, 26], презентация которых ДК индуцирует синтез ИЛ23. В коже пациентов с псориазом отмечено увеличение содержания Th17-клеток, $\gamma\delta$ Т-клеток, ILC3-клеток, клеток — ЕК, тучных клеток, синтезирующих ИЛ17, ИЛ23, ИЛ22, ИЛ23Р и ФНО α [27]. Интегральное и индивидуальное действие ИЛ17, ИЛ22 и ФНО α на кератиноциты приводит к индукции

Таблица 3 Цитокины и другие медиаторы, индуцируемые ИЛ17

Медиаторы		Клетки
Цитокины	ИЛ6	Хондроциты, кератиноциты, фибробласты, синовиоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, миофибробласты, астроциты
	ФНО α	Макрофаги
	ИЛ1 β	Макрофаги, хондроциты, астроциты, синовиоциты
	ИЛ10	Макрофаги
	ИЛ12	Макрофаги
	ГМ-КСФ	Фибробласты, синовиоциты
Хемокины	ИЛ8 (CXCL8)	Кератиноциты, фибробласты, синовиоциты, эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, панацинарные миофибробласты толстого кишечника и поджелудочной железы
	GRO α (CXCL1)	Синовиоциты, эпителиальные клетки, хондроциты
	CINC	Интерстициальные эпителиальные клетки
	MIP2 (CXCL2)	Синовиоциты, эпителиальные клетки
	CXCL5	Хондроциты
	RANTES (CCL5)	Эндотелиальные клетки
	MIP3 (CCL20)	Синовиоциты
Другие	Комплемент 3	Кожные фибробласты, субэпителиальные миофибробласты толстого кишечника
	Фактор В	Кожные фибробласты
	TLR 2,4,9	Синовиоциты
	ICAM-1	Фибробласты кожи, кератиноциты
	NO	Хондроциты, эпителиальные клетки
	ПГЕ2	Макрофаги, хондроциты, синовиоциты

транскрипции генов, кодирующих синтез антимикробных белков (S100A7) и пептидов (LL-37 — кателицидин), а также «провоспалительных» медиаторов — хемокинового лиганда 20 (CCL20), CXCL1,2,3,8, ИЛ19, ИЛ20, ИЛ15, ИЛ36. Развитие гиперплазии эпидермиса и пролиферация сосудов обусловлены действием как цитокинов (ИЛ22, ИЛ19, ИЛ36), так и «классических» факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста, ТФР, фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия и тромбоцитарный фактор роста. Примечательно, что по данным генетических исследований носительство специфического однопочечного полиморфизма генов *ИЛ23Р* и *ИЛ22В* ассоциируется с «чувствительностью» к развитию псориаза, что сближает псориаз с другими заболеваниями, связанными с активацией оси ИЛ23/ИЛ17.

Спондилоартриты и псориазический артрит

Спондилоартриты (СпА) — гетерогенная группа заболеваний, включающая АС, ПсА, реактивные артриты и артриты, связанные с ВЗК [28]. Примечательно, что по современной «ревматологической» классификации ПсА, который развивается как минимум у трети пациентов, страдающих псориазом, относится к заболеваниям из группы СпА, но, несмотря на развитие спондилита, энтезита и дактилита, характерных для СпА, фенотипически отличается от СпА. Существует мнение, что псориаз без поражения суставов и ПсА следует рассматривать как варианты развития «псориазической болезни», различия между которыми определяются «профилем» синтеза цитокинов и генетическими факторами [21]. В любом случае, наряду с псориазом, АС и ПсА являются классическими примерами заболеваний, патогенез которых связан с активацией оси ИЛ23/ИЛ17 [29–33].

Как и при псориазе, отмечена связь между развитием ПсА и носительством однонуклеотидного (протективного) полиморфизма генов, кодирующих ИЛ23R и ИЛ23, а также полиморфизмом гена *ACT1* (TRAF3IP2), участвующего в сигнализации, опосредуемой ИЛ17R [34, 35].

В пораженной коже и синовиальной оболочке пациентов с ПсА отмечено увеличение экспрессии ИЛ12p19—ИЛ23Р, ИЛ17А—ИЛ17Р. В опытах *in vitro* было показано, что ИЛ17 индуцирует гиперпродукцию ИЛ6, ИЛ8 и матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3) синовиоцитами, изолированными из суставов пациентов с ПсА. В периферической крови пациентов с псориазом и ПсА отмечено увеличение количества ИЛ17+ клеток и CD22+CD4+ клеток. Имеются данные о корреляции между содержанием другой субпопуляции ИЛ17-клеток — CD8+ — в синовиальной ткани, активностью воспаления и выраженностью деструкции суставов. В синовиальной жидкости у больных ПсА отмечено увеличение содержания Th17-клеток и концентрации ИЛ17, ИЛ17Р, ИЛ23, коррелирующей с тяжестью артрита.

АС — основной представитель группы СпА, кардинальной чертой которого является поражение осевого скелета, связанного с развитием воспаления мест прикрепления связок к позвоночнику и крестцово-подвздошных суставов (энтезисов) [28]. В отличие от РА и ПсА, для которых характерна деструкция костной ткани, уникальной чертой АС является образование новой костной ткани [33]. Наряду со строго доказанной ролью HLA-B27 при АС, в недавних исследованиях была продемонстрирована связь между полиморфизмом гена, кодирующего ИЛ23Р, и предрасположенностью к развитию АС [34, 35]. Широкомасштабный скрининг генома позволил установить, что носительство варианта ИЛ23Р rs11209026 (arg381Gln) предотвращает развитие АС и ассоциируется со снижением фосфорилирования STAT3 и синтеза ИЛ17. В развитии АС (а также псориаза и ВЗК) предполагается участие и других генов, связанных с осью ИЛ23/ИЛ17, в том числе ИЛ6Р, ИЛ12В, ИЛ27, CDR9 (nuclear transcription factor Y subunit B-4-like), STAT3 и TYK2, а также эпигенетических «автографов» этих генов [35, 36]. По данным экспериментальных исследований, воспаление, связанное с активацией оси ИЛ17/ИЛ23, приводит к развитию артрита, энтезита [37–39] и новой костной ткани при АС.

Выявлено увеличение концентрации широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, включая ИЛ17А, ИЛ6, ТФРβ [40–42], ИЛ23 [41–44] в сыворотках пациентов с АС и содержания различных субпопуляций Th17- и Th22-клеток в периферической крови пациентов со СпА [45–49]. Установлено также, что в крови и синовиальной ткани пациентов с АС наблюдается увеличение количества KIR3DL2+ Th17-клеток, взаимодействующих с гомодимером HLA-B27 [50], что способствует «выживанию» и усилению синтеза ИЛ17 этими клетками. В недавних исследованиях было показано, что в периферической крови пациентов с ранним (неаксиальным) СпА отмечается увеличение числа Th17-клеток «памяти», экспрессирующих Т-клеточный рецептор (ТКР) αβ + CCR6 [51]. Примечательно, что увеличение концентрации ИЛ17А и числа Th17-клеток наблюдается преимущественно у мужчин, но не у женщин, страдающих СпА [52], и не зависит от концентрации половых гормонов. Это свидетельствует об определенных различиях патогенетических механизмов СпА у женщин и у мужчин и позволяет объяснить природу более тяжелого поражения осевого скелета у последних, несмотря на сходную выраженность боли и функциональных нарушений [53]. Следует обратить внимание на то, что при СпА не только Th17-клетки, но и клетки врожденной иммунной системы активно синтезируют ИЛ17, особенно в пораженных тканях [54–57]. В частности, было показано, что ILC3-клетки при стимуляции ИЛ23 синтезируют избыточное количество ИЛ17, ИЛ22 и других «провоспалительных» цитокинов [57].

Другой важный аспект этой проблемы связан с ролью кишечного воспаления в патогенезе СпА [58–60]. По данным экспериментальных исследований, у «трансгенных» мышей, несущих гены HLA-B27 и β2-микроглобулина, отмечается развитие воспаления кишечника, коррелирующее с увеличением экспрессии ИЛ12 и ИЛ17 в воспаленной ткани [61, 62]. Установлено нарушение кишечной микробиоты у трансгенных HLA-B27 крыс по сравнению с диким типом [63]. Патологические изменения кишечной микрофлоры (дисбиоз) выявлены у пациентов, страдающих АС, ПсА, а также ВЗК, и ассоциируются с дифференцировкой клеток, синтезирующих ИЛ17 и ИЛ22 [64, 65]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с АС наблюдается увеличение экспрессии ИЛ23 и аномальное содержание ДК, Т- и ILC3-клеток, синтезирующих ИЛ17 и ИЛ22 в слизистой оболочке кишечника [66, 67]. В терминальном отделе тонкого кишечника у пациентов со СпА и болезнью Крона отмечено увеличение экспрессии иРНК ИЛ23p19. При этом моноциты, инфильтрирующие стенку кишечника, синтезируют ИЛ23, а клетки Панета — ИЛ17 и ИЛ23 [68].

Особый интерес представляет изучение роли активации оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии характерного проявления СпА — энтезитов [39, 69, 70]. Полагают, что под влиянием механического стресса и/или дисбиоза у носителей HLA-B27 запускается локальный синтез ИЛ23, в том числе в рамках «ответа на развернутый белок» (unfolded protein response), связанного с неправильной упаковкой (misfolding) HLA-D27. Это в свою очередь приводит к активации резидентных Т-клеток, локализованных в энтезисах, которые начинают синтезировать как ИЛ17 (и ФНОα), индуцирующие развитие воспаления, так и ИЛ22, вызывающий остеопролиферацию.

Ревматоидный артрит

В настоящее время проведено большое число исследований, убедительно свидетельствующих о важной роли ИЛ17 в иммунопатогенезе РА, которые суммированы в серии обзоров [18, 71, 72]. У мышей, дефицитных по ИЛ17, затрудняется индукция коллагенового артрита [73], а введение ингибиторов ИЛ17А подавляет суставное воспаление и рентгенологические признаки деструкции суставов при экспериментальных артритах [74–77]. В сыворотке и синовиальной жидкости концентрация ИЛ17А существенно выше, чем у пациентов с остеоартритом (ОА) и в контроле [78–82], и коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса, в частности с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [78–80]. Примечательно, что патогенетическая роль Th17-клеток особенно очевидна именно на ранней стадии РА. Так, концентрация ИЛ17 в сыворотках пациентов с ранним РА (<9 нед) существенно выше, чем на более поздних стадиях заболевания [82], а уровень ИЛ17 у здоровых людей, у которых в дальнейшем развился РА, выше, чем у пациентов после начала болезни [83]. Двунуклеотидный полиморфизм регуляторного варианта CCR6 (специфический маркер Th17-клеток) коррелирует с увеличением экспрессии CCR6, концентрации ИЛ17 и риском развития РА [84]. Имеются данные о том, что именно в раннюю фазу РА реализуется феномен «пластичности» Th-клеток, в частности проявляющийся в конверсии Th17-клеток в Th1-клетки, ведущие к формированию так называемых «неклассических Th1-клеток» [85]. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов с ранним РА отмечено увеличение числа Th17-клеток, несущих CD161, которые рассматриваются как «маркер» трансформации Th17-клеток из Th1-клеток [86]. Примечательно, что метотрексат (МТ) — наиболее эффективный препарат («золотой стандарт») для лечения РА — нормализует число Th17-клеток, что обосновывает очень высокую эффективность МТ на ранней стадии РА [87]. В недавних исследованиях было показано, что на фоне лечения ингибиторами ФНОα у «ответивших» на терапию наблюдается достоверное снижение концентрации ИЛ17А и циркулирующих Th17-клеток в периферической крови. Напротив, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНОα, отмечено увеличение концентрации Th17 и ИЛ17А, несмотря на снижение уровня самого ФНОα. При этом высокий базальный уровень ИЛ17 был единственным независимым предиктором резистентности к лечению ингибиторами ФНОα [88]. Резистентность к ингибиторам ФНОα ассоциируется с увеличением числа Th17-клеток в периферической крови, концентрации p40 (субъединица ИЛ12 и ИЛ23), а также тенденцией к более выраженной продукции ИЛ17 *ex vivo* периферическими мононуклеарными клетками, выделенными из крови больных с РА. Кроме того, высокий базальный уровень Th17-клеток ассоциируется с отсутствием положительной динамики индекса DAS28 на фоне терапии [89].

В целом, изучение распределения субпопуляций Th17-клеток и Th17-цитокинов при СпА и РА, с одной стороны, свидетельствует о значении активации оси ИЛ17/ИЛ23 в иммунопатогенезе обоих заболеваний, а с другой — о существовании различных механизмов регуляции «патологического» Th17-иммунного ответа при этих заболеваниях. Отметим лишь некоторые факты, ис-

тинное патофизиологическое и клиническое значение которых требует дальнейшего изучения. Например, отмечена корреляция между экспрессией ИЛ22 и частотой обнаружения Th17-клеток при АС, но не при РА [47]. В то же время количество Th22- и Th17-клеток коррелирует с активностью воспаления при РА, но не при СпА. Хотя ИЛ23 (а также CCL20) экспрессируются в синовиальной оболочке суставов при обоих заболеваниях, сындроточный уровень ИЛ23 ассоциируется с активностью заболевания только при РА [48]. Выраженность гиперплазии синовиальных клеток коррелирует с уровнем ИЛ17, ИЛ23 и CCL20 при РА, но не при СпА. В синовиальной ткани у пациентов со СпА (в отличие от РА) обнаруживаются тучные клетки (с-Kit+), которые активно синтезируют ИЛ17. При СпА отмечено увеличение числа $\gamma\delta$ T-клеток, экспрессирующих ИЛ23R, увеличение количества которых в периферической крови ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ17. В целом, все эти данные свидетельствуют о более выраженной активации врожденного Th17-иммунного ответа при СпА, чем при РА, и преобладании аутовоспалительного компонента в иммунопатогенезе заболевания, в отличие от приобретенных Th17- и Th1-типов иммунного ответа, лежащих в основе аутоиммунного патологического процесса, наблюдаемого при РА [90]. Сравнительный анализ экспрессии генов (Affymetrix array) в коже и синовиальной оболочке у пациентов с ПсА показал, что «генетический профиль» изменений в синовиальной оболочке больше напоминает патологические изменения в коже, чем в суставах при других типах артритов [91]. В то же время, по данным иммуноморфологического исследования материала, полученного при биопсии суставов у пациентов с РА, ПсА и ОА, отмечена выраженная гетерогенность экспрессии ИЛ17A, ИЛ17F и их рецепторов в синовиальной ткани [92]. Это позволяет частично объяснить результаты клинических исследований, свидетельствующих о существенных различиях в эффективности терапии ингибиторами ИЛ17 при этих заболеваниях.

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, ЦНС и других органов [93]. В сыворотке пациентов с ББ отмечено увеличение концентрации ИЛ17, коррелирующее с активностью заболевания [94–96], и увеличение содержания мРНК ИЛ23 в лейкоцитах, ИЛ23 в сыворотке и синтеза ИЛ17 в супернатантах культивированных лейкоцитов [96]. При широкомасштабном скрининге генома выявлены определенные полиморфизмы ИЛ23R—ИЛ12RB2, ассоциирующиеся с риском развития ББ [97, 98].

Системная красная волчанка

СКВ — хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [99]. Характерной особенностью СКВ служат выраженные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, наиболее яркое проявление которых — синтез аутоантител к широкому спектру ядерных антигенов.

В недавних исследованиях получены данные, свидетельствующие о потенциальном патогенетическом значении Th17-типа иммунного ответа при этом заболевании. Так, по данным экспериментальных исследований у MRL и B6 мышей со спонтанно развивающимся волчаночно-подобным заболеванием отмечается увеличение концентрации ИЛ17 в сыворотке [100, 101]. У мышей с дефицитом синтеза ИЛ17 не удается индуцировать развитие волчаночного нефрита [102, 103]. Увеличение концентрации ИЛ17 в сыворотках больных СКВ коррелирует с активностью и тяжестью иммунопатологического процесса [104–106]. Увеличение концентрации ИЛ6, ИЛ17, ИЛ23 в сыворотке крови и уровня циркулирующих Th17-клеток при СКВ коррелирует с клинической активностью заболевания и тяжестью поражения почек по данным биопсии [107]. В биоптатах почек у пациентов с волчаночным нефритом обнаружена инфильтрация Th17-клетками [108, 109], а концентрация ИЛ17 в почечной ткани коррелирует с выраженностью микрогематурии, протеинурии, сындроточным уровнем мочевины и клинической активностью СКВ [110]. Наряду с ИЛ17, в сыворотках пациентов с СКВ наблюдается увеличение концентрации ИЛ23 [111, 112]. Установлено, что гиперэкспрессия ИЛ23 обусловлена увеличением связывания ИФН-регуляторного фактора 3 и промотерного участка ИЛ23p19 [113]. Отмечено также, что при СКВ наблюдается экспансия ИЛ23R+ клеток, включающих субпопуляции как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов, а увеличение уровней ИЛ23+ и ИЛ17+ клеток коррелирует с активностью СКВ [114]. Полагают, что увеличение концентрации ИЛ23, ИЛ22, а также содержания Т-клеток, синтезирующих ИЛ22, может определять гетерогенность СКВ как клинического синдрома. Например, высокий уровень ИЛ23 (и ИЛ22-синтезирующих Т-клеток) ассоциируется с поражением кожи и серозитом в большей степени, чем с поражением почек [115, 116], а ИЛ17 — не с общей активностью СКВ, а с поражением ЦНС. Примечательно, что у мышей с дефицитом ИЛ17 не наблюдается синтеза анти-осДНК, анти-РНП и антихроматиновых антител, но сохранен синтез анти-дсДНК.

Синдром Шегрена

Синдром Шегрена (СШ) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся аутоиммунным повреждением слюнных и слезных желез, а также системными проявлениями, выражающимися в поражении кожи, легких, почек, нервной системы [117]. В последние годы получены многочисленные данные, свидетельствующие о важной роли Th17-клеток в иммунопатогенезе этого заболевания [118–121]. В воспаленной ткани слюнных желез пациентов с СШ обнаруживается массивная инфильтрация Th17-клетками [122, 123], которые наряду с ИЛ17 синтезируют ИЛ21, ИЛ22, ИЛ23 и ИЛ6 [124, 125]. Увеличение концентрации ИЛ22 в сыворотках больных СШ коррелирует с выраженностью ксеростомии, увеличением концентрации ревматоидного фактора (РФ), анти-SSB-антител и гипергаммаглобулинемией [126]. В периферической крови пациентов с СШ отмечается увеличение субпопуляции Th17-клеток (CD4+CD161+), ассоциирующееся с активностью (индекс ESSDAI ≥ 4), лабораторными параметрами (СОЭ, гипергаммаглобулинемия, тромбоцитопения, анти-SSB) и тяжестью заболевания [127].

Фармакотерапия ИЛ17-ассоциированных иммуновоспалительных заболеваний: фокус на секукинумаб

Впервые терапевтическая эффективность ингибиции Th17-клеток и синтеза ИЛ17 при ИВЗ человека была продемонстрирована у пациентов с псориазом, получавших лечение препаратом устекинумаб, который представляет собой мАТ к ИЛ12/ИЛ23 [128]. Однако, поскольку эти антитела ингибируют не только Th17-, но и Th1-тип иммунного ответа, клиническое значение подавления активации именно Th17 оставалось не доказанным. Это послужило основанием для разработки терапевтических подходов, связанных с прямой ингибицией эффектов ИЛ17 при ИВЗ человека [129].

Секукинумаб (CEK; Secukinumab; компания Новартис) представляет собой полностью человеческие IgG1 мАТ, которые связываются с высокой аффинностью с ИЛ17А человека и нейтрализуют активность этого цитокина. Препарат предназначен для подкожного (п/к) введения, хотя эффективность внутривенных (в/в) инфузий является предметом специальных исследований [130].

Изучение фармакокинетических параметров CEK было проведено у пациентов с псориазом и ПсА: после введения CEK сыровоточный уровень ИЛ17А (свободного и связанного с CEK) выходит на плато, а затем медленно снижается, что отражает кинетику клиренса мАТ к ИЛ17А, связанных с ИЛ17А. Динамики концентрации ИЛ17F не отмечено, что свидетельствует о селективности CEK в отношении ИЛ17А. На основе изучения фармакокинетических параметров CEK у пациентов с псориазом установлено, что после введения насыщающей дозы (один раз в неделю в течение месяца) максимальная концентрация CEK в сыворотке достигается в течение 31–34 дней. Пик концентрации в равновесном состоянии ($C_{\max ss}$) после п/к введения 300 и 150 мг препарата через 20 нед составляет соответственно 55,2 и 27,6 мкг/мл. После однократного внутривенного введения абсолютная биодоступность CEK составляет 73%, а объем распределения — 7,10–8,60 л, что свидетельствует о лимитированном распределении препарата на периферии. Продолжительность полужизни CEK у пациентов с псориазом — 27 дней. У пациентов с ПсА биодоступность CEK составляет 85%, клиренс препарата не зависит от возраста и возрастает с увеличением массы тела. Данных, касающихся взаимодействия CEK с ферментом CYP450, не получено. Не отмечено каких-либо нежелательных взаимодействий при введении CEK совместно с МТ и глюкокортикоидами.

Материалы, касающиеся основных исследований CEK при псориазе, ПсА и АС, суммированы в табл. 4.

Псориаз

В рамках фазы II рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) эффективность CEK исследовалась у 125 пациентов с умеренно тяжелым/тяжелым псориазом. Введение CEK в 1 раз в 4 нед привело к существенному улучшению индекса PASI75 (Psoriasis Area and Severity Index) у 82% пациентов, получавших CEK в дозе 150 мг ($p<0,001$), и 57% пациентов с дозой CEK 75 мг ($p=0,002$), по сравнению с 9% в группе ПЛ [131]. В дальнейшем было проведено несколько широкомасштабных РПКИ фазы III (ERASURE, FIXTURE, FEATURE), подтвердивших очень высокую эффектив-

ность CEK при псориазе и послуживших основанием для его официальной регистрации для лечения этого заболевания [132, 133]. Примечательно, что по данным РПКИ CLEAR ($n=676$) CEK оказался эффективнее ингибитора ФНО α ЭТЦ [134]. Через 52 нед улучшение по индексу PASI90 отмечено у 76% пациентов, получавших CEK, и 61% пациентов в группе ЭТЦ ($p<0,0001$), эффект по PASI100 отмечен соответственно у 46 и 36% пациентов ($p=0,0103$), а общий эффект по мнению врача (чистая или почти чистая кожа) — у 80 и 65% пациентов ($p<0,001$).

Псориатический артрит

В рамках фазы II РПКИ эффективность CEK оценивалась у 42 пациентов, страдающих активным ПсА. Через 6 нед достоверных различий в эффективности — достижении 20% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20; «первичная конечная точка») между пациентами, получавшими CEK и ПЛ, отмечено не было (39% vs 23%; $p=0,27$). Тем не менее в группе, получавшей CEK, отмечен достоверный эффект по «вторичным конечным точкам», а именно — в динамике острофазовых показателей (СОЭ и уровня С-реактивного белка — СРБ) и параметрам, характеризующим качество жизни [135].

Результаты РПКИ фазы III — FUTURE I и FUTURE II — убедительно продемонстрировали эффективность CEK при ПсА [136, 137]. «Первичной конечной точкой» в обоих исследованиях был эффект по ACR20. «Вторичными конечными точками» были эффекты по PASI75 и PASI90, динамика индекса DAS28-СРБ, SF-36, HAQ, дактилита и энтезита. Основные результаты исследований FUTURE 1 и FUTURE 2 суммированы в табл. 4.

В исследование FUTURE I было включено 660 пациентов с ПсА, рандомизированных на группы, получавшие вначале в/в инфузию CEK, а затем 150 или 300 мг CEK п/к, а также ПЛ. Данные длительного (104 нед) применения CEK выявили стойкий эффект терапии [138]. В конце этого периода наблюдения эффект ACR20/50/70 среди пациентов, получавших 150 мг CEK, отмечен у 73,9/46,4/28,1%, а среди пациентов, получавших CEK в дозе 75 мг, — у 68,6/35,5/22,5% соответственно. Положительная динамика поражения кожи (PASI75) наблюдалась у 82,9% (CEK 150 мг) и у 70,2% пациентов (CEK 75 мг), а по PASI90 — у 69,5 и 50% пациентов соответственно. Эффект ACR20 среди пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α , имел место у 80,0% (CEK 150 мг) и 72,9% (CEK 75 мг). Соответствующие показатели у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α , составили 55,3 и 54,8%. Отсутствие рентгенологического прогрессирования выявлено у 84,6% (CEK 150 мг) и 83,9% (CEK 75 мг) пациентов.

В рамках исследования FUTURE 2 эффективность различных доз CEK (75, 150 и 300 мг, вначале каждую неделю в течение 4 нед, а затем 1 раз в 4 нед) оценивалась у 397 пациентов с ПсА [139]. Допускалось применение МТ в дозе ≤ 25 мг/нед. Через 24 нед отмечена эффективность CEK (ACR20) при использовании всех доз препарата: CEK 300 мг — у 54% пациентов, CEK 150 мг — у 51% пациентов, CEK 75 мг — у 29% пациентов и ПЛ — у 15% пациентов. Значительный эффект достигнут также в отношении «вторичных конечных точек», включая

Таблица 4 Основные РПКИ СЕК при псориазе и ревматических заболеваниях

Авторы	Характеристика РПКИ	Число пациентов	Дозы, режим введения СЕК	«Первичная конечная точка»	Соответствие «первичной конечной точке»	Результаты
Псориаз						
K.A. Papp и соавт. [131]	II фаза	125	25 мг, 75 мг, 150 мг, ПЛ П/к 1 раз в 4 нед	PASI75 через 12 нед	Да	150 мг (82%; p<0,001), 75 мг (57%; p<0,002), ПЛ (9%)
R.G. Langley и соавт. [132]	III (ERASURE)	738	150 мг, 300 мг, ПЛ После в/в насыщающей дозы п/к 1 раз в 4 нед	PASI75 через 12 нед	Да	300 мг (81,6%), 150 мг (71,6%), ПЛ (4,5%), p<0,001
R.G. Langley и соавт. [132]	III (FIXTURE)	1306	150 мг, 300 мг, ПЛ, ЭТЦ	PASI75 через 12 нед	Да	300 мг (77,1%), 150 мг (67,0%), ЭТЦ (44,0%), ПЛ (4,9%), p<0,001
A. Blauvert и соавт. [133]	III (FEATURE)	177	150 мг, 300 мг, ПЛ, П/к 1 раз в месяц	PASI75 через 12 нед	Да	300 мг (75,9%), 150 мг (69,5%), ПЛ (0%), p<0,0001
Псориатический артрит						
P.J. Mease и соавт. [136]	III (FUTURE 1)	606	150 мг, 75 мг, ПЛ После в/в насыщающей дозы п/к 1 раз в 4 нед	ACR20 через 24 нед	Да	150 мг (50%), 75 мг (50,5%), ПЛ (17,3%), p<0,001
I.B. McInnes и соавт. [135]	III (FUTUTE 2)	397	75 мг, 150 мг, 300 мг, ПЛ После в/в насыщающей дозы п/к 1 раз в 4 нед	ACR20 через 24 нед	Да	300 мг (54%; p<0,001), 150 мг (51%; p<0,0001), 75 мг (29%; p=0,39), ПЛ (15%)
ClinicalTrial.gov	III (FUTURE 4)		СЕК (150 мг, п/к) в пред-наполненных шприцах с насыщающей дозой и без нее; оценка эффективности, безопасности и переносимости у пациентов с активным ПсА в течение 2 лет.			
ClinicalTrial.gov	III (FUTURE 5)		СЕК (150 мг и 300 мк, п/к) в пред-наполненных шприцах с насыщающей дозой и без нее; оценка эффективности (включая замедление рентгенологического прогрессирования), безопасности и переносимости у пациентов с активным ПсА в течение 2 лет.			
Анкилозирующий спондилит						
D. Baeten и соавт. [143]	II	30	10 мг/кг, в/в 2 раза через 3 нед	ASA20 через 16 нед	Да	10 мг/кг (59%) ПЛ (24%)
D. Baeten и соавт. [144]	III (MEASURE 1)	371	10 мг/кг в/в, затем 75 мг или 150 мг п/к, в/в через 2 нед, п/к через 4 нед	ASA20 через 16 нед	Да	10 мг/кг в/в → 75 мг п/к (59,7%) и 10 мг/кг в/в → 150 мг п/к (60,8%), ПЛ (28,7%), p<0,01
D. Baeten и соавт. [145]	III (MEASURE 2)	219	75 мг, 150 мг, ПЛ	ASA20 через 16 нед	Да	150 мг (61,1%; p<0,0001), 75 мг (41,1%; н.д.), ПЛ (28,4%)
ClinTrial.gov	III (MEASURE 3)	Длительное поддержание эффективности СЕК (3 года) у пациентов, «отвечивших» на терапию через 16 нед				
ClinTrial.gov	III (ASTRUM)	Оценка клинической эффективности и возможности снижения дозы НПВП (НПВП-сберегающий эффект)				
Ревматоидный артрит						
M.C. Genovese и соавт. [151, 152]	II	237	25 мг, 75 мг, 150 мг, 300 мг, ПЛ, п/к 2 раза в месяц	ACR20 через 16 нед	Нет	25–300 мг (36,9–53,7%), ПЛ (34%)
W. Tlustochowicz и соавт. [153]	II	221	10 мг/кг, в/в, затем 150 мг п/к, каждые 4 нед	ACR20 через 12 нед	Нет	СЕК – 49,2%, ПЛ – 40,9%

Примечание. ERASURE – Efficacy of Response and safety of Two fixed secukinumab Regimens in psoriasis; FIXTURE – Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs Etanercept using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis; ПЛ – плацебо, ЭТЦ – этанерцепт.

PASI75, PASI90, DAS28-СРБ и ACR50, но только при использовании СЕК в дозах 150 и 300 мг. При этом эффективность лечения была выше при использовании СЕК у пациентов, не получавших ранее ингибиторы ФНО α . Вторичный (post-hoc) анализ результатов исследования FUTURE 2 показал, что через 24 нед у пациентов с ПсА, не получавших ранее лечение ингибиторами ФНО α ($n=258$), эффект терапии ACR20 отмечен в 58,2% (СЕК 300 мг; $p<0,001$), в 63,5% (СЕК 150 мг; $p<0,001$), в 45,5% случаев (СЕК 75 мг; $p<0,001$) и только у 14,3% пациентов в группе ПЛ [138]. У пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α ($n=139$), эффективность СЕК была ниже – у 45,5% ($p<0,001$), 29,7% ($p<0,001$) и 14,3% пациентов соответственно. Через 52 нед (фаза пост-рандомизации) у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α , эффект ACR20 имел место у 68,7; 79,4 и 58,5% пациентов, получавших СЕК в дозах 300; 150 и 75 мг соответственно, в то время как среди пациентов, резистентных к ингибито-

рам ФНО α , эффект терапии был достигнут в 54,5; 37,8 и 35,3% случаев соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что СЕК в дозе 150 мг наиболее показан пациентам, не получавшим ранее ингибиторы ФНО α , в то время как при резистентности к ингибиторам ФНО α более целесообразно назначать высокие (300 мг) дозы СЕК.

Представляют интерес данные сравнительной эффективности СЕК (исследования FUTURE 1 и FUTURE 2) и человеческих мАТ к ФНО α адалимумаба (АДА; исследование ADEPT) [140]. Предварительные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности АДА в отношении поражения как суставов, так и кожи (по сравнению с ПЛ). Так, эффект ACR20/50/70 отмечен у 43,2/30,5/23,9% пациентов, леченных АДА (40 мг 1 раз в 2 нед) и у 33,7/27,5/17,9% пациентов, получавших СЕК 150 мг; в отношении PASI75 и PASI90 соответствующие показатели составили 59,2 и 42,4% (АДА) и 46,1 и 35,7%

(CEK 150 мг). Сходные данные получены при анализе эффективности CEK в дозе 300 мг. Значение NNT (number needed to treat) в отношении числа ответивших на терапию по ACR20 составило для АДА 2,3, а для CEK — 3,0 (150 мг) и 2,7 (300 мг). В отношении PASI75 соответствующие значения NNT составляли 1,7; 2,2 и 1,9. Данные другого метаанализа не выявили достоверных различий в отношении значений показателя NNT (ACR20) при сравнении АДА, голимумаба (ГЛМ), инфликсимаба (ИНФ), цертолизумаба пэггола (ЦЗП) и CEK (150 и 300 мг), который во всех случаях был меньше 3 [141]. ЦЗП, ЭТЦ и особенно устекинумаб (УСТ) были менее эффективны: NNT колебался от 3,2 до 6,3. В отношении PASI75 эти показатели для CEK (150 и 300 мг) не отличались от таковых при приеме АДА, ИНФ и ГЛМ: NNT <2 во всех случаях. Не отмечено различий в эффективности CEK и УСТ у пациентов с ПсА, резистентных к ингибиторам ФНО α . Наконец, согласно результатам метаанализа, проведенного I.B. McInnes и соавт. [142], в отношении эффективности ACR20/50/70 CEK превосходит УСТ и апремиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4) и не уступает ингибиторам ФНО α , а в отношении PASI50/75/90 — CEK (300 мг) достоверно эффективнее АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ (50 мг) и апремиласта.

Анкилозирующий спондилит

По данным РПКИ фазы II, в которое было включено 30 пациентов с умеренно тяжелым/тяжелым АС, лечение CEK (три в/в инфузии) через 6 нед приводит к улучшению индекса ASAS20 у 59,2% пациентов (по сравнению с 24,5% в группе ПЛ). В процессе динамического наблюдения (94 нед) оказалось, что лечение CEK (3 мг/кг каждые 4 нед) ассоциируется с регрессией воспалительных изменений в позвоночнике по данным MPT [143].

Материалы РПКИ фазы III MEASURE 1 (n=371) и MEASURE 2 (n=219) свидетельствуют о быстром и существенном улучшении симптомов АС на фоне лечения CEK [144]. В исследовании MEASURE 1 пациенты получали CEK в дозе 10 мг/кг в/в на 1-й неделе, через 2 и 4 нед, а затем по 150 или 75 мг каждый месяц. В исследовании MEASURE 2 CEK применяли в виде п/к инъекций (150 или 75 мг) в 1, 2, 3-ю недели, а затем (начиная с 4-й недели) — каждые 4 нед. В исследовании MEASURE 1 пациенты в группе ПЛ, не достигшие ASAS20 к сроку 16 нед, были переведены в группу лечения CEK на 16-й неделе, а пациенты в группе ПЛ, достигшие ASAS20 к сроку 16 нед, были переведены в группу лечения CEK не ранее 24-й недели. В исследовании MEASURE 2 все пациенты в группе ПЛ были переведены в группу лечения CEK через 16 нед независимо от наличия или отсутствия эффекта терапии. В обоих исследованиях пациентов из группы ПЛ при переводе на терапию CEK повторно рандомизировали в группы (1:1), получавшие CEK 150 или 75 мг п/к каждые 4 нед. В обоих исследованиях допускались прием базисных противовоспалительных препаратов и предшествующая терапия ингибиторами ФНО α , однако подавляющее большинство пациентов не имели в анамнезе опыта приема последних.

По данным исследования MEASURE 1, через 16 нед эффект ASAS20 отмечен у 61% пациентов (CEK 150 мг), у 41% пациентов (CEK 75 мг) и у 28% пациентов в группе ПЛ ($p<0,001$ при сравнении CEK 150 мг и ПЛ и $p=0,10$ при сравнении CEK 75 мг и ПЛ). Анализ отдаленных ре-

зультатов (через 16 или 24 нед, до 102-й недели), когда все пациенты получали CEK (150 или 75 мг), показал сохранение эффективности терапии. Эффект ACR20 отмечен у 79,3% пациентов, получавших CEK 150 мг, и у 72,1% пациентов — CEK 75 мг, а ACR40 — у 64,4 и 53,5% соответственно. Частичная ремиссия (критерии ASAS) имела место у 32,2 и 23,3% пациентов соответственно [145].

Анализ отдаленных (52 нед) результатов исследования MEASURE 2 свидетельствует об эффективности длительной терапии CEK в дозе 150 мг в отношении всех «первичных» и «вторичных» конечных точек, используемых для оценки эффективности терапии АС [146]. Так, например, если через 16 нед эффект ACR20 имел место у 61,1% пациентов, то через 52 нед — у 62,5%, а ACR40 — у 36,1 и 48,6% пациентов соответственно. Частичная ремиссия по критериям ASAS развилась через 16 нед у 13,9% пациентов (в группе ПЛ — у 4,1%), а через 52 нед — у 22,2% пациентов.

При более детальном анализе исследований MEASURE 1 [146] и MEASURE 2 в зависимости от предшествующей терапии оказалось, что CEK эффективно контролирует активность АС как у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α , так и у резистентных к терапии ингибиторами ФНО α [147, 148]. Так, в группе не получавших ингибиторы ФНО α доля больных, достигших эффекта ASAS20, составила 68,2%, в то время как в группе ПЛ — 31,1% ($p<0,001$), а в группе пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α , — 50 и 24,1% соответственно ($p<0,05$). Сходные данные получены при суммарном анализе материалов исследований MEASURE 1 и MEASURE 2 [147].

По данным пилотного исследования, лечение CEK в течение 94 нед приводит к уменьшению отека костного мозга по данным MPT у 87% пациентов с АС (n=10) [149]. Напомним, что подавление выявляемого при MPT воспаления имеет критическое значение для замедления рентгенологического прогрессирования заболевания. При анализе результатов исследования MEASURE 1 было показано, что на фоне лечения CEK (в течение 104 нед) у 80% пациентов не наблюдается рентгенологического прогрессирования поражения позвоночника (индекс mSASSS ≤ 0) по сравнению с исходным уровнем, а «новые» синдесмофиты обнаружены только у 5% пациентов, у которых они отсутствовали до начала лечения CEK. В этом исследовании подтверждены ранее полученные данные о том, что мужской пол (динамика среднего значения mSASSS — $0,38\pm 2,79$ у мужчин и $0,08\pm 1,58$ у женщин), увеличение концентрации СРБ ($0,47\pm 2,66$ у мужчин и $0,02\pm 2,27$ у женщин) и исходное наличие синдесмофитов ($0,47\pm 3,20$ и $0,02\pm 0,26$) являются факторами риска прогрессирования поражения позвоночника [150].

Ревматоидный артрит

В первое исследование CEK при РА было включено 52 пациента с высокой активностью, сохраняющейся несмотря на лечение МТ [129]. Пациенты были рандомизированы на несколько групп: ПЛ и две в/в инфузии CEK 10 мг/кг с промежутком 3 нед. Продолжительность наблюдения составила 16 нед. Согласно предварительному расчету, достоверные различия в эффективности между CEK и ПЛ (ACR20) достигались при значении

$p < 0,20$. Через 6 нед эффект терапии ACR20 был достигнут у 27% больных в группе ПЛ и у 46% в группе СЕК ($p = 0,12$). Положительный эффект СЕК развивался быстро. Через 4 нед эффект ACR20 имел место у 50% пациентов, получавших СЕК, и у 31% из группы ПЛ ($p = 0,013$) и сохранялся в течение 16 нед (54% vs 31%; $p = 0,08$). Сходные данные получены в отношении динамики индекса DAS28 ($p = 0,16$) и уровня СРБ ($p = 0,001$). При анализе ROC-кривой СЕК был эффективнее ПЛ по ACR20 ($p = 0,01$), индексу DAS28 ($p = 0,03$) и динамике уровня СРБ ($p = 0,002$). Общая частота нежелательных реакций (НР) была сходной (81% на фоне СЕК и 65% на фоне ПЛ). Тяжелых НР не отмечено. Затем было проведено многоцентровое РПКИ (фаза II), в которое вошли 273 пациента с РА, активным несмотря на прием стабильной дозы МТ (7,5–25,0 мг/нед) [151]. Пациенты были рандомизированы на несколько групп: ПЛ, СЕК 25, 75, 150 и 300 мг каждые 4 нед. Допускалось лечение глюкокортикоидами (доза < 10 мг/сут). «Первичной конечной точкой» был эффект ACR20 через 16 нед на фоне препарата по сравнению с ПЛ. Хотя эффективность терапии в сравниваемых группах статистически не различалась, большее число пациентов, получавших высокую дозу СЕК, достигли «первичной конечной точки», по сравнению с пациентами, получавшими ПЛ. Эффект ACR20 имел место у 34; 47; 47 и 54% получавших СЕК в дозе 25; 75; 150 и 300 мг соответственно, а в группе ПЛ — у 36% пациентов. В то же время по динамике индекса DAS28-СРБ лечение СЕК (25; 150 и 300 мг) было достоверно эффективнее ПЛ, причем эти различия были заметны начиная со 2-й недели терапии. Через 16 нед концентрация СРБ была достоверно ниже на фоне лечения СЕК, чем в группе ПЛ. Примечательно, что у пациентов, получавших СЕК в дозах 150 и 300 мг, эффективность терапии ассоциировалась с более высоким базальным уровнем СРБ (> 10 мг/л). У пациентов, у которых был отмечен эффект терапии СЕК, наблюдалась достоверная положительная динамика показателей качества жизни (индексы HRQOL, SF-36 и FACIT-FATIGUE). НР отмечены у 47–61% пациентов, получавших СЕК, и у 58% пациентов в группе ПЛ. Инфекционные осложнения включали главным образом острые респираторные заболевания, их частота не зависела от дозы СЕК и не отличалась от таковой в группе ПЛ (18–29 и 16%). Прерывание лечения из-за НР имело место у 2% пациентов на фоне ПЛ и СЕК в различных дозах.

В открытой фазе этого исследования пациенты, не «отвечившие» на лечение СЕК в дозах 25 и 75 мг, продолжили лечение препаратом в дозе 150 мг, пациенты, не «отвечившие» на 150 мг — 300 мг, а получавшие 300 мг — продолжили лечение СЕК в той же дозе [152]. Пациентам группы ПЛ был назначен СЕК в дозе 150 мг. Длительность лечения составила 52 нед. Наиболее выраженный эффект на протяжении всего периода исследования имел место у пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг. Через 24 нед эффект ACR50 отмечен у 50% пациентов, а через 52 нед — у 55%, что ассоциировалось с положительной динамикой индекса HAQ: $-0,6$ и $-0,8$ соответственно. Частота развития ремиссии по критериям EULAR составила в группе пациентов, получавших СЕК в дозе 150 мг, — 12% через 16 нед, 30% — через 24 нед и 40% — через 52 нед. У пациентов, изначально не ответивших на лечение, эскалация дозы препарата не приводила к значимому клиническому

эффекту. В другом исследовании фазы II оценивалась эффективность СЕК в группе, состоящей из 221 пациента с РА, резистентного к терапии МТ [153]. Пациенты были рандомизированы на три группы (2:2:1), из которых группа 1 ($n = 88$) получала в/в «насыщающую» дозу СЕК (10 мг/кг) при включении в исследование, через 2 и 4 нед, а затем 150 мг п/к каждые 4 нед; группа 2 ($n = 89$) — «насыщающую» дозу 150 мг/нед в течение 5 нед, а затем 150 мг 1 раз в 4 нед; пациенты, включенные в группу ПЛ ($n = 44$), начинали терапию СЕК через 16 нед по 150 мг 1 раз в 4 нед. В сравниваемых группах не отмечено достоверных различий в эффективности терапии по ACR20. В то же время при объединении пациентов, получавших СЕК, в одну группу отмечена достоверно более высокая эффективность терапии на фоне СЕК, по сравнению с ПЛ ($p < 0,05$), причем эти различия были заметны через 1, 2, 3, 4 и 16 нед. Эффективность ACR50 и ACR70 была низкой, но в целом выше на фоне СЕК, чем ПЛ: ACR50 — 19,2 и 9,1% и ACR70 — 7,9 и 2,3% в группах СЕК и ПЛ соответственно. Снижение активности по индексам DAS28-СОЭ и DAS28-СРБ было выражено в большей степени ($p < 0,05$) на фоне СЕК, чем ПЛ. Следует обратить внимание на отсутствие достоверных различий в эффективности СЕК в зависимости от схемы лечения, а именно в/в или п/к введения насыщающей дозы СЕК 150 мг. Эффективность СЕК по другим «вторичным конечным точкам» (оценка выраженности боли и общего состояния врачом и больным, HAQ), а также динамики уровня СРБ тоже была выше, чем в группе ПЛ ($p < 0,05$).

В недавнем исследовании фазы II оценивалась связь между клинической эффективностью СЕК (10 мг/кг в/в каждые 2 нед) и носительством HLA-DRB1-аллели [154]. Это исследование представляет большой интерес, поскольку имеются данные о функциональной роли HLA-DRB1*SE (характерный иммуногенетический маркер РА), определяющего поляризацию иммунного ответа при РА по Th17-типу [155]. В этом исследовании продемонстрирована более высокая эффективность СЕК по сравнению с ПЛ по ACR20 (87,1 и 25,0% соответственно) и положительная динамика индекса DAS28 через 28 нед. Однако связи между эффективностью СЕК и носительством HLA-DRB1*04 не отмечено. В то же время, по мнению авторов, нельзя исключить роль носительства HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*posSE и серопозитивности по РФ как возможных предикторов эффективности СЕК при РА. При более детальном анализе полученных результатов оказалось, что у носителей этих аллелей полностью отсутствовал эффект ПЛ (главным образом, популяция российских пациентов), в то время как у больных, не имеющих этих аллелей, отмечалась положительная динамика активности заболевания в группе как СЕК, так и ПЛ. Примечательно, что, по данным экспериментальных исследований, основанных на пересадке синовиальной ткани пациентов с РА мышам SCID, оказалось, что СЕК эффективен только при высоком содержании в синовиальной ткани CD3+ Т-клеток [156].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности подкожных инъекций СЕК при РА, что послужило основанием для планирования исследований фазы III. РПКИ REASSURE 1 направлено на оценку эффективности СЕК 75 и 150 мг по сравнению с ПЛ у пациентов с активным РА, получающих стабиль-

ную по дозировке терапию МТ (7,5–25 мг/нед), резистентных к лечению ингибиторами ФНО (NCT01377012). Продолжительность РПКИ составит 2 года, в исследование планируется включить 630 пациентов. «Первичной конечной точкой» будет эффективность терапии (ACR20) через 24 нед, а «вторичными конечными точками» — динамика HAQ, прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического исследования и частота полного терапевтического ответа (ACR70 в течение 6 мес). Сходные задачи (и план исследования) поставлены в РПКИ NURTURE 1 (NCT01350804). В этом исследовании в группу сравнения будут включены пациенты, получавшие блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт. Длительность исследования составит 1 год, число пациентов — 548. Пациенты, завершившие это исследование, будут переведены в открытую фазу (4 года), целью которой будет оценка длительной эффективности и безопасности СЕК в дозах 75 и 150 мг (NCT01640938).

Болезнь Бехчета

Представленные выше данные, свидетельствующие о преобладании Th1/Th17-типов иммунного ответа при ББ, послужили основанием для проведения 24-недельного РПКИ фазы III (NCT00995709), в которое вошли 118 пациентов, получавших терапию СЕК или ПЛ. Основными клиническими проявлениями ББ у пациентов были задний увеит и панувеит. Однако в этом исследовании эффективность терапии СЕК не была доказана. Другие исследования СЕК при ББ были досрочно прекращены. Интересно, что лечение ИНФ, эффективность которого при ББ строго доказана, приводило к выраженному снижению содержания ИЛ17 (и других «провоспалительных» цитокинов — ИФН γ , ИЛ2, ФНО α и ИЛ6) в глазной жидкости, а также синтеза ИЛ17 активированными CD4 $^{+}$ Т-клетками и экспрессии ROR γ в Th17-клетках [157].

Болезнь Крона

Несмотря на серьезные теоретические обоснования фундаментальной роли оси ИЛ23/ИЛ17 в иммунопатогенезе болезни Крона [158, 159], РПКИ фазы II было преждевременно прекращено из-за отсутствия значимого эффекта и нарастания частоты инфекционных осложнений, в первую очередь грибковых [160, 161]. Эти данные имеют не только клиническое, но и очень большое теоретическое значение, поскольку привлекают внимание к фундаментальной роли Th17-цитокинов, и особенно ИЛ22, в защите организма от патогенных инфекций и, в целом, в поддержании иммунного гомеостаза [162].

Проблемы безопасности

Профиль безопасности СЕК тщательно анализировался в очень большом числе исследований фазы II/III [163, 164]. P.J. Mease и соавт. [164] суммировали данные пяти РПКИ фазы III, в которые вошли пациенты с псориазом (ERASURE, FIXTURE, SCULPTURE, FEATURE и JUNCTURE), а также двух РПКИ фазы III, включавших пациентов с ПсА (FUTURE 1 и FUTURE 2). Средняя продолжительность лечения СЕК составила 299,8 дня, а ПЛ — 105,7 дня. Всего было проанализировано 3928 пациентов, получивших не меньше одной инфузии СЕК (3225 пациен-

то-лет). В группе пациентов, получавших СЕК, зарегистрировано 4 смертельных исхода: геморрагический инсульт (n=1), кардиогенный шок (n=1), алкогольная интоксикация (n=1), суицид (n=1).

В большинстве случаев НР были слабо или умеренно выраженными. В целом частота инфекционных осложнений на фоне лечения СЕК была выше, чем в группах ПЛ. При этом наиболее часто отмечено развитие инфекции верхних дыхательных путей. Чаще, чем в контрольной группе, отмечены случаи умеренного кандидоза, который купировался с помощью антикандиозной терапии или проходил спонтанно. Важно, что выраженность и тяжесть кандидозной инфекции на фоне лечения СЕК были кардинально ниже, чем у пациентов с генетическими дефектами ИЛ17. Отмечено развитие нейтропении (II–III градаций), однако связь между числом нейтрофилов и риском развития инфекций отсутствовала. Частота развития ВЗК, тяжелых кардиоваскулярных осложнений и злокачественных новообразований была очень низкая и не отличалась от группы контроля. Важно, что лечение СЕК не ассоциируется с риском развития туберкулезной инфекции — характерного осложнения, возникающего на фоне лечения ингибиторами ФНО α .

Перспективы

Блокирующие ИЛ17А МАТ, первым и пока единственным официально зарегистрированным прототипом которых является СЕК, высокоэффективны по крайней мере при трех тяжелых ИВЗ человека — псориазе, ПсА и АС. Внедрение СЕК, а в недалеком будущем и других ГИБП, блокирующих эффекты ИЛ17, относится к числу крупных достижений фармакологии и клинической медицины начала XXI в. Рассматривая перспективы дальнейших исследований в этом направлении, следует в первую очередь акцентировать внимание на общих проблемах «таксономии» иммунопатогенетических механизмов ИВЗ, с точки зрения преобладающих типов иммунного ответа, характеризующихся специфическим профилем синтеза цитокинов на разных (ранней, развернутой или поздней) стадиях заболевания [165, 166]. Следует подчеркнуть, что ИЛ17 обладает множественными перекрещивающимися с другими «провоспалительными» цитокинами патологическими воздействиями на разные клеточные популяции [18, 70]. На первый взгляд выглядит парадоксальным, но, хотя цитокины семейства ИЛ17 обладают широким (в определенной степени уникальным) спектром «провоспалительных» и деструктивных эффектов, при РА МАТ к ИЛ17А менее эффективны, чем ингибиторы других «провоспалительных» цитокинов (ФНО α , ИЛ6). В то же время при псориазе, ПсА и АС МАТ к ИЛ17А не только не уступают ингибиторам ФНО α , но даже превосходят их, а МАТ к ИЛ6 (клазакизумаб) или его рецепторам (тоцилизумаб) малоэффективны или действуют только в отношении мышечно-скелетных проявлений при ПсА [167]. Это существенно сужает возможности их применения в клинической практике. Причины этого парадокса до конца не ясны. Предполагается, что это может быть связано с существованием определенных ИЛ17-зависимых субтипов РА [92], различной ролью цитокинов семейства ИЛ17 на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя) [71] и/или существованием реципрокных «обратных связей» между эффектами ИЛ17А и других «провоспалительных» цитокинов, в пер-

вую очередь ФНО α . Действительно, имеются многочисленные данные о том, что ИЛ17А проявляет выраженный синергизм в отношении «провоспалительной» и деструктивной активности с ФНО α [168, 169]. Не удивительно, что «двойная» блокада ИЛ17 и ФНО α с помощью соответствующих антител к этим цитокинам более эффективно подавляет воспаление и деструкцию суставов при коллагеновом артрите у мышей, чем монотерапия каждым из них [170]. Имеются данные о том, что у некоторых больных РА увеличение числа Th17-клеток и концентрации ИЛ17 в сыворотке крови ассоциируется с резистентностью к терапии ингибиторами ФНО α [88, 89], а на фоне лечения этими препаратами наблюдается парадоксальное нарастание числа Th17-клеток и синтеза p40 (субъединица ИЛ12 и ИЛ23) [89, 171, 172]. Создается впечатление, что ингибирование ФНО α не всегда контролирует и даже может способствовать активации Th17-типа иммунного ответа [173].

Все это вместе взятое создает предпосылки для разработки новых подходов к лечению ИВЗ, связанных с «двойной ингибацией» ИЛ17 и ФНО α с использованием инновационных биотехнологических методов, основанных на «конструировании» так называемых биспецифических антител [174]. Предварительные данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что биспецифические антитела, связывающие ИЛ17 и ФНО α , более сильно ингибируют синтез «провоспалительных» цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, Г-КСФ) и ММП в культуре синовиальных фибробластов, стимулированных ФНО α и ИЛ17, чем мАТ к ФНО α и ИЛ17 по отдельности [175]. В экспериментах на модели артрита у ФНО-трансгенных мышей установлено, что эти антитела эффективно подавляют воспаление и деструкцию суставов. В настоящее время в процессе разработки и клинической апробации находятся несколько биспецифических антител к ИЛ17/ФНО α , в том числе АВТ-122, включающие двойной вариативный домен иммуноглобулина, один из Fab-фрагментов которого направлен против ФНО α , а другой — ИЛ17, и COVA322 — рекомбинантная молекула, состоящая из полностью человеческих антител к ФНО α и фуномера (небольшой, с молекулярной массой 7 кДа, глобулярный белок), связывающий с высокой аффинностью ИЛ17А [176].

Особый интерес представляют разработки российских ученых. В ЗАО «БИОКАД» были созданы биспецифические мАТ к ФНО α и к ИЛ17 — BCD-121. Доклиническое изучение российского «биспецифика» BCD-121 демонстрирует противовоспалительную активность препарата в тестах *in vitro* и *in vivo*, причем специфическая активность BCD-121 в отношении мишеней ФНО α и ИЛ17 в 2–3 раза выше, чем у мАТ к ФНО α (АДА) и мАТ к ИЛ17. Планируется дальнейшее изучение препарата в ходе клинических исследований.

Таким образом, ингибция ИЛ17 с использованием СЕК — прорыв в лечении псориаза и, вероятно, наиболее тяжелых субтипов ПсА и АС. Уже сейчас доказаны важнейшие клинические достоинства терапии СЕК — преодоление резистентности к ингибиторам ФНО α . Большие успехи достигнуты и в расшифровке механизмов дисрегуляции Th17-типа иммунного ответа. Это создает предпосылки для совершенствования терапии ИВЗ человека, патогенетически связанных с активацией оси ИЛ23/ИЛ17, спектр которых неуклонно расширяется. Однако остается много нерешенных проблем, обусловленных в первую очередь гетерогенностью механизмов иммунопатогенеза ИВЗ в рамках эндотипов (субтипы заболевания, связанные с различными иммунопатологическими механизмами) этих болезней [166], что затрудняет персонализацию терапии как в дебюте, так и в процессе их прогрессирования. Можно надеяться, что по мере накопления клинического опыта фармакотерапии ИВЗ с использованием ГИБП с различными механизмами действия будут не только улучшены результаты лечения «тяжелых» пациентов, страдающих ИВЗ, но и получены новые факты, позволяющие расширить представления о фундаментальных механизмах патогенеза этих заболеваний.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol*. 1989;7:145-73. doi: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045
2. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98. doi: 10.1056/NEJMra0707449
3. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-76. doi: 10.1038/nrd3794
4. Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol*. 1993;150:5445-56.
5. Painter YZ, Fanslow SL, Ulrich WC, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol*. 1995;155:5483-6.
6. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129:311-21. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03240
7. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol*. 2011;23:613-9. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.006
8. Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2007;204:161-70. doi: 10.1084/jem.20061738
9. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol*. 1999;162:1246-51.
10. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003;421:744-8. doi: 10.1038/nature01355
11. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21:719-29. doi: 10.1038/nm.3895
12. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Ann Rev Immunol*. 2009;27:485-517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710

13. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13:668-77. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
14. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13:21-38. doi: 10.1038/nrd4176
15. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:479-89. doi: 10.1038/nri2800
16. Isalovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun*. 2015;60:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.006
17. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Molec Med*. 2016;22:230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
18. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014;44:339-47. doi: 10.1002/eji.201344184
19. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Ann Rev Med*. 2016;67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-021944
20. Boehncke W-H, Schon MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983-94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7
21. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev*. 2017 Jan;16(1):10-15. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.015
22. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol*. 2009;129:79-88. doi: 10.1038/jid.2008.194
23. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Ann Rev Immunol*. 2014;32:227-55. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225
24. Marinoni B, Celebelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenesis and therapeutic implications. *Autoimmun Highlights*. 2014;5:9-19. doi: 10.1007/s13317-013-0057-4
25. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med*. 2015;212:2203-12. doi: 10.1084/jem.20151093
26. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014;5:5621. doi: 10.1038/ncomms6621
27. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1339-50. doi: 10.1038/jid.2009.59
28. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *New Engl J Med*. 2016;374:2563-74. doi: 10.1056/NEJMral406182
29. Smith JA, Colbert RA. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheum*. 2014;66:231-41. doi: 10.1002/art.38291
30. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol*. 2014;57:28-37. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.016
31. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:496-502. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.050
32. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов — молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):299-307 [Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: molecular mechanisms. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299-307 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307
33. Lories RJ, Baeten DL. Differences in pathophysiology between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:S10-4.
34. Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42:123-7. doi: 10.1038/ng.513
35. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis—insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:81-91. doi: 10.1038/nrrheum.2015.133
36. Farh KK, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature*. 2015;518:337-43. doi: 10.1038/nature13835
37. Glatigny S, Fert I, Blaton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2012;64:110-20. doi: 10.1002/art.33321
38. Abe Y, Ohtsuiji M, Ohtsuiji N, et al. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN-gamma and IL-17 production in (BXSb x NZB) F(1) male mice: a new mouse model. *Mod Rheumatol*. 2009;19:316-22.
39. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18:1069-76. doi: 10.1038/nm.2817
40. Zhang L, Li YG, Li YH, et al. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7:e31000. doi: 10.1371/journal.pone.0031000
41. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:304-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.11.005
42. 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
43. 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;8:17362-76.
44. Wang X, Lin Z, Wei Q, et al. Expression of IL-23 and IL-17 and effect of IL-23 on IL-17 production in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2009;29:1343-7. doi: 10.1007/s00296-009-0883-x
45. Coffre M, Roumier M, Rybczynska M, et al. Combinatorial control of TH17 and TH1 cell function by genetic variation at genes associated with the IL-23 signaling pathway in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1510-21. doi: 10.1002/art.37936
46. Singh R, Aggarwal A, Misra R. TH1/TH17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2007;34:2285-90.
47. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, et al. Increased numbers of circulating polyfunctional TH17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2307-17. doi: 10.1002/art.23655
48. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood TH17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1647-56. doi: 10.1002/art.24568
49. Shao LL, Zhang L, Hou Y, et al. Increased frequencies of TH22 cells as well as TH17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2012;7:e31000. doi: 10.1371/journal.pone.0051339
50. Bowness P, Ridley A, Shaw J, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011;186:2672-80. doi: 10.4049/jimmunol.1002653
51. Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, et al. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:728-35. doi: 10.1093/rheumatology/keu382
52. Gracey E, Yao Y, Green B, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:679-89. doi: 10.1002/art.39464

53. Van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1221-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202431
54. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R95. doi: 10.1186/ar3370
55. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofit I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:99-109. doi: 10.1002/art.33396
56. Leijten EF, van Kempen TS, Boes M, et al. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2015;67:2673-8. doi: 10.1002/art.39261
57. Ciccio F, Guggino G, Rizzo A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1739-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206323
58. Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol.* 2015;159:134-42. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.001
59. Costello ME, Elewaut D, Kenna TJ, Brown MA. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:214. doi: 10.1186/ar4228
60. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):199-205 [Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):199-205 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-199-205
61. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, et al. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2633-43. doi: 10.1002/art.24763
62. Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human beta2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PloS One.* 2014;9:e105684. doi: 10.1371/journal.pone.0105684
63. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 2009;139:485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033
64. Yang Y, Torchinsky MB, Gobert M, et al. Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens. *Nature.* 2014;510:152-6. doi: 10.1038/nature13279
65. Zielinski CE, Mele F, Aschenbrenner D, et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN-gamma or IL-10 and are regulated by IL-1beta. *Nature.* 2012;484:514-8. doi: 10.1038/nature10957
66. Ciccio F, Bombardieri M, Principato A, et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:955-65. doi: 10.1002/art.24389
67. Wright PB, McEntegart A, McCarey D, et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:120-32. doi: 10.1093/rheumatology/kev245
68. Takahashi N, Vanlaere I, de Rycke R, et al. IL-17 produced by Paneth cells drives TNF-induced shock. *J Exp Med.* 2008;205:1755-61. doi: 10.1084/jem.20080588
69. Sherlock JP, Buckley CD, Cua DJ. The critical role of interleukin-23 in spondyloarthropathy. *Mol Immunol.* 2014;57:38-43. doi: 10.1016/j.molimm.2013.06.010
70. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis Rheum.* 2016;68:312-22. doi: 10.1002/art.39458
71. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
72. 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
73. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol.* 2003;171:6173-7. doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6173
74. Bush K, Farmer K, Walker J, Kirkham B. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* 2002;46:802-5. doi: 10.1002/art.10173
75. Chao C, Chen S, Adamopoulos I, et al. Anti-IL-17A therapy protects against bone erosion in experimental models of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2011;44:243-52. doi: 10.3109/08916934.2010.517815
76. Koenders M, Lubberts E, Oppers-Walgreen B, et al. Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. *Am J Pathol.* 2005;167:141-9. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62961-6
77. Ishiguro A, Akiyama T, Adachi H, et al. Therapeutic potential of anti-interleukin-17A aptamer: suppression of interleukin-17A signaling and attenuation of autoimmunity in two mouse models. *Arthritis Rheum.* 2011;63:455-66. doi: 10.1002/art.30108
78. Metawi S, Abbas D, Kamal M, Ibrahim M. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1201-7. doi: 10.1007/s10067-011-1737-y
79. Moran E, Mullan R, McCormick J, et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor- α , Oncostatin M and response to biological therapies. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R113. doi: 10.1186/ar2772
80. Suurmond J, Dorjee A, Boon M, et al. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R150. doi: 10.1186/ar3466
81. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporine A-sensitive mechanism. *J Immunol.* 2000;164:2832-8. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2832
82. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R784-95. doi: 10.1186/ar1733
83. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:383-91. doi: 10.1002/art.27186
84. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, et al. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genetics.* 2010;42:515-9. doi: 10.1038/ng.583
85. Annunziato F, Santarlasci V, Maggi L, et al. Reasons for rarity of Th17 cells in inflammatory sites of human disorders. *Semin Immunol.* 2013;25:299-304. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.011
86. Kotake S, Nanke Y, Yago T, et al. Elevated ratio of Th17 cell-derived Th1 cells (CD161(+)Th1 Cells) to CD161(+)Th17 cells in peripheral blood of early-onset rheumatoid arthritis patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4186027. doi: 10.1155/2016/4186027

87. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53:421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis — 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
88. Chen D, Chen Y, Chen H, et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther*. 2012;13:R126. doi: 10.1186/ar3431
89. Alzabin S, Abraham S, Taher T, et al. Incomplete responses of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1741-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201024
90. Ambarus C, Yermenko N, Tak PP, Baeten D. Pathogenesis of spondyloarthritis: autoimmune or autoinflammatory? *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:351-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283534df4
91. Belasco J, Louie JS, Gulati N, et al. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:934-44. doi: 10.1002/art.38995
92. Van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for non-response to anti-IL-17 therapy. *Arthritis Res Ther*. 2014 Aug 22;16:426. doi: 10.1186/s13075-014-0426-z
93. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behcet's disease — a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32:178-88. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.011
94. Hamzaoui K, Bouali E, Ghorbel I, et al. Expression of Th-17 and ROR γ t mRNA in Behcet's Disease. *Med Sci Monit*. 2011;17:227-34. doi: 10.12659/MSM.881720
95. Takeuchi M, Usui Y, Okunuki Y, et al. Immune responses to interphotoreceptor retinoid-binding protein and S-antigen in Behcet's patients with uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3067-75. doi: 10.1167/iovs.09-4313
96. Chi W, Zhu X, Yang P, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3058-64. doi: 10.1167/iovs.07-1390
97. Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. *Nat Genet*. 2010;42:703-6. doi: 10.1038/ng.624
98. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nat Genet*. 2010;42:698-702. doi: 10.1038/ng.625
99. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929-39. doi: 10.1056/NEJMra071297
100. Kyttaris VC, Zhang Z, Kuchroo VK, et al. Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice. *J Immunol*. 2010;184:4605-9. doi: 10.4049/jimmunol.0903595
101. Pisitkun P, Ha H-L, Wang H, et al. Interleukin-17 cytokines are critical in development of fatal lupus glomerulonephritis. *Immunity*. 2012;37:1104-15. doi: 10.1016/j.immuni.2012.08.014
102. Amariyo G, Lourenco EV, Fu-Dong Shi, La Cava A. IL-17 promotes murine lupus. *J Immunol*. 2014;193:540-3. doi: 10.4049/jimmunol.1400931
103. Wong CK, Lit LC, Tam LC, et al. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th-17-mediated inflammation in autoimmunity. *Clin Immunol*. 2008;127:385-93. doi: 10.1016/j.clim.2008.01.019
104. Chen XQ, Yu YC, Deng HH, et al. Plasma IL-17A is increased in new-onset SLE patients and associated with disease activity. *J Clin Immunol*. 2010;30:221-5. doi: 10.1007/s10875-009-9365-x
105. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, et al. Clinical associations of serum interleukin-17 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R97. doi: 10.1186/ar4277
106. Zhao XF, Pan HF, Yuan H, et al. Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep*. 2010;37:81-5. doi: 10.1007/s11033-009-9533-3
107. Chen DY, Chen YM, Wen MC, et al. The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis. *Lupus*. 2012;21:1385-96. doi: 10.1177/0961203312457718
108. Crispin JC, Oukka M, Bayliss G, et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol*. 2008;15:181:8761-6 doi: 10.4049/jimmunol.181.12.8761
109. Yang J, Chu Y, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1472-83. doi: 10.1002/art.24499
110. Wang Y, Ito S, Chino Y, et al. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2010;159:1-10. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04031.x
111. Du J, Li Z, Shi J, Bi L. Associations between serum interleukin-23 levels and clinical characteristics in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res*. 2014;42:1123-30. doi: 10.1177/0300060513509130
112. Rana A, Minz RW, Aggarwal R, et al. Gene expression of cytokines (TNF- α , IFN- γ), serum profiles of IL-17 and IL-23 in paediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:1105-12. doi: 10.1177/0961203312451200
113. Smith S, Gabhann JN, Higgs R, et al. Enhanced interferon regulatory factor 3 binding to the interleukin-23p19 promoter correlates with enhanced interleukin-23 expression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1601-9. doi: 10.1002/art.33494
114. Puwiprom H, Hirankarn N, Sodsai P, et al. Increased interleukin-23 receptor(+) T cells in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R215. doi: 10.1186/ar3194
115. Mok MY, Wu HJ, Lo Y, Lau CS. The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:2046-52. doi: 10.3899/jrheum.100293
116. Yang X-Y, Wang H-Y, Zhao X-Y, et al. Th22, but not Th17 might be a good index to predict the tissue involvement of systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2013;33:767-74. doi: 10.1007/s10875-013-9878-1
117. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;26:520-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000096
118. Nguyen CG, Yin H, Lee BH, et al. Pathogenic effect of interleukin-17A in induction of Sjögren's syndrome-like disease using adenovirus-mediated gene transfer. *Arthritis Res Ther*. 2010;12, no. 6, article R220. doi: 10.1186/ar3207
119. Lin X, Rui K, Deng J, et al. Th17 cells play a critical role in the development of experimental Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1302-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204584
120. Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, et al. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum*. 2008;58:734-43. doi: 10.1002/art.23214
121. Fei Y, Zhang W, Lin D, et al. Clinical parameter and Th17 related to lymphocytes infiltrating degree of labial salivary gland in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2014;33:523-9. doi: 10.1007/s10067-013-2476-z
122. Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, et al. Identification of IL-18 and Th17 cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome, and amplification of IL-17-mediated secretion of inflammatory cytokines from salivary gland cells by IL-18. *J Immunol*. 2008;181:2898-906. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2898

123. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, et al. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis. *Amer J Pathol.* 2009;175:1167-77. doi: 10.2353/ajpath.2009.090319
124. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Potential involvement of IL-22 and IL-22-producing cells in the inflamed salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:295-301. doi: 10.1136/ard.2011.154013
125. Alunno A, Carubbi F, Caterbi S, et al. The role of T helper 17 cell subsets in Sjögren's syndrome: similarities and differences between mouse model and humans. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:e42. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205517
126. Lavoie TN, Stewart CM, Berg KM, et al. Expression of interleukin-22 in Sjögren's syndrome: significant correlation with disease parameters. *Scand J Immunol.* 2011;74:377-82. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02583.x
127. Li L, He J, Zhu L, et al. Clinical relevance of IL-17-producing CD4+CD161+ cell and its subpopulations in primary Sjögren's syndrome. *J Immunol Res.* 2015; Article ID 307453. doi: 10.1155/2015/307453
128. Корсакова ЮЛ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Устекинумаб — новый препарат для лечения псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):170-81 [Korsakova YL, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Ustekinumab is a new drug to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):170-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-646
129. Hueber W, Patel D, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2:52ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107
130. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii116–ii123. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202371
131. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2013;168:412-21. doi: 10.1111/bjd.12110
132. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al; ERASURE Study Group, FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258
133. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al; FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015;172:484-93.
134. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Sep 20. pii: S0190-9622(16)30624-7. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008
135. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646
136. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
137. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
138. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab provides sustained improvements in psoriatic arthritis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10.
139. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: Results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *J Rheumatol.* June 15 2016. doi: 10.3899/jrheum.160275
140. Strand V, Husni ME, Reichmann W, et al. Network meta-analysis of tumor necrosis factor, interleukins, and phosphodiesterase-4 inhibitor in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl. 10.
141. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1795-803. doi: 10.1007/s10067-016-3204-2
142. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C, et al. Secukinumab for the treatment of psoriatic arthritis: comparative effectiveness results versus licensed biologics and apremilast from a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:348-349. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.1716
143. 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
144. 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
145. Baeten D, Braun J, Sieper J, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 2-year efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10.
146. Braun J, Deodhar AA, Sieper J, et al. Secukinumab significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous loading and maintenance dosing [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10.
147. 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.
148. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug 31. pii: annrheumdis-2016-210023. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210023
149. 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
150. Baraliakos X, Deodhar A, Braun J, et al. Effect of interleukin-17A inhibition on spinal radiographic changes through 2 years in patients with active ankylosing spondylitis: results of a phase 3 study with secukinumab [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2015;67 Suppl 10.
151. Genovese M, Durez P, Richards H, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, dose-finding, double-blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:863-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201601

152. Genovese MC, Durez P, Richards HB, et al. One-year efficacy and safety results of secukinumab in patients with rheumatoid arthritis: phase II, dose-finding, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2014;41:414-21. doi: 10.3899/jrheum.130637
153. Tlustochowicz W, Rahman P, Seriole B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous loading dose regimens of secukinumab in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized phase II study. *J Rheumatol*. 2016;43:495-503. doi: 10.3899/jrheum.150117
154. Burmester GR, Durez P, Shestakova G, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:49-55. doi: 10.1093/rheumatology/kev258
155. De Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Lett*. 2011;585:3619-26. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.035
156. Koenders MI, Marijnissen RJ, Joosten LA, et al. T cell lessons from the rheumatoid arthritis synovium SCID mouse model: CD3-rich synovium lacks response to CTLA-4Ig but is successfully treated by interleukin-17 neutralization. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1762-70. doi: 10.1002/art.34352
157. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, et al. Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behcet's disease. *Arthr Res Ther*. 2012;14:R99. doi: 10.1186/ar3824
158. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:1152-67. doi: 10.1136/gut.2008.163667
159. Sarra M, Pallone F, MacDonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1808-13. doi: 10.1002/ibd.21248
160. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al; Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61:1693-700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668
161. Targan SR, Feagan BG, Vermeire S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of AMG 827 in subjects with moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;143:E26. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.084
162. O'Connor W Jr, Zenewicz LA, Flavell RA. The dual nature of T(H)17 cells: shifting the focus to function. *Nat Immunol*. 2010;11:471-6. doi: 10.1038/ni.1882
163. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Safe*. 2016;15:1413-20. doi: 10.1080/14740338.2016.1221923
164. Mease PJ, McInnes IB, Gottlieb AB, et al. Secukinumab safety and tolerability in patients with active psoriatic arthritis and psoriasis: Results from a pooled safety analysis [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2015;67 Suppl 10.
165. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19:822-4. doi: 10.1038/nm.3260
166. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:63-8. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
167. Mease PJ, Gottlieb AB, Berman A, et al. The efficacy and safety of clazakizumab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in a phase IIb study of adults with active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68(9):2163-73. doi: 10.1002/art.39700
168. Koenders MI, Marijnissen RJ, Devesa I, et al. Tumor necrosis factor-interleukin-17 interplay induces S100A8, interleukin-1 β , and matrix metalloproteinases, and drives irreversible cartilage destruction in murine arthritis: rationale for combination treatment during arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2329-39. doi: 10.1002/art.30418
169. Zwerina K, Koenders M, Hueber A, et al. Anti IL-17A therapy inhibits bone loss in TNF- α -mediated murine arthritis by modulation of the T-cell balance. *Eur J Immunol*. 2012;42:413-23. doi: 10.1002/eji.201141871
170. Notley CA, Inglis JJ, Alzabin S, et al. Blockade of tumor necrosis factor in collagen-induced arthritis reveals a novel immunoregulatory pathway for TH1 and TH17 cells. *J Exp Med*. 2008;205:2491-7. doi: 10.1084/jem.20072707
171. Van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. TH17 cells, but not TH1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including autocrine interleukin-17A production. *Arthritis Rheum*. 2011;63:73-83. doi: 10.1002/art.30093
172. Aerts NE, de Knop KJ, Laysen J, et al. Increased IL-17 production by peripheral T helper cells after tumour necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis is accompanied by inhibition of migration-associated chemokine receptor expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2264-72. doi: 10.1093/rheumatology/keq224
173. Taylor PC, Williams RO. Combination cytokine blockade: the way forward in therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:14-6. doi: 10.1002/art.38893
174. Kontermann RE, Brinkman U. Bispecific antibodies. *Drug Discov Today*. 2015;20:838-47. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.008
175. Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, et al. Combined inhibition of tumor necrosis factor α and interleukin-17 as a therapeutic opportunity in rheumatoid arthritis: development and characterization of a novel bispecific antibody. *Arthritis Rheum*. 2015;67:51-62. doi: 10.1002/art.38896
176. Kalden JR. Emerging therapies for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016;3:31-42. doi: 10.1007/s40744-016-0032-4