

Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17?

Е.Л. Насонов^{1,2}, А.С. Авдеева¹, Т.В. Коротаяева¹, Т.В. Дубинина¹, Ю.В. Усачева³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³АО «БИОКАД» 198515, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пос. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1



Насонов Е.Л. – дмн, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. Сеченова



Авдеева А.С. – дмн, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой



Коротаяева Т.В. – дмн, начальник отдела спондилоартритов, заведующий лабораторией псориазического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2
³BIOCAD 198515, Russian Federation, Strelina Settlement, Svyazi str., 38, building 1



Дубинина Т.В. – кмн, заведующий лабораторией аксиального спондилоартрита ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой



Усачева Ю.В. – старший федеральный советник компании «Биокад»

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 20.01.2023
 Принята 21.02.2023

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Благодаря прогрессу в изучении механизмов развития ИВРЗ и промышленной биотехнологии были созданы новые противовоспалительные лекарственные средства, применение которых позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА. Тем не менее, возможности фармакотерапии РА ограничены. Парадоксально, но все генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) независимо от механизма действия обладают примерно одинаковой эффективностью в отношении достижения ремиссии. Полагают, что относительно неудовлетворительные результаты терапии РА обусловлены гетерогенностью механизмов воспаления и боли. Обсуждаются значение Th17-типа иммунного ответа в патогенезе РА, результаты контролируемых исследований ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 17 и целесообразность дальнейшего изучения эффективности этих препаратов у пациентов с определенными фенотипами РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, интерлейкин 17, моноклональные антитела к ИЛ-17
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Коротаяева ТВ, Дубинина ТВ, Усачева ЮВ. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(2):165–180.

THE ROLE OF INTERLEUKIN 17 IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS.
ARE THERE ANY PROSPECTS FOR THE USE OF IL-17 INHIBITORS?Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Anastasia S. Avdeeva¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Tatiana V. Dubinina¹, Julia V. Usacheva³

Rheumatoid arthritis (RA) is an immunoinflammatory rheumatic disease (IMRI) characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to internal organs, leading to early disability and reduced life expectancy in patients. Thanks to the progress in the study of the mechanisms of the development of the IVRI and industrial biotechnology, new anti-inflammatory drugs have been created, the use of which has significantly increased the effectiveness of the pharmacotherapy of RA. However, the possibilities of pharmacotherapy for RA are limited, since all biologics, regardless of the mechanism of action, have approximately the same effectiveness in achieving remission. It is believed that the relatively unsatisfactory results of RA therapy are due to the heterogeneity of the mechanisms of inflammation and pain. The significance of the Th17 type of immune response in the pathogenesis of RA, the results of controlled studies of IL-17 inhibitors, and the advisability of further studying the effectiveness of these drugs in patients with certain RA phenotypes are discussed.

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, interleukin 17, monoclonal antibodies to IL-17.

For citation: Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, Dubinina TV, Usacheva JV. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):165–180 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-165-180

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Патогенез РА определяется комплексным взаимодействием факторов внешней среды, патологии микробиома и генетической предрасположенности, ведущих к «дисрегуляции» врожденного и приобретенного иммунитета и хроническому воспалению [2, 3]. Благодаря прогрессу в изучении механизмов развития ИВРЗ и промышленной биотехнологии были созданы новые противовоспалительные лекарственные средства, применение которых позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), представляющие собой моноклональные антитела (МАТ) или рекомбинантные белки и химические синтезированные ингибиторы Янус-киназ (JAK, Janus kinase), селективно блокирующие гуморальные или клеточные механизмы ревматоидного воспаления (табл. 1) [4–6].

Наряду с разработкой новых лекарственных препаратов совершенствуется стратегия фармакотерапии РА, сформулированная в рамках концепции «лечение до достижения цели» (treat-to-target), которая базируется на ранней инициации активной противовоспалительной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), ГИБП и ингибиторами JAK до достижения ремиссии болезни [7]. Все это вместе взятое способствовало существенному улучшению прогноза в отношении как риска инвалидности, так и увеличения продолжительности и качества жизни пациентов с РА [8, 9]. Тем не менее возможности фармакотерапии РА ограничены [10]. Парадоксально, но все ГИБП независимо от механизма действия обладают примерно одинаковой эффективностью в отношении достижения ремиссии, которая, однако, имеет место не более чем у половины пациентов, резистентных к предшествующей терапии БПВП, и менее чем у четверти пациентов, резистентных к ингибиторам фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [11, 12]. Полагают, что относительно неудовлетворительные результаты терапии РА обусловлены гетерогенностью механизмов воспаления и боли, которые имеют специфические черты у разных пациентов [13–16] и претерпевают изменения в процессе прогрессирования болезни [17],

а также разнообразием коморбидной патологии [18]. Постулируется существование спектра клинических, иммунологических и молекулярно-биологических субтипов РА, что позволяет рассматривать РА как клинико-иммунологический синдром [13]. Не удивительно, что возможности персонализированной терапии РА ограничены [19–24], и в клиническом контексте эта проблема обсуждается в рамках концепции резистентного (difficult-to-treat) РА [25–27].

Роль интерлейкина 17 в патогенезе РА

По современным представлениям, CD4⁺ Т-хелперные (Th) клетки, включающие 7 субпопуляций, занимают центральное место в иницировании, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа [28] и характеризуются уникальным профилем синтеза «индукторных» и «эффektorных» цитокинов (табл. 2).

Среди них важное значение придают Th17-типу иммунного ответа, который выполняет важнейшую физиологическую функцию, участвуя в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций [29, 30]. В то же время поляризация иммунного ответа в направлении активации Th17-клеток играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА, других ИВРЗ, аллергии, в трансплантационном иммунитете, ожирении, канцерогенезе и атерогенезе [31–33]. Полагают, что многие факторы, принимающие участие в иммунопатогенезе РА, включая провоспалительные медиаторы, дисбиоз, иммунометаболизм, диету, гормоны и др., ассоциируются с индукцией «патогенных» Th17-клеток [34]. Кроме того, широкий спектр генетических факторов риска РА (*CCR6*, *CD226*, *CSF2*, *EOMES*, *ETS1*, *CATA3*, *IL2*, *BL6R*, *BL23R*, *IKZF3*, *IRAK1*, *IRF4*, *IRF8*, *PRLCQ*, *PRKDM1*, *RBPJ*, *RUNX1*, *TAGAP*) связан с дифференцировкой и функциональной активностью Th17-клеток [34, 35]. Следует обратить особое внимание на то, что процесс генерации Th17-типа иммунного ответа характеризуется выраженной «пластичностью», что находит свое отражение в формировании различных субпопуляций Th17-клеток с «патогенными», «непатогенными» и «регуляторными» фенотипами [34].

Напомним, что семейство ИЛ-17 цитокинов включает 6 изоформ (ИЛ-17A–ИЛ-17F), среди которых ИЛ-17A и ИЛ-17F обладают наиболее мощным провоспалительным потенциалом [36–39] и реализуют свои биологические

Таблица 1. Генно-инженерные биологические препараты и ингибиторы JAK, зарегистрированные для лечения ревматоидного артрита

| Препараты | Другие зарегистрированные и незарегистрированные (off-label) показания |
|--|--|
| Генно-инженерные биологические препараты | |
| Ингибиторы ФНО-α | |
| • инфликсимаб – химерное МАТ к ФНО-α | АС, псориаз, ПсА, ЮИА, ВЗК, передний увеит |
| • адалимумаб – человеческое МАТ к ФНО-α | |
| • голимумаб – человеческое МАТ к ФНО-α | |
| • цертолизумаба пэгол – пэгилированный Fab-фрагмент гуманизированного МАТ к ФНО-α | |
| • этанерцепт – рекомбинантный ФНО-рецептор, конъюгированный с Fc-IgG | |
| Ингибиторы ИЛ-6Р или ИЛ-6 | |
| • тоцилизумаб – гуманизированное МАТ IgG ₁ к ИЛ-6 рецептору | ЮИА, ГКА, ССД |
| • сарилумаб – человеческое МАТ к ИЛ-6 рецептору | |
| • олокизумаб: гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) МАТ G4/каппа к ИЛ-6 | |
| • левилимаб: человеческое МАТ к ИЛ-6 рецептору | |
| Блокаторы ко-стимуляции Т-клеток | |
| • абатацепт – рекомбинантный CTLA4, конъюгированный с Fc-IgG | ПсА |
| Деплеция CD20 В-клеток | |
| • ритуксимаб – химерное МАТ к CD20 | СКВ, АНЦА- васкулиты, ССД, СШ, ИВМ, вульгарная пузырчатка |
| • ацелбия – химерное МАТ к CD20 | |
| Ингибиторы ИЛ-1 | |
| • анакинра – рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1 | Системные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых |
| Ингибиторы JAK | |
| • тофацитиниб (JAK1/3) | Псориаз, АС, ПсА, язвенный колит, алопеция, витилиго, атопический дерматит |
| • барицитиниб (JAK1/2) | |
| • упадацитиниб (JAK1) | |

Примечание: ФНО-α – фактор некроза опухоли α; МАТ – моноклональное антитело; Fc – fragment crystallizable; IgG – иммуноглобулин G; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ИЛ – интерлейкин; ГКА – гигантоклеточный артериит; ССД – системная склеродермия; CTLA4 – cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; СКВ – системная красная волчанка; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; СШ – синдром Шегрена; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии; JAK – янус-киназа (Janus kinase)

Таблица 2. Основные субпопуляции CD4+ Т-клеток

| Субпопуляции Т-клеток (факторы транскрипции) | Индукторы | Эффекторы | Роль в регуляции иммунного ответа |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---|
| Th1 (T-bet, STAT1, STAT3) | ИФН-γ, ИЛ-12 | ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-2 | Клеточный иммунитет (защита от вирусов и внутриклеточных патогенов, противоопухолевый иммунитет) Воспаление Аутоиммунитет |
| Th2 (GATA3, STAT6) | ИЛ-4, ИЛ-2 | ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25 | Гуморальный иммунитет Аллергия |
| Трег (Foxp3) | ИЛ-2, ТФР-β | CTLA4, GITR | Иммунорегуляция Поддержание толерантности к аутоантигенам |
| Th17 (RORγt, STAT3) | ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23, ТФР-β | ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22 | Клеточный иммунитет (защита от внеклеточных патогенов) Воспаление Аутоиммунитет |
| Тфх (Bcl6) | ИЛ-6, ИЛ-21 | ИЛ-4, ИЛ-21 | Гуморальный иммунитет |
| Th9 (STAT6) | ИЛ-4, ТФР-β | ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22 | Антигельминтный иммунитет Воспаление |
| Th22 (STAT3) | ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-23, ИЛ-1β | ИЛ-22, ИЛ-26, ИЛ-13, ФНО-α | Иммунорегуляция Воспаление Остеопродлиферация |

Примечание: Th – Т-хелперные клетки; STAT – signal transducer and activator of transcription; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; GATA3 – GATA binding protein; Трег – Т-регуляторные клетки; ТФР – трансформирующий фактор роста; CTLA4 – cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; GITR – glucocorticoid-induced TNFR-related protein; ROR – retinoic acid receptor-related orphan receptor; Тфх – фолликулярные Т-хелперные клетки; Bcl6 – B-cell lymphoma 6

эффекты за счет связывания с ИЛ-17 рецепторами (IL-17RA→IL-17RE). В кровяном русле ИЛ-17A циркулирует в виде гомодимера, состоящего из двух цепей ИЛ-17A, или гетеродимера, включающего ИЛ-17F. Наряду с ИЛ-17, Th17-клетки синтезируют ИЛ-22, ИЛ-26, хемокиновые лиганды, участвующие в развитии суставного и сосудистого воспаления, нарушении метаболизма костной и мышечной ткани, воспалительной и нейропатической боли. В отличие от других представителей семейства ИЛ-17, ИЛ-17E (или ИЛ-25) контролирует Th17-иммунный ответ, выступая в роли рецепторного антагониста ИЛ-17A, но участвует в реализации Th2-типа иммунного ответа. ИЛ-17 синтезируются, не только Th17 клетками, но и многими клеточными популяциями, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.). К ним относятся CD8+ T-клетки, RORγt (retinoic acid receptor-related orphan receptor) T-клетки, iNKT (invariant natural killer T), MAIT (mucosal-associated invariant T), KID3DL2 (killer cell immunoglobulin-like receptor), LTi (lymphoid tissue inducer), ILC3 (group 3 innate lymphoid cells), а также макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки. Мишенями для ИЛ-17 являются клетки, экспрессирующие ИЛ-17 рецепторы. К ним относятся кератиноциты, синовиоциты, фибробласты, остеокласты, хондроциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки. Связывание ИЛ-17A с рецептором активирует Act1 (адапторный белок ИЛ-17 рецептора), участвующий в регуляции сигнальных путей не только ИЛ-17, но и ФНО-α и других провоспалительных цитокинов и хемокинов. К ним относятся NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), СЕВР (CAAT-enhancer-binding proteins) и MAPK (mitogen-activated protein kinase). Дифференцировка и пролиферация Th17-клеток, включающая несколько стадий (инициация, амплификация и стабилизация), регулируется различными цитокинами и факторами роста. Особую роль играет ИЛ-23, который «стабилизирует» фенотип Th17-клеток и составляет основу оси ИЛ-23/ИЛ-17, активация которой определяет патогенный потенциал Th17-клеток [32]. Наряду с ИЛ-23, в формировании Th17-иммунного ответа на разных его стадиях участвуют трансформирующий фактор роста β (ТФР-β), ИЛ-1 и ИЛ-6. На молекулярном уровне дифференцировка Th17-клеток регулируется факторами транскрипции, включая RORγt, а также STAT (signal transducer and activator of transcription) 3, IRF4 (interferon regulatory factor 4), AHR (aryl hydrocarbon receptor), BATF (basic leucine zipper transcription factor ATF-like), Runx1 (runt-related transcription factor 1). Существенную роль в регуляции функциональной активности Th17-клеток играют CD4+ T-регуляторные клетки (Treg), которые ингибируя экспрессию RORγt, подавляют образование Th17-клеток, но под влиянием «провоспалительных» цитокинов могут трансформироваться в Th17-клетки, реализуя феномен «пластичности» Th17/Treg [34, 40, 41].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют об участии ИЛ-17 в иммунопатогенезе РА [42–44] и других ИВРЗ [33, 45, 46]. У мышей с коллагеновым артритом в полости сустава обнаружено увеличение экспрессии ИЛ-17A в CD4+ T-клетках и γδ T-клетках [47], локализующихся вблизи остеокластов в ткани суставного хряща. У мышей, дефицитных по ИЛ-17A, наблюдается замедление прогрессирования коллагенового артрита [48] и артрита, индуцированного компонентами

стенки стрептококка [49], проявляющееся уменьшение гиперплазии синовиальной оболочки, клеточной инфильтрации и деструкции суставов. МАТ к ИЛ-17A подавляют воспаление и деструкцию суставов при различных формах экспериментальных артритов (коллагеновом [50], адьювантном [51, 52], индуцированном антигеном [53] и глюкоза-6-фосфат-изомеразой [54], синтез ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17A и ИФН-γ в полости сустава [55, 56], пролиферацию спленоцитов и рекрутирование лейкоцитов в полость сустава (при коллагеном артрите) [52, 56]. ИЛ-17A участвует в индукции синтеза специфических антиколлагеновых антител (IgG2a) и формировании коллаген-специфических T-клеток при коллагеном артрите [48].

Патогенетические эффекты ИЛ-17 при РА реализуются на нескольких уровнях. ИЛ-17 индуцирует синтез ИЛ-6, ИЛ-8, лейкоцитарного ингибиторного фактора (ЛИФ) и макрофагального воспалительного белка (МВБ) синовиоцитами [57–64]; запускает миграцию и формирование «инвазивного» фенотипа синовиоцитов [64–66], синтез матриксной металлопротеиназы (ММП) 1, -2, -9, -13 синовиоцитами и хондроцитами [67], дифференцировку остеокластов за счет активации экспрессии RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) на остеобластах и RANKL-сигнализацию на предшественниках остеокластов [68–71]. В присутствии МАТ к ИЛ-17 в культуре синовиальной ткани, полученной от пациентов с РА, блокируется синтез ММП-1 и активность коллагеназы [60]. Привлекает интерес роль TWEAK (TNF-like weal inducer of apoptosis) – представитель суперсемейства ФНО, участвующих в развитии воспаления и деструкции суставов при РА [72], который действует синергично с ИЛ-23 и ИЛ-21 в индукции дифференцировки Th17-клеток и синтеза ИЛ-17A [73]. ИЛ-17 принимает участие в формировании паннуса: индуцирует синтез VEGF (vascular endothelial growth factor), участвующего в процессах неоангиогенеза, синовиальными фибробластами [74, 75], стимулирует пролиферацию синовиоцитов, ведущую к синовиальной гипертрофии [76], нарушает регуляцию генов, участвующих в апоптозе [77–79] и аутофагии клеток сустава [80]. Рекрутирование Th17-клеток в полость сустава и их взаимодействие с синовиоцитами индуцируют синтез ИЛ-17 [81, 82].

По данным клинических исследований, в сыворотке и синовиальной жидкости концентрация ИЛ-17A существенно выше, чем у пациентов с остеоартритом (а также с подагрой и травматическим артритом) и в контроле [83–92], коррелирует с активностью (DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка)), длительностью [83] и тяжестью РА [89–92], гиперпродукцией антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) [84], развитием субклинического синовита [86] и деструкцией суставов [87]. Отмечено увеличение спонтанной секреции ИЛ-17 в синовиальной ткани при РА по сравнению с пациентами с остеоартритом и контролем [57, 93]. Гиперэкспрессия мРНК ИЛ-17 в синовиальной мембране у пациентов с РА ассоциируется с прогрессированием деструкции суставов [94]. Отмечено увеличение спонтанного синтеза ИЛ-17 лимфоцитами пациентов с РА [95]. ИЛ-17A- и ИЛ-17F-синтезирующие клетки обнаруживаются в составе синовиального инфильтрата и выстилающих клеток синовиальной ткани [96]. При раннем РА отмечается увеличение экспрессии ИЛ-17 генов в CD4 T-клетках [97] и синтеза ИЛ-17A [98, 99]. Установлено, что Th17-, а не Th1-клетки участвуют в патогенезе раннего РА,

индуцируя синтез ММП и провоспалительных цитокинов [100]. В раннюю фазу РА реализуется феномен «пластичности» Th-клеток, что проявляется в увеличении числа Th17-клеток, несущих CD161 («маркер» трансформации Th1-клеток в Th17-клетки) [101].

Несмотря на широкий спектр провоспалительных эффектов, полагают, что ИЛ-17А обладают умеренной активностью по сравнению с другими цитокинами, участвующими в развитии воспаления. В то же время уникальным свойством ИЛ-17 является синергическое взаимодействие с цитокинами, участвующими в иммунопатогенезе РА (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-1 и др.), которые, в свою очередь, являются «мишенями» для противовоспалительной терапии. Особое значение может иметь связь между эффектами ИЛ-17 и ФНО-α – ключевым провоспалительным цитокином при РА [102], а также спондилоартрите (СпА) и псориатическом артрите (ПсА). По данным экспериментальных исследований, ФНО-α потенцирует эффект ИЛ-17А в отношении индукции синтеза ИЛ-6 и ИЛ-8 синовиоцитами [70, 103] и эксплантатами синовиальной оболочки [56, 58], полученными от пациентов с РА. Механизмы синергизма этих цитокинов могут быть связаны с тем, что ИЛ-17 (-А и -F) индуцирует экспрессию ФНО-рецепторов типа II и стабилизирует иРНК ФНО-α [60, 62, 104, 105] и других «воспалительных» мРНК (Cxcl1, Csf2) [106]. Примечательно, что на клеточном уровне синергический эффект ФНО-α и ИЛ-17 реализуется при последовательном их взаимодействии с клетками-мишенями ИЛ-17 и затем ФНО-α, но не наоборот [107]. Важным провоспалительным цитокином при РА является ИЛ-1 [108]. ИЛ-17 и ИЛ-1 обладают синергическим действием в отношении индукции синтеза ИЛ-6, лиганда хемокина (С-С мотив) 2, деструкции костной ткани и ингибиции ее формирования (модели костного эксплантата) [109] и аддитивным эффектом в отношении продукции ЛИФ [59, 60, 110]. Сходные данные получены на модели коллагенового артрита у мышей [55, 111]. Комбинирование введение мАТ к ИЛ-1β и ИЛ-17 мышам с коллагеновым артритом подавляет развитие суставного воспаления, повреждение хряща и синтез ИЛ-1β, ИЛ-6, ИФН-γ, RANKL и ММП-3 [55, 56]. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) в последние годы привлекает внимание как перспективная мишень терапии РА [112]. Предварительные данные свидетельствуют о комбинированном и аддитивном эффектах ИЛ-17 и ГМ-КСФ при экспериментальном артрите [113] и аддитивном

эффекте ИФН-γ и ИЛ-17 в отношении индукции синтеза ИЛ-6, ИЛ-8, ICAM-1 и оксида азота [103]. По предварительным оценкам, в синовиоцитах при РА ИЛ-17 индуцирует экспрессию около 100 генов, ФНО-α – около 1000 генов, а при комбинированном действии обоих цитокинов – более 10000 генов [96]. Эти данные подчеркивают тот факт, что активность воспаления в большей степени связана не с абсолютной концентрацией цитокинов, а с потенциалом их амплифицирующих эффектов, реализующихся в процессе межклеточных взаимодействий между Т-клетками и стромальными клетками сустава [114]. Таким образом, именно механизмы амплификации провоспалительных эффектов цитокинов, характерные для ИЛ-17, имеют очень важное значение в развитии воспаления суставов при РА.

В контексте патогенетического значения ИЛ-17 при РА представляют интерес данные, касающиеся ИЛ-17Е (ИЛ-25), который, как уже отмечалось, функционирует как рецепторный антагонист ИЛ-17. Установлено, что введение ИЛ-25 подавляет развитие коллагенового артрита и Th17-иммунного ответа [115]. Примечательно, что спонтанная секреция ИЛ-25 синовиоцитами, полученными от пациентов с РА, замедлена по отношению к ИЛ-6 и ИЛ-17А [116]. ИЛ-25 снижает синтез ИЛ-6, индуцированный ИЛ-17 и ФНО-α, причем оба цитокина подавляют синтез ИЛ-25. Кроме того, имеются данные о том, что в сыворотках пациентов с РА (40%) обнаруживаются аутоантитела к ИЛ-17, ассоциирующиеся со снижением выраженности деструкции суставов [117].

Ингибиторы ИЛ-17 при РА

В настоящее время проведены клинические исследования 4 типов мАТ, ингибирующих эффекты ИЛ-17, характеристика которых представлена в таблице 3. К ним относятся мАТ, блокирующие ИЛ-12/ИЛ-23, мАТ к ИЛ-17А, мАТ к ИЛ-17А/Ф, мАТ к ИЛ-17Р, а также биспецифические антитела, блокирующие ИЛ-17 и ФНО-α [118–120]. Проходят экспериментальное тестирование биспецифические антитела, специфичные в отношении ИЛ-17А и других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 [121], ИЛ-1 [122] и ВАФФ (тибулизумаб) [123].

Материалы основных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), касающихся изучения эффективности ингибиторов ИЛ-17 при РА, суммированы в таблице 4.

Таблица 3. Общая характеристика ингибиторов ИЛ-17 [6, 31, 33]

| Препараты | Зарегистрированные показания |
|--|------------------------------|
| Ингибиторы ИЛ-12/23 | |
| • устекинумаб – человеческое мАТ к общей субъединице p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращающее связывание цитокинов с ИЛ-12Рβ на мембране иммунных клеток | Псориаз, ПсА |
| Ингибиторы ИЛ-17 | |
| • секукинумаб – человеческое мАТ IgG1/k | Псориаз, ПсА, АС |
| • иксекизумаб – гуманизированное мАТ IgG4 | |
| • бимекизумаб – человеческое мАТ IgG1 к ИЛ-17А и ИЛ-17F | Псориаз |
| • нетакимаб – гуманизированное мАТ к ИЛ-17А | Псориаз, ПсА, АС |
| Ингибиторы ИЛ-17 рецептора | |
| • бродалумаб – человеческое мАТ IgG2 и ИЛ-17 рецептору | Псориаз |

Примечание: ИЛ – интерлейкин; мАТ – моноклональное антитело; ПсА – псориатический артрит; IgG – иммуноглобулин G; АС – анкилозирующий спондилит

Таблица 4. Эффективность ингибиторов ИЛ-17 при ревматоидном артрите

| Авторы | Характеристика | Группы пациентов | ACR20 (%) | ACR50 (%) | ACR70 (%) | DAS28-CPB<2,6 | | |
|--------------------------------|---|---------------------------------------|---|------------------|-----------|---------------|---|---|
| Секукинумаб | | | | | | | | |
| Blanco F.J. et al. [124] | РПКИ (фаза III) ФНО-резистентные (n=551) | 24 недели | | | | | | |
| | | СЕК 75 мг (n=137) | 28,3 | 11,6 | 5,1 | -1,7 | | |
| | | СЕК 150 мг (n=137) | 30,7 | 16,8 | 10,2 | -1,7 | | |
| | | АБА (n=137) | 42,8 | 27,5 | 12,3 | -2,3 | | |
| | | ПЛ (n=137) | 18,8 | 9,4 | 5,1 | -1,2 | | |
| | | 52 недели | | | | | | |
| | | СЕК 75 мг (n=137) | 56,5 | 26,1 | 6,5 | -2,1 | | |
| | | СЕК 150 мг (n=137) | 62,5 | 45,5 | 19,3 | -2,5 | | |
| | | АБА (n=137) | 74,7 | 51,9 | 22,8 | -3,0 | | |
| | | ПЛ (n=137) | нд | нд | нд | нд | | |
| Секукинумаб | | | | | | | | |
| Tahir H. et al. [125] | РПКИ (фаза III) ФНО-резистентные (n=637) | 24 недели | | | | | | |
| | | СЕК 75 мг (n=210) | 35,2 | 17,6 | 8,1 | - | | |
| | | СЕК 150 мг (n=213) | 35,2 | 16,0 | 3,8 | - | | |
| | | ПЛ (n=214) | 19,6 | нд | нд | - | | |
| | | 52 недели | | | | | | |
| | | СЕК 75 мг (n=210) | 57,7 | 23,8 | 10,0 | - | | |
| | | СЕК 150 мг (n=213) | 27,7 | 23,8 | 9,8 | - | | |
| | | ПЛ (n=214) | нд | нд | нд | - | | |
| | | 104 недели | | | | | | |
| | | СЕК 75 мг (n=210) | 74,6 | 37,3 | 13,4 | - | | |
| СЕК 150 мг (n=213) | 69,4 | 38,9 | 16,7 | - | | | | |
| ПЛ (n=214) | нд | нд | нд | - | | | | |
| Burmester G.R. et al. [126] | РПКИ (фаза II) | СЕК (n=68) | 87,1 | 74,2 | - | -2,14 | | |
| | Резистентные к БПВП (n=100) | ПЛ (n=32) | 25,0 | 17,9 | - | -0,71 | | |
| Иксекизумаб | | | | | | | | |
| Genovese M.C. et al. [127] | РПКИ (фаза II) Резистентные к метотрексату, ингибиторам ФНО-α | Не получавшие ингибиторы ФНО-α | | | | | | |
| | | ИКЗ 3 мг (n=40) | 45 | 18 | 5 | 5 | | |
| | | ИКЗ 10 мг (n=35) | 43 | 29 | 14 | 17 | | |
| | | ИКЗ 30 мг (n=37) | 79 | 30 | 14 | 14 | | |
| | | ИКЗ 80 мг (n=57) | 51 | 26 | 7 | 5 | | |
| | | ИКЗ 180 мг (n=37) | 54 | 27 | 14 | 16 | | |
| | | Плацебо (n=54) | 35 | 9 | 2 | 6 | | |
| | | Получавшие ингибиторы ФНО-α | | | | | | |
| | | ИКЗ 80 мг (n=65) | 40 | 20 | 3 | 14 | | |
| | | ИКЗ 180 мг (n=59) | 39 | 17 | 10 | 22 | | |
| | | Плацебо (n=64) | 23 | 8 | 3 | 5 | | |
| | | Бродалумаб | | | | | | |
| | | Pavelka K. et al. [128] | РПКИ (фаза II) Резистентные к метотрексату | БРМ 70 мг (n=63) | 42 | 16 | 3 | - |
| БРМ 140 мг (n=63) | 40 | | | 16 | 3 | - | | |
| БРМ 210 мг (n=63) | 48 | | | 10 | 0 | - | | |
| Плацебо (n=63) | 45 | | | 13 | 3 | - | | |
| Бимекизумаб | | | | | | | | |
| Glatt S. et al. [129] | РПКИ (фаза II) Резистентные к цертолизумабу | 20 недель | | | | | | |
| | | ЦЗП+БМК (n=52) | 60,5 | 34,9 | 14,0 | 45,7 | | |
| | | ЦЗП+ПЛ (n=27) | 54,2 | 8,3 | 0 | 29,2 | | |
| | | 32 недели | | | | | | |
| | | ЦЗП+БМК (n=52) | 60,5 | 40,0 | 27,5 | 60,5 | | |
| ЦЗП+ПЛ (n=27) | 47,8 | 26 | 21,7 | 47,8 | | | | |

| Авторы | Характеристика | Группы пациентов | ACR20 (%) | ACR50 (%) | ACR70 (%) | DAS28-СРБ<2,6 |
|---|---|------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| АВТ-122 | | | | | | |
| Genovese M.C. et al. [130] | РПКИ (фаза II) Резистентные к метотрексату | АВТ-122 60 мг (n=55) | 61,8 | 34,5 | 21,8 | 21,8 |
| | | АВТ-122 120 мг/2 нед. (n=56) | 75,0 | 46,4 | 17,9 | 37,5 |
| | | АВТ-122 120 мг/нед. (n=55) | 80,0 | 47,3 | 36,4 | 41,8 |
| | | АДА 40 мг/2 нед. (n=56) | 67,9 | 48,2 | 21,4 | 30,4 |
| Ингибиторы ИЛ-12/23 и ингибиторы ИЛ-23 | | | | | | |
| Smolen J.S. et al. [131] | РПКИ (фаза II) Резистентные к метотрексату | УСТ 90 мг/8 нед. (n=54) | 53,7 | 22,2 | 14,8 | 66,7 |
| | | УСТ 90 мг/12 нед. (n=55) | 54,5 | 14,5 | 5,5 | 60,0 |
| | | Комб. (n=109) | 54,5 | 18,3 | 10,1 | 63,3 |
| | | ГУЗ 50 мг/8 нед. (n=55) | 38,2 | 21,8 | 5,5 | 56,4 |
| | | ГУЗ 200 мг/8 нед. (n=54) | 44,4 | 22,2 | 7,4 | 59,3 |
| | | Комб. (n=109) | 41,3 | 22,2 | 6,4 | 57,8 |
| | | Плацебо (n=55) | 40,0 | 14,5 | 5,5 | 43,6 |

Примечание: ACR20, ACR50, ACR70 – соответственно 20%-е, 50%-е и 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ФНО – фактор некроза опухоли; СЕК – секукинумаб; АБА – абатацепт; ПЛ – плацебо; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; ИКЗ – иксекизумаб; БРМ – бродалумаб; ЦЗП – цертолизумаб пегол; БМК – бимекизумаб; АДА – адалимумаб; УСТ – устекинумаб; Комб. – комбинация; ГУЗ – гузелкумаб

Секукинумаб

В первое исследование секукинумаба (СЕК) при РА было включено 52 пациента с высокой активностью, несмотря на лечение метотрексатом (МТ) [132]. Пациенты были рандомизированы на группы плацебо и СЕК (10 мг/кг) с промежутком 3 нед. Продолжительность наблюдения составила 16 нед. Согласно предварительному расчету, статистически значимые различия по эффективности между СЕК и плацебо (20%-е улучшение по критериям ACR (American College of Rheumatology) достигались при $p < 0,20$. Через 6 нед. эффект терапии составил 27% в группе плацебо и 46% в группе СЕК ($p = 0,12$). Положительный эффект СЕК развивался быстро, через 4 нед. ACR20 имело место у 50% пациентов, получавших СЕК, и у 31% получавших плацебо ($p = 0,013$) и сохранялся в течение 16 нед. (54% и 31% соответственно; $p = 0,08$). Сходные тенденции получены в отношении динамики индекса DAS28 ($p = 0,16$) и СРБ ($p = 0,001$). При анализе ROC-кривой СЕК был эффективней плацебо по ACR20 ($p = 0,01$), индексу DAS28 ($p = 0,03$) и динамике СРБ ($p = 0,002$). Общая частота нежелательных реакций (НР) была сходной (81% на фоне СЕК и 65% на фоне плацебо); тяжелых НР не отмечено.

В многоцентровое РПКИ (фаза II) было включено 273 пациента с активным РА, несмотря на прием стабильной дозы МТ – 7,5–25,0 мг/нед. [133]. Пациенты были рандомизированы на группы плацебо, СЕК 25 мг, СЕК 75 мг, СЕК 150 мг и СЕК 300 мг каждые 4 нед. Допускалось лечение глюкокортикоидами (доза < 10 мг/день). Первичной конечной точкой был эффект по ACR20 через 16 нед. Хотя эффективность терапии в сравниваемых группах статистически значимо не различалась, первичной конечной точки достигло большее число пациентов, получавших высокую дозу СЕК, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (ПЛ). Эффект по ACR20 отмечен у 34%, 47%, 47% и 54% пациентов, получавших СЕК 25 мг, СЕК 75 мг, СЕК 150 мг и СЕК 300 мг, соответственно, а в группе плацебо – 36% пациентов. В то же время по динамике индекса DAS28-СРБ лечение СЕК во всем диапазоне доз было статистически значимо эффективнее плацебо, причем эти различия были заметны, начиная со 2-й недели терапии. Через 16 нед.

концентрация СРБ была статистически значимо ниже на фоне СЕК, чем при приеме плацебо. 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 статистически значимая положительная динамика показателей качества жизни – индексы HRQOL (Health-Related Quality of Life), SF-36 (36-Item Short Form Health Survey) и FACIT-FATIGUE (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale) [134]. НР отмечены у 47–61% пациентов, получавших СЕК, и у 58% пациентов в группе плацебо. Инфекционные осложнения включали главным образом острые респираторные заболевания: их частота не зависела от дозы СЕК и не отличалась от ПЛ (18–29% и 16% соответственно). Прерывание лечения из-за НР имело место у 2% пациентов на фоне плацебо и СЕК в различных дозах.

В открытой фазе этого исследования пациенты, не «ответившие» на лечение СЕК 25 мг и 75 мг, продолжили лечение препаратом в дозе 150 мг; пациенты, не «ответившие» на СЕК 150 мг – в дозе 300 мг, получавшие 300 мг продолжили лечение СЕК в той же дозе [135]. Пациентам группы плацебо был назначен СЕК (150 мг). Длительность лечения составила 52 нед. Наиболее выраженный эффект на протяжении всего периода исследования имел место у пациентов, получавших СЕК (150 мг), который по ACR50 (50%-е улучшение по критериям ACR) через 24 нед. отмечен у 50% пациентов, а через 52 нед. – у 55% пациентов, что ассоциировалось с положительной динамикой индекса HAQ (Health Assessment Questionnaire) – 0,6 и 0,8 соответственно. Частота развития ремиссии по критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) составила в группе пациентов, получавших СЕК (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 РПКИ фазы II оценивалась эффективность СЕК в группе, состоящей из 221 пациента с РА, резистентного к терапии МТ [136]. Пациенты были рандомизированы

на три группы (2:2:1), из которых группа 1 ($n=88$) получала внутривенно (в/в) «насыщающую» дозу СЕК (10 мг/кг) при включении в исследование, через 2 и 4 нед, а затем 150 мг подкожно (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 плацебо ($n=44$), начинали терапию СЕК через 16 нед. (150 мг/4 нед.). В сравниваемых группах не отмечено статистически значимых различий в эффективности терапии по ACR20. В то же время при объединении пациентов, получавших СЕК, в одну группу отмечена статистически значимо более высокая эффективность СЕК по сравнению с плацебо ($p<0,05$), причем эти различия были заметны, начиная с 1-й и по 16-ю нед. Эффективность по ACR50 и ACR70 (70%-е улучшение по критериям ACR) была низкая, но в целом выше на фоне СЕК, чем на фоне плацебо: ACR50 – 19,2% и 9,1%, ACR70 – 7,9% и 2,3% в группах СЕК и плацебо соответственно. Снижение значений индексов DAS28-СОЭ (DAS28 с определением скорости оседания эритроцитов) и DAS28-СРБ было выражено в большей степени ($p<0,05$) на фоне СЕК, чем на фоне плацебо. Следует обратить внимание на отсутствие статистически значимых различий в эффективности СЕК в зависимости от схемы лечения, а именно в/в или п/к и введения насыщающей дозы СЕК. Эффективность СЕК по другим «вторичным конечным точкам» (оценка выраженности боли и общего состояния по мнению врача и пациента, HAQ), а также динамика концентрации СРБ также были выше, чем в группе плацебо ($p<0,05$).

В исследовании фазы II изучались клиническая эффективность СЕК (10 мг/кг в/в каждые 2 нед.) у пациентов РА, резистентных к МТ, ранее не получавших ГИБП, и связь с носительством *HLA-DRB1* [126]. Основанием для этого анализа были данные о функциональной роли *HLA-DRB1*SE* (иммуногенетический маркер РА) в полиризации иммунного ответа при РА по Th17-типу [137]. Продемонстрированы более высокая эффективность СЕК по сравнению с плацебо 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*SE* и серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ) как возможных предикторов эффективности СЕК при РА. При более детальном анализе полученных результатов оказалось, что у носителей этих аллелей полностью отсутствовал эффект плацебо (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 плацебо. Примечательно, что, по данным экспериментальных исследований, основанных на пересадке синовиальной ткани пациентам с РА мышам SCID (severe combined immunodeficiency), оказалось, что СЕК эффективен только при высоком содержании в синовиальной ткани CD3+ Т-клеток [138].

В РПКИ фазы III (NURTURE) [124] был включен 551 пациент с активным РА, резистентным к ингибиторам ФНО. Пациенты были рандомизированы на 4 группы (1:1:1:1) – получавшие СЕК (в/в 10 мг/к, исходно, через 2 и 4 нед.) с последующим переходом на СЕК п/к в дозе 150 или 75 мг каждые 4 нед., ингибитор ко-стимуляции Т-клеток абатацепт (АБА) и плацебо. Эффект по ACR20

(первичная конечная точка) на фоне СЕК 150 мг (30,7%) отмечен чаще ($p=0,036$), а на фоне СЕК 75 мг (28,3%) приближался к статистической значимости ($p=0,0916$), в сравнении с таковым при использовании плацебо (18,8%). Эффективность АБА отмечена у 42,8% пациентов. Статистически значимая положительная динамика индекса DAS28-СРБ имела место только в группе пациентов, получавших СЕК 150 мг ($p=0,0495$), но не СЕК 75 мг, а динамики HAQ-DI и эффекта ACR50 не отмечено. Следует подчеркнуть, что 104-недельный период завершили только 237 (37,2%) пациентов, чаще по решению спонсора РПКИ (23,1%), чем по причине неэффективности терапии (16,6%).

В РПКИ фазы III (REASSURE) [125] вошло 637 пациентов РА, резистентных к ингибиторам ФНО, которые были рандомизированы (1:1:1) на 3 группы – СЕК 150 мг, СЕК 75 мг и плацебо. Через 16 нед. пациенты в группе плацебо, у которых не было эффекта ($ACR20 \leq 20\%$ от исходного) были повторно рандомизированы (1:1) на группы СЕК 75 мг и СЕК 150 мг. Через 24 нед. по ACR20 (первичная конечная точка) лечение СЕК 75 мг и СЕК 150 мг было эффективнее лечения плацебо (35,2% против 19,6%; $p=0,0009$). Эффективность по ACR50 также была статистически значимо выше в группах СЕК 150 мг (17,6%; отношение шансов (OR, odds ratio) – 269; $p=0,0031$) и СЕК 75 мг (16,6%; $OR=3,03$; $p=0,0008$), чем в группе плацебо (6,5%). По вторичным конечным точкам (HAQ, включавшей динамику прогрессирования деструкции суставов по счету vdH-mTSS (Sharp/van der Heijde) и длительность сохранения эффекта (ACR70) на фоне СЕК имела место более выраженная положительная динамика этих показателей, но не достигавшая статистической значимости по сравнению с плацебо. Через 52 нед. средняя динамика счета vdH-mTSS в группе СЕК 75 мг была выше, чем в группе СЕК 150 мг (1,66 и 2,21 соответственно), а через 104 нед. – 3,83 и 5,58 соответственно.

Эффективность СЕК при РА подтверждена в мета-анализе [139], в котором были проанализированы материалы трех РПКИ фазы III [124, 125, 140], включавших 1292 пациента с РА, резистентных к ингибиторам ФНО- α , среди которых 859 пациентов получали СЕК и 433 – плацебо. Установлено, что через 24 нед. СЕК (75 мг, 150 мг и объединенная группа, включавшая СЕК 75 мг и 150 мг) был эффективнее плацебо по ACR20 (относительный риск (RR, relative risk) – 1,66; $p<0,0001$), ACR50 ($RR=1,64$; $p<0,00001$) и ACR70 ($RR=1,64$; $p<0,00001$). Различия в эффективности (ACR20) СЕК в дозе 150 мг по сравнению с СЕК 75 мг были статистически не значимы ($RR=1,03$). При более детальном анализе полученных данных оказалось, что эффект по ACR50 на фоне лечения СЕК 150 мг ($RR=1,88$; $p=0,0009$), СЕК 75 мг ($RR=1,68$; $p=0,05$) и СЕК 150+75 мг ($RR=1,17$; $p=0,006$) был статистически значимо выше, чем в группе плацебо. В то же время по ACR70 эффективность СЕК по сравнению с плацебо была выше только в группах СЕК 150 мг ($RR=2,15$; $p=0,02$) и СЕК 150+75 мг ($RR=2,03$; $p=0,02$), в то время как в группе СЕК 75 мг ($RR=1,81$; $p=0,17$) данный показатель не отличался от такового в группе плацебо.

Иксекизумаб

В РПКИ фазы II, касающиеся оценки эффективности других МАТ к ИЛ-17А – иксекизумаба (ИКЗ) [127], вошли пациенты, не получавшие ингибиторы ФНО ($n=260$), и пациенты, резистентные к терапии этими препаратами

($n=188$). При оценке полученных результатов с использованием логистической регрессии был установлен достоверный дозо-зависимый эффект (12 нед.) ИКЗ по сравнению с плацебо у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО- α ($p=0,031$) и у пациентов с неадекватным эффектом терапии ингибиторами ФНО- α ($p<0,05$). Кроме того, лечение ИКЗ ассоциировалось с более выраженной положительной динамикой индексов активности DAS28-СРБ, CDAI (Clinical Disease Activity Index) и концентрации СРБ ($p<0,05$ по сравнению с плацебо). Отмечено быстрое развитие эффекта (в течение 3 дней) при оценке всех исследованных индексов активности РА ($p<0,05$). Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) в основной и контрольной группах была сходной.

Бимекизумаб

В РПКИ фазы II впервые изучалась эффективность и безопасность бимекизумаба (БКЗ), представляющего собой МАТ, блокирующие эффекты ИЛ-17А и ИЛ-17F, на фоне применения ингибитора ФНО- α цертолизумаба пэгол (ЦЗП) [129]. В исследование было включено 159 пациентов, получавших лечение ЦЗП. Через 8 нед. пациенты, у которых не было достигнуто низкой активности (DAS28-СРБ $\leq 3,2$), были рандомизированы (2:1) на группы: ЦЗП в комбинации с БКЗ и ЦЗП в комбинации с плацебо. Установлено, что назначение БКЗ позволяет повысить эффективность терапии по всем исследованным параметрам эффективности (DAS28-СРБ, ACR50/70), хотя через 32 нед. различия в эффективности терапии в сравниваемых группах были менее заметны. Интересно, что положительная динамика DAS28-СРБ в группе БЗК была в большей степени связана с влиянием на параметр общей оценки состояния здоровья, чем числа болезненных и припухших суставов. Важно, что назначение БКЗ пациентам, получавшим базовую терапию ЦЗП, не приводило к нарастанию частоты НР.

Биспецифические (с двойным вариabильным доменом) МАТ к ФНО- α и ИЛ-17А (АВТ-122)

По данным экспериментальных исследований на модели коллагенового артрита, одномоментная нейтрализация ФНО- α и ИЛ-17А с использованием двух МАТ более эффективна, чем нейтрализация каждого цитокина в отдельности [118]. Это послужило основанием для разработки биспецифических МАТ, блокирующих ФНО- α и ИЛ-17А (АВТ-122) [130] и изучения их эффективности у пациентов с РА. В рамках исследования фазы II, в которое было включено 222 пациента, не получавших ранее ГИБП, пациенты были рандомизированы на две группы: АВТ-122 в дозах 60 мг/2 нед., 120 мг/нед. и 120 мг/2 нед., ингибитор ФНО- α – адалимумаб (АДА). В целом через 12 нед. статистически значимых различий в эффективности и частоте НЛР между АВТ-122 и АДА не отмечено, хотя абсолютная эффективность терапии АВТ-122 в дозе 120 мг была выше, чем АДА. По данным исследования открытой фазы, в которое вошли пациенты с РА и ПсА, эффект АВТ-122 сохранялся в течение 36 недель [141]. На основании изучения связи между экспрессией генов (Affymetrix GeneChip Human Gene 2.0 ST arrays), метилирования ДНК (Illumina Infinium Human Methylation 450K BeadChips) и мультиплексного анализа сывороточных белков (Milliplex или Mxiplex-RBM) и эффективностью терапии (ACR20/50/70) было высказано предположение, что ингибция ФНО- α имеет более

важное значение в реализации эффективности биспецифических МАТ, чем ингибция ИЛ-17А [142]. В другом исследовании не отмечено различий в эффективности АВТ-122 в дозе 240 мг/нед. и АДА у пациентов с ПсА [143].

Обсуждение

Данные РПКИ, в которые вошли преимущественно пациенты с развернутым РА, резистентные к лечению ингибиторами ФНО- α , свидетельствуют о статистически значимом, но относительно умеренном эффекте МАТ к ИЛ-17А [139]. В то же время в этой популяции резистентных пациентов с РА МАТ к ИЛ-17 в целом не отличаются по эффективности от ГИБП с другими механизмами действия, зарегистрированных для лечения РА (табл. 5).

Таблица 5. Сравнительная эффективность ингибиторов ИЛ-17 и ГИБП, зарегистрированных для лечения РА у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО- α

| Препараты | Эффект (ACR70), % |
|---|-------------------|
| Абатацепт (сравнение с плацебо) [144] | 10,2 |
| Абатацепт (сравнение с СЕК) [124] | 12,3 |
| Голimumаб (сравнение с плацебо) [145] | 12,0 |
| Тоцилизумаб (сравнение с плацебо) [146] | 12,4 |
| Ритуксимаб (сравнение с плацебо) [147] | 12,0 |
| Секукинумаб (сравнение с АБА) [124] | 10,2 |
| Иксекизумаб (сравнение с плацебо) [127] | 14,0 |

Примечание: ACR70 – 70%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); СЕК – секукинумаб; АБА – абатацепт

Создается впечатление, что исследования ингибиторов ИЛ-17 при РА были остановлены в большей степени по административным причинам и в связи оптимистическими результатами их применения при псориазе, анкилозирующем спондилите (АС) и ПсА, чем из-за неудовлетворительных результатов РПКИ при РА.

Рассматривая перспективы применения ГИБП (в том числе МАТ к ИЛ-17) при РА, следует акцентировать внимание на общих проблемах «таксономии» иммунопатогенетических механизмов ИВРЗ с точки зрения преобладающих типов иммунного ответа, которые характеризуются специфическим профилем синтеза цитокинов [148–150], но могут меняться на разных (ранней, развернутой или поздней) стадиях РА [17] и под влиянием противовоспалительной терапии. Согласно концепции цитокиновых автографов, развитие иммунопатологического процесса при РА характеризуется гиперпродукцией ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-22, ИЛ-33, хемокинового лиганда 11 и -13 (С-Х-С мотив), а при СпА (включая ПсА) преобладает синтез ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-22, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α [150]. Как уже отмечалось, ИЛ-17 обладает множественными перекрещивающимися с другими «провоспалительными» цитокинами амплифицирующими и аддитивными эффектами, поддерживающими развитие хронического воспаления при РА и других ИВРЗ. Однако при псориазе, ПсА и АС при использовании МАТ к ИЛ-17А получены более впечатляющие результаты в отношении эффективности, чем при РА [151, 152]. Полагают, что причины умеренной

эффективности мАТ к ИЛ-17 при РА могут быть связаны с рядом факторов. К ним относят существование ИЛ-17-зависимых субтипов РА [153], различную роль цитокинов семейства ИЛ-17 на разных стадиях заболевания (ранняя и поздняя) [17, 32], характеристики самого ИЛ-17, который в большей степени обладает свойствами иммунорегуляторного, чем эффекторного, цитокина. Например, концентрация ИЛ-17 в периферической крови существенно ниже, чем ИЛ-6 [87]. Активация Th17-иммунного ответа как в отношении синтеза ИЛ-17, так и уровня Th17-клеток в крови и синовиальной ткани при РА отличается большой гетерогенностью [153, 154]. Блокада только ИЛ-17А может быть недостаточной для эффективного контроля воспаления при развернутом РА, связанного с независимой от ИЛ-17 гиперпродукцией ФНО- α и других провоспалительных цитокинов [155–158]. Наряду с ИЛ-17А Th17 синтезируют ИЛ-17F, участвующий в развитии воспаления при РА. Комбинированная терапия бимекизумабом (мАТ к ИЛ-17А и ИЛ-17F) и ингибитором ФНО- α (ЦЗП) у пациентов с недостаточным эффектом ЦЗП позволяет преодолеть резистентность к терапии, по крайней мере в краткосрочной перспективе [129]. Примечательно, что на фоне лечения ингибиторами ФНО- α у «ответчиков» на терапию наблюдается статистически значимое снижение числа Th17-клеток и концентрации ИЛ-17А, а также ИЛ-6, ИЛ-21, ИЛ-23 и ФНО- α в периферической крови и нарастание числа Th17-клеток и концентрации ИЛ-17А у пациентов, у которых клинический эффект отсутствовал [155]. Сходные данные в отношении динамики Th17, ИЛ-17, ИЛ-6 и DAS28 в зависимости от эффективности терапии ингибиторами ФНО- α получены другими авторами [156, 159, 160]. В недавних исследованиях было показано, что в полости сустава у пациентов с РА Th17-клетки трансформируются в так называемые ex-Th17 (неклассические) клетки, которые теряют способность синтезировать ИЛ-17 и начинают синтезировать ИФН- γ (феномен пластичности Th17-клеток). При этом ex-Th17-клетки сохраняют патогенный потенциал в отношении индукции синтеза «провоспалительных» цитокинов (ФНО- α и ГМ-КСФ) и резистентны к ингибирующему действию Трег-клеток [161]. В то же время, по данным других исследований, в синовиальной жидкости пациентов с РА присутствуют «классические» Th17-клетки [154]. Можно предположить, что классические Th17-клетки имеют большее патогенетическое значение на ранних стадиях РА, в то время как ex-Th17 – в развернутой и поздней стадиях заболевания. При этом ФНО- α способствует трансформации Th17-клеток в ex-Th17-клетки. Увеличение уровня ИЛ-17А+ИФН- γ ex-Th17-клеток в периферической крови ассоциируется с хорошим эффектом терапии ингибиторами ФНО- α , в то время как высокая концентрация ИЛ-23 (компонент оси ИЛ-17/ИЛ-23), напротив, коррелирует с резистентностью к терапии [162]. Примечательно, что увеличение сывороточной концентрации ИЛ-17А наблюдается в большей степени при раннем, чем при развернутом РА, и коррелирует с уровнем ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α и ИФН- γ [97].

Целесообразность дальнейших исследований, касающихся оценки эффективности ингибиторов ИЛ-17А, в первую очередь препарата Нетакимаб (Биокад), требует специального обсуждения в аспекте выделения групп пациентов с РА, у которых развитие заболевания может характеризоваться преобладанием Th17-типа иммунного ответа.

По нашему мнению, изучение эффективности Нетакимаба при РА не только оправдано с клинических позиций, но и теоретически обосновано, учитывая данные о роли активации Th17-типа иммунного ответа в инициации патологического процесса при РА, а также для совершенствования персонализированной терапии РА. У пациентов с ранним РА, резистентных к монотерапии метотрексатом, эффективность мАТ к ИЛ-17А (СЕК) изучена только в одном исследовании [126]. В дальнейших исследованиях акцент следует сделать на пациентах с серонегативным по РФ и АЦБ вариантом РА, представляющим собой особый субтип РА [163, 164], встречающийся у 20–30% всех пациентов с РА [1]. Примечательно, что, по данным эпидемиологических исследований, за период с 2005 по 2014 г. в популяции наблюдается четкая тенденция к нарастанию частоты серонегативного и снижению частоты серопозитивного РА [165]. Примечательно, что пациенты с серонегативным РА в целом имеют высокую активность воспаления, выраженность боли и нарушение качества жизни, а выраженность прогрессирования деструкции суставов не различается [166–179]. При РА отмечена связь между увеличением концентрации ИЛ-17 и 14-3-3 η , более характерная для серонегативного, чем для серопозитивного РА [170]. Кроме того, при серонегативном РА встречаются пациенты с атипичными (периферический артрит, энтезит, воспалительные боли в спине и др.) «перекрестными» клиническими проявлениями со СпА [171] и ПсА [172]. При длительном наблюдении приблизительно у 10% пациентов с серонегативным РА последний трансформируется в СпА [173]. В недавнем исследовании представлена группа пациентов с РА, имеющих признаки сакроилита по данным магниторезонансной томографии (22%), позитивные по HLA-B27 (35,2%) и имеющих воспалительные боли в спине [174]. Сходные данные получены другими авторами [175]. Однако сочетание РА и АС у одного и того же пациента наблюдается весьма редко [176, 177]. Наконец, эффективность ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, таких как ритуксимаб [178] и абатацепт [179, 180], выше у серопозитивных, чем у серонегативных пациентов с РА, а данные, касающиеся ингибиторов ФНО- α и ингибиторов ИЛ-6, противоречивы [180–182].

В перспективе могут представлять интерес исследования нетакимаба у пациентов с РА с резистентностью не к ингибиторам ФНО- α , а к другим ГИБП (например, к ингибиторам ИЛ-6), или к комбинированной терапии ингибиторами ИЛ-17 и ИЛ-6.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-294. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-294 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
- Насонов ЕЛ (ред.). Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.:ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL (ed.). Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow:IMA-PRESS; 2013 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596
- Winthrop KL, Isaacs JD, Mease PJ, Boumpas DT, Baraliakos X, Gottenberg JE, et al. Unmet need in rheumatology: Reports from the Advances in Targeted Therapies meeting, 2022. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan 26;ard-2022-223528. doi: 10.1136/ard-2022-223528
- Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: Latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(10):249-262. doi: 10.1177/1759720X17720366
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: Strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276-289. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
- Zhao J, Guo S, Schrodi SJ, He D. Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis: Mechanisms and clinical implications. *Front Immunol*. 2021;12:790122. doi: 10.3389/fimmu.2021.790122
- Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, Goldmann K, Rana S, Hackney JA, et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep*. 2019;28(9):2455-2470.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.091
- Humby F, Lewis M, Ramamoorthi N, Hackney JA, Barnes MR, Bombardieri M, et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):761-772. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214539
- Rivellese F, Surace AEA, Goldmann K, Sciacca E, Çubuk C, Giorli G, et al.; R4RA collaborative group. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: Synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(6):1256-1268. doi: 10.1038/s41591-022-01789-0
- Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207-214. doi: 10.1097/BOR.0000000000000470
- Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The key comorbidities in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review. *J Clin Med*. 2021;10(3):509. doi: 10.3390/jcm10030509
- Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102405. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102405
- Sebastiani M, Vacchi C, Manfredi A, Cassone G. Personalized medicine and machine learning: A roadmap for the future. *J Clin Med*. 2022;11(14):4110. doi: 10.3390/jcm11144110
- Lin CMA, Cooles FAH, Isaacs JD. Precision medicine: The precision gap in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(12):725-733. doi: 10.1038/s41584-022-00845-w
- Pitzalis C, Choy EHS, Buch MH. Transforming clinical trials in rheumatology: Towards patient-centric precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):590-599. doi: 10.1038/s41584-020-0491-4
- Heutz J, de Jong PHP. Possibilities for personalised medicine in rheumatoid arthritis: Hype or hope. *RMD Open*. 2021;7:e001653. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001653
- Mucke J, Krusche M, Burmester GR. A broad look into the future of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221076211. doi: 10.1177/1759720X221076211
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):20-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973
- Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: Current position and considerations for next steps. *RMD Open*. 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Rao DA, Gurish MF, Marshall JL, Slowikowski K, Fonseka CY, Liu Y, et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature*. 2017;542(7639):110-114. doi: 10.1038/nature20810
- Paroli M, Caccavale R, Fiorillo MT, Spadea L, Gumina S, Candela V, et al. The double game played by Th17 cells in infection: Host defense and immunopathology. *Pathogens*. 2022;11(12):1547. doi: 10.3390/pathogens11121547
- Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(1):38-54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9
- 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
- Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(7):415-429. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400-406. [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya*

- Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-406 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
34. van Hamburg JP, Tas SW. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2018;87:69-81. doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.006
 35. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022;44(1):47-62. doi: 10.1007/s00281-022-00912-0
 36. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
 37. Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):491-501. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5
 38. Robert M, Miossec P, Hot A. The Th17 pathway in vascular inflammation: Culprit or consort? *Front Immunol*. 2022;13:888763. doi: 10.3389/fimmu.2022.888763
 39. Jiang X, Zhou R, Zhang Y, Zhu T, Li Q, Zhang W. Interleukin-17 as a potential therapeutic target for chronic pain. *Front Immunol*. 2022;13:999407. doi: 10.3389/fimmu.2022.999407
 40. Насонов ЕИ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430-437. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-437 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
 41. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13(6):668-677. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
 42. Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: A historical perspective from discovery to targeting. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):860-865. doi: 10.1038/s41423-021-00644-5
 43. Robert M, Miossec P. IL-17 in rheumatoid arthritis and precision medicine: From synovitis expression to circulating bioactive levels. *Front Med (Lausanne)*. 2019;5:364. doi: 10.3389/fmed.2018.00364
 44. Taams LS. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: Trials and tribulations. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20192048. doi: 10.1084/jem.20192048
 45. Zwicky P, Unger S, Becher B. Targeting interleukin-17 in chronic inflammatory disease: A clinical perspective. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20191123. doi: 10.1084/jem.20191123
 46. Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*. 2019;41(3):283-297. doi: 10.1007/s00281-019-00733-8
 47. Pöllinger B, Junt T, Metzler B, Walker UA, Allard C, et al. Th17 cells, not IL-17+ $\gamma\delta$ T cells, drive arthritic bone destruction in mice and humans. *J Immunol*. 2011;186(4):2602-2612. doi: 10.4049/jimmunol.1003370
 48. 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(11):6173-6177. doi: 10.4049/jimmunol.171.11.6173
 49. Plater-Zyberk C, Joosten LA, Helsen MM, Koenders MI, Baeuerle PA, van den Berg WB. Combined blockade of granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin 17 pathways potentially suppresses chronic destructive arthritis in a tumour necrosis factor alpha-independent mouse model. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):721-728. doi: 10.1136/ard.2007.085431
 50. Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den Bersseelaar L, Coenen-de Roo CJ, Joosten LA, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):650-659. doi: 10.1002/art.20001
 51. Bush KA, Farmer KM, Walker JS, Kirkham BW. 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(3):802-805. doi: 10.1002/art.10173
 52. Chao CC, Chen SJ, Adamopoulos IE, Davis N, Hong K, Vu A, et al. Anti-IL-17A therapy protects against bone erosion in experimental models of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity*. 2011;44(3):243-252. doi: 10.3109/08916934.2010.517815
 53. Koenders MI, Lubberts E, Oppers-Walgreen B, van den Bersseelaar L, Helsen MM, Di Padova FE, 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(1):141-149. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62961-6
 54. Ishiguro A, Akiyama T, Adachi H, Inoue J, Nakamura Y. Therapeutic potential of anti-interleukin-17A aptamer: suppression of interleukin-17A signaling and attenuation of autoimmunity in two mouse models. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):455-466. doi: 10.1002/art.30108
 55. Zhang Y, Ren G, Guo M, Ye X, Zhao J, Xu L, et al. Synergistic effects of interleukin-1 β and interleukin-17A antibodies on collagen-induced arthritis mouse model. *Int Immunopharmacol*. 2013;15(2):199-205. doi: 10.1016/j.intimp.2012.12.010
 56. Li Q, Ren G, Xu L, Wang Q, Qi J, Wang W, et al. Therapeutic efficacy of three bispecific antibodies on collagen-induced arthritis mouse model. *Int Immunopharmacol*. 2014;21(1):119-127. doi: 10.1016/j.intimp.2014.04.018
 57. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):963-970. doi: 10.1002/1529-0131(199905)42:5<963::AID-ANR15>3.0.CO;2-E
 58. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol*. 1998;161(1):409-414.
 59. Chabaud M, Page G, Miossec P. Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-alpha on macrophage inflammatory protein-3alpha production in rheumatoid arthritis: Regulation by soluble receptors and Th2 cytokines. *J Immunol*. 2001;167(10):6015-6020. doi: 10.4049/jimmunol.167.10.6015
 60. Chabaud M, Garnero P, Dayer JM, Guerne PA, Fossiez F, Miossec P. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2000;12(7):1092-1099. doi: 10.1006/cyto.2000.0681
 61. Hot A, Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):727-732. doi: 10.1136/ard.2010.143768
 62. Hot A, Zrioual S, Toh ML, Lenief V, Miossec P. IL-17A- versus IL-17F-induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in rheumatoid synoviocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):341-348. doi: 10.1136/ard.2010.132233
 63. Hwang SY, Kim JY, Kim KW, Park MK, Moon Y, Kim WU, et al. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF-kappaB- and PI3-kinase/Akt-dependent pathways. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R120-R128. doi: 10.1186/ar1038
 64. Zrioual S, Toh ML, Tournadre A, Zhou Y, Cazalis MA, Pachot A, et al. IL-17RA and IL-17RC receptors are essential for IL-17A-induced ELR+ CXC chemokine expression in synoviocytes and are overexpressed in rheumatoid blood. *J Immunol*. 2008;180(1):655-663. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.655
 65. Li G, Zhang Y, Qian Y, Zhang H, Guo S, Sunagawa M, et al. Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP2 and MMP9 expression through NF- κ B/HIF-1 α pathway. *Mol Immunol*. 2013;53(3):227-236. doi: 10.1016/j.molimm.2012.08.018
 66. Hot A, Zrioual S, Lenief V, Miossec P. IL-17 and tumour necrosis factor α combination induces a HIF-1 α -dependent invasive phenotype in synoviocytes. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1393-1401. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200867
 67. Moran EM, Mullan R, McCormick J, Connolly M, Sullivan O, Fitzgerald O, et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: Synergy with tumour necrosis factor-alpha, Oncostatin M and response

- to biologic therapies. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(4):R113. doi: 10.1186/ar2772
68. Adamopoulos IE, Chao CC, Geissler R, Laface D, Blumenschein W, Iwakura Y, et al. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF- κ B on osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(1):R29. doi: 10.1186/ar2936
 69. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006; 203(12):2673-2682. doi: 10.1084/jem.20061775
 70. Lavocat F, Maggi L, Annunziato F, Miossec P. T-cell clones from Th1, Th17 or Th1/17 lineages and their signature cytokines have different capacity to activate endothelial cells or synoviocytes. *Cytokine.* 2016; 88:241-250. doi: 10.1016/j.cyto.2016.09.019
 71. Lavocat F, Osta B, Miossec P. Increased sensitivity of rheumatoid synoviocytes to Schnurri-3 expression in TNF- α and IL-17A induced osteoblastic differentiation. *Bone.* 2016; 87:89-96. doi: 10.1016/j.bone.2016.04.008
 72. Dharmapatni AA, Smith MD, Crotti TN, Holding CA, Vincent C, Weedon HM, et al. TWEAK and Fn14 expression in the pathogenesis of joint inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):R51. doi: 10.1186/ar3294
 73. Park JS, Park MK, Lee SY, Oh HJ, Lim MA, Cho WT, et al. TWEAK promotes the production of interleukin-17 in rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2012;60(1):143-149. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.285
 74. Daoussis D, Andonopoulos AP, Lioussis SN. Wnt pathway and IL-17: novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Looking beyond the RANK-RANKL-OPG axis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(5):369-383. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.008
 75. Honorati MC, Neri S, Cattini L, Facchini A. Interleukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14(4):345-352. doi: 10.1016/j.joca.2005.10.004
 76. Zhang Q, Wu J, Cao Q, Xiao L, Wang L, He D, et al. A critical role of Cyr61 in interleukin-17-dependent proliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3602-3612. doi: 10.1002/art.24999
 77. Lee SY, Kwok SK, Son HJ, Ryu JG, Kim EK, Oh HJ, et al. IL-17-mediated Bcl-2 expression regulates survival of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through STAT3 activation. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R31. doi: 10.1186/ar4179
 78. Benedetti G, Bonaventura P, Lavocat F, Miossec P. IL-17A and TNF- α increase the expression of the antiapoptotic adhesion molecule Amigo-2 in arthritis synoviocytes. *Front Immunol.* 2016; 7:254. doi: 10.3389/fimmu.2016.00254
 79. Toh ML, Gonzales G, Koenders MI, Tournadre A, Boyle D, Lubberts E, et al. Role of interleukin 17 in arthritis chronicity through survival of synoviocytes via regulation of synoviolin expression. *PLoS One.* 2010;5(10):e13416. doi: 10.1371/journal.pone.0013416
 80. Kim EK, Kwon JE, Lee SY, Lee EJ, Kim DS, Moon SJ, et al. IL-17-mediated mitochondrial dysfunction impairs apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through activation of autophagy. *Cell Death Dis.* 2017;8(1):e2565. doi: 10.1038/cddis.2016.490
 81. Eljaafari A, Tartelin ML, Aissaoui H, Chevrel G, Osta B, Lavocat F, et al. Bone marrow-derived and synovium-derived mesenchymal cells promote Th17 cell expansion and activation through caspase 1 activation: Contribution to the chronicity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2147-2157. doi: 10.1002/art.34391
 82. Noack M, Ndongo-Thiam N, Miossec P. Interaction among activated lymphocytes and mesenchymal cells through podoplanin is critical for a high IL-17 secretion. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:148. doi: 10.1186/s13075-016-1046-6
 83. Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol.* 2011;30(9):1201-1207. doi: 10.1007/s10067-011-1737-y
 84. Suurmond J, Dorjée AL, Boon MR, Knol EF, Huizinga TW, Toes RE, 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(5):R150. doi: 10.1186/ar3466
 85. Ziolkowska M, Koc A, Luszczykiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers *in vitro* IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol.* 2000;164(5):2832-2838. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2832
 86. Misra S, Mondal S, Chatterjee S, Dutta S, Sinha D, Bhattacharjee D, et al. Interleukin-17 as a predictor of subclinical synovitis in the remission state of rheumatoid arthritis. *Cytokine.* 2022;153:155837. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155837
 87. Ndongo-Thiam N, Miossec P. A cell-based bioassay for circulating bioactive IL-17: Application to destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1629-1631. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207110
 88. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999;103(9):1345-1352. doi: 10.1172/JCI5703
 89. Siloși I, Boldeanu MV, Cojocaru M, Biciuşcă V, Pădureanu V, Bogdan M, et al. The relationship of cytokines IL-13 and IL-17 with autoantibodies profile in early rheumatoid arthritis. *J Immunol Res.* 2016;2016:3109135. doi: 10.1155/2016/3109135
 90. Costa CM, Santos MATD, Pernambuco AP. Elevated levels of inflammatory markers in women with rheumatoid arthritis. *J Immunoassay Immunochem.* 2019;40(5):540-554. doi: 10.1080/15321819.2019.1649695
 91. Schofield C, Fischer SK, Townsend MJ, Mosesova S, Peng K, Setiadi AF, et al. Characterization of IL-17AA and IL-17FF in rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. *Bioanalysis.* 2016;8(22):2317-2327. doi: 10.4155/bio-2016-0207
 92. Lee YH, Bae SC. Associations between circulating IL-17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: A meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2017;93(1102):465-471. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134637
 93. Honorati MC, Meliconi R, Pulsatelli L, Canè S, Frizziero L, Facchini A. High *in vivo* expression of interleukin-17 receptor in synovial endothelial cells and chondrocytes from arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(5):522-527. doi: 10.1093/rheumatology/40.5.522
 94. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, Juhasz KM, Bird PA, Lee CS, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1122-1131. doi: 10.1002/art.21749
 95. Kim KW, Cho ML, Park MK, Yoon CH, Park SH, Lee SH, et al. Increased interleukin-17 production via a phosphoinositide 3-kinase/Akt and nuclear factor kappaB-dependent pathway in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):R139-R148. doi: 10.1186/ar1470
 96. Zrioual S, Ecochard R, Tournadre A, Lenief V, Cazalis MA, Miossec P. Genome-wide comparison between IL-17A- and IL-17F-induced effects in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol.* 2009;182(5):3112-3120. doi: 10.4049/jimmunol.0801967
 97. Lee K, Min HK, Koh SH, Lee SH, Kim HR, Ju JH, et al. Prognostic signature of interferon- γ and interleukin-17A in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(5):999-1005. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mkbvch
 98. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):383-391. doi: 10.1002/art.27186
 99. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, 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(4):R784-R795. doi: 10.1186/ar1733

100. van Hamburg JP, Asmawidjaja PS, Davelaar N, Mus AM, Colin EM, Hazes JM, 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(1):73-83. doi: 10.1002/art.30093
101. Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Kobashigawa T, Yamanaka H. 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
102. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: What have we learned? *Annu Rev Immunol.* 2001;19:163-196. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.163
103. Fossiez F, Djossou O, Chomarar P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183(6):2593-2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593
104. Hartupée J, Liu C, Novotny M, Li X, Hamilton T. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization. *J Immunol.* 2007;179(6):4135-4141. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.4135
105. Hartupée J, Liu C, Novotny M, Sun D, Li X, Hamilton TA. IL-17 signaling for mRNA stabilization does not require TNF receptor-associated factor 6. *J Immunol.* 2009;182(3):1660-1666. doi: 10.4049/jimmunol.182.3.1660
106. Herjan T, Hong L, Bubenik J, Bulek K, Qian W, Liu C, et al. IL-17-receptor-associated adaptor Act1 directly stabilizes mRNAs to mediate IL-17 inflammatory signaling. *Nat Immunol.* 2018;19(4):354-365. doi: 10.1038/s41590-018-0071-9
107. Beringer A, Thiam N, Molle J, Bartosch B, Miossec P. Synergistic effect of interleukin-17 and tumour necrosis factor- α on inflammatory response in hepatocytes through interleukin-6-dependent and independent pathways. *Clin Exp Immunol.* 2018;193(2):221-233. doi: 10.1111/cei.13140
108. Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(Suppl 2):ii3-ii10. doi: 10.1093/rheumatology/keg326
109. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, van Den Berg W, Miossec P. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2001;3(3):168-177. doi: 10.1186/ar294
110. Kehlen A, Pachnio A, Thiele K, Langner J. Gene expression induced by interleukin-17 in fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis: upregulation of hyaluronan-binding protein TSG-6. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(4):R186-R192. doi: 10.1186/ar762
111. Wu Q, Wang Y, Wang Q, Yu D, Wang Y, Song L, et al. The bispecific antibody aimed at the vicious circle of IL-1 β and IL-17A, is beneficial for the collagen-induced rheumatoid arthritis of mice through NF- κ B signaling pathway. *Immunol Lett.* 2016;179:68-79. doi: 10.1016/j.imlet.2016.09.001
112. Lee KMC, Achuthan AA, Hamilton JA. GM-CSF: A promising target in inflammation and autoimmunity. *Immunotargets Ther.* 2020;9:225-240. doi: 10.2147/ITT.S262566
113. van Nieuwenhuijze AE, van de Loo FA, Walgreen B, Bennink M, Helsen M, van den Bersselaar L, et al. Complementary action of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukin-17A induces interleukin-23, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, and matrix metalloproteinases and drives bone and cartilage pathology in experimental arthritis: Rationale for combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):163. doi: 10.1186/s13075-015-0683-5
114. Dakin SG, Coles M, Sherlock JP, Powrie F, Carr AJ, Buckley CD. Pathogenic stromal cells as therapeutic targets in joint inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(12):714-726. doi: 10.1038/s41584-018-0112-7
115. Liu D, Cao T, Wang N, Liu C, Ma N, Tu R, et al. IL-25 attenuates rheumatoid arthritis through suppression of Th17 immune responses in an IL-13-dependent manner. *Sci Rep.* 2016;6:36002. doi: 10.1038/srep36002
116. Lavocat F, Ndongo-Thiam N, Miossec P. Interleukin-25 produced by synoviocytes has anti-inflammatory effects by acting as a receptor antagonist for interleukin-17A function. *Front Immunol.* 2017;8:647. doi: 10.3389/fimmu.2017.00647
117. Ndongo-Thiam N, Clement A, Pin JJ, Razanajaona-Doll D, Miossec P. Negative association between autoantibodies against IL-17, IL-17/anti-IL-17 antibody immune complexes and destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1420-1422. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209149
118. Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, Galm M, Baum W, Kitson C, 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 Rheumatol.* 2015;67(1):51-62. doi: 10.1002/art.38896
119. Fleischmann RM, Wagner F, Kivitz AJ, Mansikka HT, Khan N, Othman AA, et al. Safety, tolerability, and pharmacodynamics of ABT-122, a tumor necrosis factor- and interleukin-17-targeted dual variable domain immunoglobulin, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(12):2283-2291. doi: 10.1002/art.40319
120. Khatri A, Goss S, Jiang P, Mansikka H, Othman AA. Pharmacokinetics of ABT-122, a TNF- α - and IL-17A-targeted dual-variable domain immunoglobulin, in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis: Results from three phase I trials. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(5):613-623. doi: 10.1007/s40262-017-0580-y
121. Lyman M, Lieu V, Richardson R, Timmer A, Stewart C, Granger S, et al. A bispecific antibody that targets IL-6 receptor and IL-17A for the potential therapy of patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Biol Chem.* 2018;293(24):9326-9334. doi: 10.1074/jbc.M117.818559
122. Qi J, Kan F, Ye X, Guo M, Zhang Y, Ren G, et al. A bispecific antibody against IL-1 β and IL-17A is beneficial for experimental rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2012;14(4):770-778. doi: 10.1016/j.intimp.2012.10.005
123. Benschop RJ, Chow CK, Tian Y, Nelson J, Barmettler B, Atwell S, et al. Development of tibatuzumab, a tetravalent bispecific antibody targeting BAFF and IL-17A for the treatment of autoimmune disease. *MAbs.* 2019;11(6):1175-1190. doi: 10.1080/19420862.2019.1624463
124. Blanco FJ, Mörické R, Dokoupilova E, Codding C, Neal J, Andersson M, et al. Secukinumab in active rheumatoid arthritis: A phase III randomized, double-blind, active comparator- and placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1144-1153. doi: 10.1002/art.40070
125. Tahir H, Deodhar A, Genovese M, Takeuchi T, Aelion J, Van den Bosch F, et al. Secukinumab in active rheumatoid arthritis after anti-TNF α therapy: A randomized, double-blind placebo-controlled phase 3 study. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):475-488. doi: 10.1007/s40744-017-0086-y
126. Burmester GR, Durez P, Shestakova G, Genovese MC, Schulze-Koops H, Li Y, 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(1):49-55. doi: 10.1093/rheumatology/kev258
127. Genovese MC, Greenwald M, Cho CS, Berman A, Jin L, Cameron GS, et al. A phase II randomized study of subcutaneous ixekizumab, an anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients who were naive to biologic agents or had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(7):1693-1704. doi: 10.1002/art.38617
128. Pavelka K, Chon Y, Newmark R, Lin SL, Baumgartner S, Erondu N. A study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of brodalumab in subjects with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *J Rheumatol.* 2015;42(6):912-919. doi: 10.3899/jrheum.141271
129. Glatt S, Taylor PC, McInnes IB, Schett G, Landewé R, Baeten D, et al. Efficacy and safety of bimekizumab as add-on therapy for rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to certolizumab pegol: A proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1033-1040. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214943

130. Genovese MC, Weinblatt ME, Aelion JA, Mansikka HT, Peloso PM, Chen K, et al. ABT-122, a bispecific dual variable domain immunoglobulin targeting tumor necrosis factor and interleukin-17A, in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: A randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1710-1720. doi: 10.1002/art.40580
131. Smolen JS, Agarwal SK, Ilivanova E, Xu XL, Miao Y, Zhuang Y, et al. A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):831-839. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209831
132. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al.; Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2(52):52ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001107
133. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Mazurov V, 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(6):863-869. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201601
134. Strand V, Kosinski M, Gnanasakthy A, Mallya U, Mpofu S. Secukinumab treatment in rheumatoid arthritis is associated with incremental benefit in the clinical outcomes and HRQoL improvements that exceed minimally important thresholds. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:31. doi: 10.1186/1477-7525-12-31
135. Genovese MC, Durez P, Richards HB, Supronik J, Dokoupilova E, Aelion JA, 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(3):414-421. doi: 10.3899/jrheum.130637
136. Tlustochowicz W, Rahman P, Serio B, Krammer G, Porter B, Widmer A, 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(3):495-503. doi: 10.3899/jrheum.150117
137. de Almeida DE, Ling S, Holoshitz J. New insights into the functional role of the rheumatoid arthritis shared epitope. *FEBS Lett.* 2011;585(23):3619-3626. doi: 10.1016/j.febslet.2011.03.035
138. Koenders MI, Marijnissen RJ, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Di Padova FE, van de Loo FA, et al. T cell lessons from the rheumatoid arthritis synovium SCID mouse model: CD13-rich synovium lacks response to CTLA-4lg but is successfully treated by interleukin-17 neutralization. *Arthritis Rheum.* 2012;64(6):1762-1770. doi: 10.1002/art.34352
139. Huang Y, Fan Y, Liu Y, Xie W, Zhang Z. Efficacy and safety of secukinumab in active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2019;38(10):2765-2776. doi: 10.1007/s10067-019-04595-1
140. Dokoupilová E, Aelion J, Takeuchi T, Malavolta N, Sfikakis PP, Wang Y, et al. Secukinumab after anti-tumour necrosis factor- α therapy: A phase III study in active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47(4):276-281. doi: 10.1080/03009742.2017.1390605
141. Genovese MC, Weinblatt ME, Mease PJ, Aelion JA, Peloso PM, Chen K, et al. Dual inhibition of tumour necrosis factor and interleukin-17A with ABT-122: Open-label long-term extension studies in rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(11):1972-1981. doi: 10.1093/rheumatology/key173
142. Georgantas RW III, Ruzek M, Davis JW, Hong F, Asque E, Idler K, et al. Genomic and epigenetic bioinformatics demonstrate dual TNF- α and IL17A target engagement by ABT-122, and suggest mainly TNF- α -mediated relative target contribution to drug response in MTX-IR rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(Suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/genomic-and-epigenetic-bioinformatics-demonstrate-dual-tnf-%ce%b1-and-il17a-target-engagement-by-abt-122-and-suggest-mainly-tnf-%ce%b1-mediated-relative-target-contribution-to-drug-response-i/>. (Accessed: DD Month 2023).
143. Mease PJ, Genovese MC, Weinblatt ME, Peloso PM, Chen K, Othman AA, et al. Phase II study of ABT-122, a tumor necrosis factor- and interleukin-17A-targeted dual variable domain immunoglobulin, in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1778-1789. doi: 10.1002/art.40579
144. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1114-1123. doi: 10.1056/NEJMoa050524
145. Smolen JS, Kay J, Doyle M, Landewé R, Matteson EL, Gaylis N, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors: Findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):14. doi: 10.1186/s13075-015-0516-6
146. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932
147. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-2806. doi: 10.1002/art.22025
148. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013;19(7):822-824. doi: 10.1038/nm.3260
149. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):63-68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
150. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med.* 2021;385(7):628-639. doi: 10.1056/NEJMra1909094
151. He C, Xue C, Zhu G, Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(4):895-906. doi: 10.1111/jcpt.13416
152. Tam HKJ, Robinson PC, Nash P. Inhibiting IL-17A and IL-17F in rheumatic disease: Therapeutics help to elucidate disease mechanisms. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(10):310-320. doi: 10.1007/s11926-022-01084-4
153. van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, Aarass S, Tang MW, Ramwadhoebe TH, 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 nonresponse to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):426. doi: 10.1186/s13075-014-0426-z
154. Gullick NJ, Evans HG, Church LD, Jayaraj DM, Filer A, Kirkham BW, et al. Linking power Doppler ultrasound to the presence of Th17 cells in the rheumatoid arthritis joint. *PLoS One.* 2010;5(9):e12516. doi: 10.1371/journal.pone.0012516
155. Chen DY, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. 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.* 2011;13(4):R126. doi: 10.1186/ar3431
156. Alzabin S, Abraham SM, Taher TE, Palfreeman A, Hull D, McNamee K, et al. Incomplete response of inflammatory arthritis to TNF α blockade is associated with the Th17 pathway. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1741-1748. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201024

157. Hull DN, Williams RO, Pathan E, Alzabin S, Abraham S, Taylor PC. Anti-tumour necrosis factor treatment increases circulating T helper type 17 cells similarly in different types of inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2015;181(3):401-406. doi: 10.1111/cei.12626
158. Hull DN, Cooksley H, Chokshi S, Williams RO, Abraham S, Taylor PC. Increase in circulating Th17 cells during anti-TNF therapy is associated with ultrasonographic improvement of synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):303. doi: 10.1186/s13075-016-1197-5
159. Yue C, You X, Zhao L, Wang H, Tang F, Zhang F, et al. The effects of adalimumab and methotrexate treatment on peripheral Th17 cells and IL-17/IL-6 secretion in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2010;30(12):1553-1557. doi: 10.1007/s00296-009-1179-x
160. Aerts NE, De Knop KJ, Leysen J, Ebo DG, Bridts CH, Weyler JJ, 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(12):2264-2272. doi: 10.1093/rheumatology/keq224
161. Basdeo SA, Cluxton D, Sulaimani J, Moran B, Canavan M, Orr C, et al. Ex-Th17 (nonclassical Th1) cells are functionally distinct from classical Th1 and Th17 cells and are not constrained by regulatory T cells. *J Immunol.* 2017;198(6):2249-2259. doi: 10.4049/jimmunol.1600737
162. Millier MJ, Fanning NC, Frampton C, Stamp LK, Hessian PA. Plasma interleukin-23 and circulating IL-17A+IFN γ + ex-Th17 cells predict opposing outcomes of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):57. doi: 10.1186/s13075-022-02748-3
163. Дибров ДА. АЦЦП-негативный ревматоидный артрит – клинические и иммунологические особенности. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):314-326. [Dibrov DA. ACCP-negative rheumatoid arthritis – clinical and immunological features. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):314-326 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-314-326
164. Li K, Wang M, Zhao L, Liu Y, Zhang X. ACPA-negative rheumatoid arthritis: from immune mechanisms to clinical translation. *eBioMed.* 2022;m83:104233. doi: 10/10/1016/jebiom.2022.104233
165. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(4):440-444. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216694
166. Barra L, Pope JE, Orav JE, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, et al.; CATCH Investigators. Prognosis of seronegative patients in a large prospective cohort of patients with early inflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(12):2361-2369. doi: 10.3899/jrheum.140082
167. Carbonell-Bobadilla N, Soto-Fajardo C, Amezcua-Guerra LM, Batres-Marroquín AB, Vargas T, Hernández-Diazcouder A, et al. Patients with seronegative rheumatoid arthritis have a different phenotype than seropositive patients: A clinical and ultrasound study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:978351. doi: 10.3389/fmed.2022.978351
168. Nordberg LB, Lillegraven S, Lie E, Aga AB, Olsen IC, Hammer HB, et al.; and the ARCTIC working group. Patients with seronegative RA have more inflammatory activity compared with patients with seropositive RA in an inception cohort of DMARD-naïve patients classified according to the 2010 ACR/EULAR criteria. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):341-345. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208873
169. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195550. doi: 10.1371/journal.pone.0195550
170. Qu C-H, Hou Y, Bi YF, Han QR, Jiao QR, Zou QF. Diagnostic values of serum IL-10 and IL-17 in rheumatoid arthritis and their correlation with serum IgG4 protein. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23:1898-1906.
171. Mease PJ, Bhutani MK, Hass S, Yi E, Hur P, Kim N. Comparison of clinical manifestations in rheumatoid arthritis vs. spondyloarthritis: A systematic literature review. *Rheumatol Ther.* 2022;9(2):331-378. doi: 10.1007/s40744-021-00407-8
172. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open.* 2018;4(2):e000656. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000656
173. Paalanen K, Puolakka K, Nikiphorou E, Hannonen P, Sokka T. Is seronegative rheumatoid arthritis true rheumatoid arthritis? A nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):2391-2395. doi: 10.1093/rheumatology/keaa623
174. Osman N, Mohamed FI, Hassan AA, Kamel SR, Ahmed SS. Frequency of inflammatory back pain and sacroiliitis in Egyptian patients with rheumatoid arthritis. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2019;50:25. doi: 10.1186/s43055-019-0019-6
175. Can G, Solmaz D, Binicier O, Akar S, Birlık M, Soysal O, et al. High frequency of inflammatory back pain and other features of spondyloarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2013;33(5):1289-1293. doi: 10.1007/s00296-012-2553-7
176. Flores-Robles BJ, Labrador-Sánchez E, Andrés-Trasahedo E, Pinillos-Aransay V, Joven-Zapata MY, Torrecilla Lerena L, et al. Concurrence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: Analysis of seven cases and literature review. *Case Rep Rheumatol.* 2022;2022:8500567. doi: 10.1155/2022/8500567
177. Zhao GW, Huang LF, Li D, Zeng Y. Ankylosing spondylitis coexists with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome: A case report with literature review. *Clin Rheumatol.* 2021;40(5):2083-2086. doi: 10.1007/s10067-020-05350-7
178. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):329-336. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117
179. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV, Iannone F, Lie E, Canhão H, et al. Brief report: Association of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity with better effectiveness of abatacept: Results from the pan-European registry analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1346-1352. doi: 10.1002/art.39595
180. Harrold LR, Litman HJ, Connolly SE, Kelly S, Hua W, Alemao E, et al. Effect of anticitrullinated protein antibody status on response to abatacept or antitumor necrosis factor- α therapy in patients with rheumatoid arthritis: A US national observational study. *J Rheumatol.* 2018;45(1):32-39. doi: 10.3899/jrheum.170007
181. Mulhearn B, Barton A, Viatte S. Using the immunophenotype to predict response to biologic drugs in rheumatoid arthritis. *J Pers Med.* 2019;9(4):46. doi: 10.3390/jpm9040046
182. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DP, et al.; BRAGGSS. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):69-74. doi: 10.1136/ard.2007.084715

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
 Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>
 Коротаева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
 Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
 Усачева Ю.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3377-7700>