

Интерлейкин 17 как центральный компонент патогенеза боли, связанной с иммуновоспалительным процессом: новая «мишень» фармакотерапии

А.Е. Каратеев, Е.Ю. Полищук, Т.В. Дубинина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич,
aekarat@yandex.ru
Contacts:
Andrey Karateev,
aekarat@yandex.ru

Поступила 25.01.2023
Принята 04.03.2023



Каратеев Андрей Евгеньевич — д.м.н., начальник отдела воспалительных заболеваний суставов, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Современная патогенетическая терапия иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) направлена не только на снижение активности (хотя достижение ремиссии и низкой воспалительной активности остается основной целью лечения), но и на максимально быстрое и полное устранение основных симптомов, вызывающих снижение качества жизни пациентов. Особое значение придается эффективному контролю хронической боли — основному и наиболее тягостному проявлению ИВРЗ. Для решения этой задачи продолжается активное изучение патогенеза хронической боли при ИВРЗ, направленное на поиск новых «мишеней» фармакотерапии. Так, в настоящее время четко доказана роль нейропластических изменений, центральной сенситизации (ЦС) и коморбидной фибромиалгии как важнейшего элемента формирования клинической картины ИВРЗ. Признаки ЦС в зависимости от инструмента ее выявления определяются у 20–40% больных ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом (ПсА) и аксиальным спондилоартритом (аксСпА).

Принципиальную роль в развитии хронической боли при ИВРЗ играет интерлейкин (ИЛ) 17. Этот цитокин занимает ведущую позицию в развитии «цитокинового каскада», индуцируя синтез различных цитокинов и хемокинов, а также хемотаксис и активацию нейтрофилов и Т-клеток. Индукция синтеза медиаторов воспаления (в т. ч. простагландина E2) определяет роль ИЛ-17 в активации ноцицепторов и их сенситизации. Также ИЛ-17 принимает активное участие в нейроиммунных взаимодействиях, активируя клетки глии и воздействуя на рецепторы, представленные на мембране нейронов задних рогов спинного мозга. Это определяет роль ИЛ-17 как одного из индукторов развития нейропластических изменений и ЦС.

Фармакологическая блокада ИЛ-17 — известный путь подавления активности ИВРЗ, таких как ПсА и аксСпА. Однако этот механизм позволяет также оказывать существенное влияние на хроническую боль. В частности, ингибитор ИЛ-17 иксекизумаб показал высокий анальгетический потенциал в ходе серии исследований при ПсА и аксСпА (SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2, COAST V и COAST W). Важно отметить, что этот препарат демонстрировал очень быстрый обезболивающий эффект: интенсивность болевых ощущений статистически значимо снижалась уже через 7 дней после первого введения. Эти данные позволяют говорить о специфическом влиянии иксекизумаба на ноцицептивную систему, независимую от противовоспалительного эффекта. Данный факт позволяет рассматривать иксекизумаб как препарат выбора для лечения пациентов с ПсА и аксСпА, испытывающих выраженную боль и имеющих признаки ЦС и фибромиалгии.

Ключевые слова: интерлейкин 17, хроническая боль, центральная сенситизация, иксекизумаб, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит

Для цитирования: Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Дубинина ТВ. Интерлейкин 17 как центральный компонент патогенеза боли, связанной с иммуновоспалительным процессом: новая «мишень» фармакотерапии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):154–161.

INTERLEUKIN 17 AS A CENTRAL COMPONENT OF THE PATHOGENESIS OF PAIN ASSOCIATED WITH IMMUNOINFLAMMATORY PROCESS: A NEW “TARGET” OF PHARMACOTHERAPY

Andrey E. Karateev, Elena Yu. Polishchuk, Tatiana V. Dubinina

Modern pathogenetic therapy of inflammatory rheumatic diseases (IRD) is aimed not only at reducing disease activity (although achieving remission and low disease activity remains the main goal of treatment), but also at eliminating as quickly and completely as possible the main symptoms that cause a decrease in the quality of life of patients. Particular importance is attached to effective control of chronic pain — the main and most distressing manifestation of IRD. To solve this problem, the pathogenesis of chronic pain in IRD continues to be actively studied, aimed at finding new “targets” of pharmacother-

apy. Thus, the role of central sensitization (CS) and comorbid fibromyalgia in the formation of clinical manifestations of IRD is now clearly proven. Signs of CS, depending on the instrument of its detection, are determined in 20–40% of patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and axial spondyloarthritis (AxSpA).

Interleukin (IL) 17 plays a fundamental role in the development of chronic pain in IRD. This cytokine takes a leading position in the development of the "cytokine cascade", inducing the synthesis of various cytokines and chemokines, as well as chemotaxis and activation of neutrophils and T cells. Induction of synthesis of inflammatory mediators (including prostaglandin E2) determines the role of IL-17 in activation of nociceptors and their sensitization. IL-17 also takes an active part in neuroimmune interactions by activating glia cells and affecting receptors present on the membrane of neurons of the posterior horns of the spinal cord. This defines the role of IL-17 as one of the inducers of CS development.

Pharmacologic blockade of IL-17 is a known pathway to suppress the activity of IIRPs such as PsA and AxSpA. However, this mechanism also allows for significant effects on chronic pain. In particular, the IL-17 inhibitor ixekizumab has shown high analgesic potential in a series of studies in PsA and AxSpA (SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2, COAST V and COAST W). It is important to note that this drug demonstrated a very rapid analgesic effect: pain intensity was significantly reduced already 7 days after the first injection. These data suggest a specific effect of ixekizumab on the nociceptive system, independent of the anti-inflammatory effect. This fact allows us to consider ixekizumab as a drug of choice for the treatment of patients with PsA and AxSpA who experience severe pain and have signs of CS and fibromyalgia.

Key words: interleukin 17, chronic pain, central sensitization, ixekizumab, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis

For citation: Karateev AE, Polishchuk EYu, Dubinina TV. Interleukin 17 as a central component of the pathogenesis of pain associated with immuno-inflammatory process: A new "target" of pharmacotherapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2): 154–161 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-154-161

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), такие как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА), аксиальный спондилоартрит (аксСпА), — это неуклонно прогрессирующая патология, определяющая серьезные страдания, инвалидизацию и реальную угрозу гибели пациентов вследствие системных проявлений, развития коморбидных болезней и осложнений терапии [1]. Высокая распространенность ИВРЗ (частота РА в современной популяции составляет от 0,2 до 1%, ПсА — от 0,1% до 2,0%, аксСпА — от 0,1% до 1,4%) и поражение лиц преимущественно молодого и среднего, трудоспособного возраста определяют несомненную медицинскую и социальную значимость этих нозологических форм [2–4]. Поэтому разработка методов эффективного лечения ИВРЗ всегда рассматривалась как одна из приоритетных задач ревматологической науки.

Сегодня, благодаря успехам фундаментальной исследований и фармакологической индустрии, практикующие врачи получили в свое распоряжение весьма действенные инструменты патогенетической терапии ИВРЗ. Это прежде всего генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы янус-киназ (иJAK), способные целенаправленно подавлять биологические эффекты цитокинов, вызывающих каскад иммунного воспаления. Применение комбинированной патогенетической терапии, включающей синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и ГИБП/иJAK, позволяет достичь принципиальной цели терапии ИВРЗ (согласно стратегии «лечение до достижения цели» (T2T, treat-to-target)) — ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) у большей части пациентов [1].

Более того, высокий лечебный потенциал современных терапевтических схем позволяет не только остановить прогрессирование болезни, но и ставит амбициозную задачу добиться достаточно высокого качества жизни пациентов с ИВРЗ, максимально приближенного к состоянию здоровых людей [5].

Это принципиально важно, поскольку качество жизни ревматологических больных существенно снижено. В частности, Z. Yang и соавт. [6] недавно представили метаанализ 75 исследований, в которых оценивалось качество жизни больных псориазом, бляшечным псориазом и ПсА с использованием опросника EQ-5D (EuroQol Five-Dimension). Интересно, что наименьший процент жалоб

пациентов определялся в категории «уход за собой», а наибольший — в категории «боль/дискомфорт», особенно у пациентов с ПсА. Значительное снижение качества жизни больных аксСпА было показано в исследовании EMAS, проводившимся в 13 странах Европы в 2017–2018 гг.; 90,1% опрошенных пациентов отметили существенные проблемы по таким параметрам, как социальное взаимодействие, общественная жизнь, утрата трудоспособности и страх за будущее [7].

Необходимо отметить четкую взаимосвязь между активностью ИВРЗ и снижением качества жизни. Иллюстрацией этого положения может служить метаанализ 37 исследований ($n=31983$), проведенный M. Haridoss и соавт. [8]. Согласно полученным данным, у пациентов с РА с отсутствием, низкой, умеренной и высокой активностью по DAS28 (Disease Activity Score 28) средний уровень счета по EQ-5D составлял 0,78 (0,65–0,90), 0,73 (0,65–0,80), 0,53 (0,32–0,74) и 0,47 (0,32–0,62) соответственно.

Параметры, оцениваемые самим пациентом

Ведущее значение в снижении качества жизни пациентов с ИВРЗ играют основные симптомы болезни, описываемые как PRO — «patients reported outcomes» («параметры, оцениваемые самим пациентом»). К ним относится прежде всего боль, а также усталость (утомляемость), нарушение функции, плохое общее самочувствие и психоэмоциональные нарушения (депрессия и тревога) [5].

Боль является наиболее характерным и тягостным проявлением ИВРЗ. Согласно данным D.F. McWilliams и соавт. [9], наблюдавших три когорты британских пациентов с РА, «дискретная персистирующая» боль наблюдалась в течение 3 лет наблюдения (несмотря на лечение) в 59–79% случаев. В своем обзоре, посвященном данной теме, V. Kodumudi и K. Rajput [10] выяснили, что боль отмечается у 88% больных ПсА. Интенсивная воспалительная боль в спине — «визитная карточка» аксСпА; однако следует отметить, что источники боли при этом круге заболеваний не ограничиваются только позвоночником. Более 50% пациентов также испытывают выраженные суставные боли (особенно серьезные страдания вызывает коксит), а также болевые ощущения, связанные с энтезитами, а 25–30%

больных аксСпА испытывают боли, связанные с поражением глаз [11–13].

Вторым по значимости симптомом, определяющим тяжесть страданий и снижение качества жизни больных ИВРЗ, является слабость (утомляемость) [14]. По мнению E. Beckers и соавт. [15], оценивших результаты 134 обзоров по данной тематике, выраженная или очень выраженная слабость отмечается у 2/3 больных с этими нозологическими формами. В недавно опубликованном обзоре G. Chmielewski и соавт. [16] распространенность усталости (на уровне умеренной и выраженной интенсивности по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) и другим инструментам оценки) при РА составляет 40–70%, при АС – 50–70%, при ПсА – 30–50%.

Значительную роль в формировании клинической картины ИВРЗ играют психоэмоциональные нарушения, частота которых весьма высока. Так, согласно метаанализу 33 исследований ($n=74633$), проведенному J. Hill и соавт. [17], частота тревожных нарушений при РА составляет 62,1% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 43,6–80,6%), депрессии – 32,1% (95% ДИ: 21,6–42,7%). При этом, по данным A.R. Machin и соавт. [18], которые провели анализ 20 работ ($n=7452$), тревога и депрессия у больных РА четко коррелировала с показателями активности заболевания и качеством жизни.

Частота депрессии и тревоги при ПсА была оценена E.Z. Zusman и соавт. [19] по данным 18 исследований. Она составила 17% и 19%, что на 44% и 49% соответственно превосходило аналогичные показатели в здоровой популяции. Согласно данным метаанализа 16 исследований, проведенного S. Zhao и соавт. [20], выраженная депрессия (>11 по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)) была зафиксирована в среднем у 15% больных аксСпА.

Любопытно отметить, что, несмотря на отличия в патогенезе и клинике ИВРЗ, пациенты с разными нозологическими формами демонстрируют близкую оценку основных симптомов. Это демонстрируют данные двух регистров CORRONA, включавшие 11350 пациентов с РА, 2003 пациентов с ПсА и 495 пациентов с аксСпА. В среднем оценка общей активности заболевания пациентами составила при РА, ПсА и аксСпА 43,2, 36,9 и 50,2, боли – 39,5, 38,9 и 46,1, усталости – 43,4, 41,1 и 48,3 по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) соответственно [21].

Особенности хронической боли при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Появление кардинальных симптомов ИВРЗ – боли и усталости – традиционно связывается с иммуновоспалительным повреждением структур скелетно-мышечной системы. «Атака» иммунных комплексов и активированного комплемента на высокодифференцированные клетки и межклеточный матрикс вызывает каскад некробиотических изменений, сопровождающийся массивным выбросом DAMP (damage-associated molecular pattern, молекулярный комплекс повреждения) – «обломков» биологических структур (фосфолипидов, ДНК и РНК, структурных белков) и активных субстанций (ионов H^+ и K^+ , белков теплового шока – Hsp60, Hsp70 и Hsp90, убиквитина, свободных жирных кислот и др.), являющихся мощным стимулом для периферических болевых рецепторов. Цитокин-индуцированная гиперпродукция медиаторов

воспаления – простагландина E2 (ПГЕ2), лейкотриена B4 (ЛТВ4), фактора роста нервов (ФРН), субстанции P (сР), брадикинина, гистамина и др. – усиливает активацию ноцицепторов и вызывает феномен периферической сенситизации, существенно повышая чувствительность нервных окончаний к болевым и неболевым стимулам [22–24].

Однако развитие хронической боли при ИВРЗ определяется не только периферическими механизмами. Стойкая ноцицептивная афферентация, вызванная постоянной стимуляцией и сенситизацией болевых рецепторов, является весьма энергозатратным процессом, что связано с необходимостью поддержания трансмембранного ионного градиента и синтеза нейротрансмиттеров с области синаптических переходов. Ответом нейронов на длительную болевую стимуляцию становятся функциональные изменения нервных волокон, призванные снизить потребность в аденозинтрифосфате и проявляющиеся активацией потенциал-зависимых рецепторов (VGSCs, VGCCs, VGKCs) с открытием связанных с ними ионных каналов (для снижения потенциала действия). Кроме этого, системное воспаление оказывает активирующее действие на нейрональное окружение (через клетки микроглии, астроциты, леммоциты, резидентные макрофаги нейрональной ткани), стимулируя лиганд-зависимые трансмембранные каналы. Ведущую роль здесь играют глутаматные рецепторы (NMDA (N-methyl-D-aspartate), AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)), пуриновые рецепторы (P_2X), TrkA-рецептор (для ФРН), NK1R (neurokinin-1 receptor; для сР); кроме этого, прямое возбуждающее действие на лиганд-зависимые ионные каналы могут оказывать цитокины и хемокины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), CXCL-8, CCL2-5, 11 и др. [22–24].

Комплекс функциональных изменений болевых нейронов, охватывающий в первую очередь зону первичной модуляции ноцицептивного сигнала (синапсы задних рогов спинного мозга (ЗРСМ)), приводит к т. н. нейропластическим изменениям. Их патофизиологическим проявлением становится феномен *центральной сенситизации* (ЦС) – снижение потенциала действия и более легкое возбуждение (деполяризация мембраны и активация синаптического выброса нейротрансмиттеров) ноцицептивных нейронов в ответ на болевые и неболевые стимулы, что приводит к значительному снижению болевого порога, аллодинии и проявлению симптомов, напоминающих невропатическую боль (типичные дескрипторы – «жгучая», «стреляющая», «разрезающая», «холодящая» боль) [22–26].

ЦС рассматривается сегодня как важнейший элемент формирования хронической *дисфункциональной* боли. Весьма серьезную ситуацию с этой патологией демонстрирует недавно опубликованный метаанализ 63 исследований ($n=13035$), проведенный Z. Rutter-Locher и соавт. [27]. У пациентов с ИВРЗ (РА, ПсА, СпА) признаки высоковероятной ЦС (в т. ч. проявляющейся симптомами невропатической боли) выявляются с использованием опросника DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) – у 31%, PainDETECT – у 36%, LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale) – у 40%, CSI (Central Sensitization Inventory) – у 42%.

Сочетание ЦС и психоэмоциональных нарушений (в развитии которых активное участие принимает системное воспаление) определяет ситуацию, когда хроническая боль формируется в виде самостоятельного синдрома, относительно независимого от периферического тканевого

повреждения и иммунного воспаления. По сути речь идет о развитии фибромиалгии (ФМ) как коморбидного заболевания, что существенно меняет клиническую картину ИВРЗ и снижает субъективный ответ пациента на проводимую патогенетическую терапию [25, 26]. Так, по результатам метаанализа 40 исследований, проведенного S.J. Duffield и соавт. [28], частота ФМ у пациентов с РА достигает 21% (от 4,9% до 52,4%), у пациентов с ПсА — 18% (от 9,6% до 27,2%), у пациентов с аксСпА — 13,0% (от 4,11% до 25,2%).

ЦС и ФМ («невоспалительная боль») считаются одной из причин сохранения «резидуальных» (остаточных) симптомов, которые могут определяться у пациентов с ИВРЗ, достигших формальной ремиссии/НВА по стандартным индексам активности [29]. Так, K. Michaud и соавт. [30], проведя метаанализ 55 исследований, отметили сохранение резидуальной боли (>10 мм по ВАШ) у 51,1%, а функциональных нарушений (HAQ (Health Assessment Questionnaire) >0,5) примерно у 20% больных РА с ремиссией или НВА по DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка). В работе L.C. Coates и соавт. [31] на основании анализа 42 публикаций было показано, что среди пациентов с ПсА, достигших ремиссии по DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis), до 10% продолжали испытывать боль на уровне более 15 мм по ВАШ. В работе C. Webers и соавт. [32] было показано, что среди 267 пациентов с аксСпА, имевших НВА (ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) <2,1), 42,7% сохраняли утомляемость, а 17,8% — боль на уровне >4 по шкале 0–10.

Проблемы, связанные с контролем боли при ИВРЗ, заставляют искать новые возможности воздействия на ноцицептивную систему, в т. ч. в рамках патогенетической терапии с применением таргетных антицитокиновых ГИБП.

Роль интерлейкина 17 в развитии хронической боли

В последнее время большой интерес в патогенезе хронической боли при ИВРЗ привлекает ИЛ-17 — прежде всего как потенциальная «мишень» для современной фармакотерапии [33].

Этот цитокин является одним из принципиально важных участников иммунновоспалительных процессов; согласно классической схеме, он вырабатывается Т-хелперами 17 (Th17, T helper 17 cells) в ответ на стимуляцию ИЛ-23. Однако это не единственный источник образования ИЛ-17 — он также может синтезироваться ИЛ-23 независимым путем, и его источником являются $\gamma\delta$ T-клетки, $\alpha\beta$ T-клетки, врожденные лимфоидные клетки 3-го типа (ILC3, type 3 innate lymphoid cells), естественные Т-киллеры (NKT, natural killer T cells) и Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue) [33–35].

Семейство ИЛ-17 представлено 6 белками, обладающими высоким структурным сходством: ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е (известный также как ИЛ-25) и ИЛ-17F. Основную роль в качестве провоспалительных цитокинов играют ИЛ-17А и ИЛ-17F; напротив, ИЛ-17Е обладает выраженным противовоспалительным действием. Рецептором для ИЛ-17 является гетеромерный трансмембранный комплекс, обладающий специфичностью к различным представителям этого семейства. Этих рецепторов пять: от ИЛ-17АR до ИЛ-17ЕR. ИЛ-17 обладает плюрипотентным действием: после активации соответствующего рецептора могут за-

пускаться несколько внутриклеточных сигнальных путей (ВСП), таких как NF- κ B, JNK, Erk1/2 и p38, белки, C/EBPs, JAK/STAT, PI3K [34, 35].

ИЛ-17 считается одним из основных участников патологических процессов, определяющих развитие и прогрессирование ПсА и аксСпА. С одной стороны, это мощный неспецифический провоспалительный агент, вызывающий экспрессию генов ряда других цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-6, ГМ-КСФ, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и хемокинов (CXCL1, CXCL5, CCL2, CCL7), хемотаксис нейтрофилов и моноцитов, активацию CD8⁺ (Т-киллеры) и других эффекторных клеток. С другой стороны, ИЛ-17А и ИЛ-17F способны оказывать специфическое действие, вызывая ряд характерных для ПсА и аксСпА изменений [34, 35].

Так, особая роль ИЛ-17 в развитии псориаза и ПсА заключается в способности воздействовать на кератиноциты, индуцируя гиперпродукцию многих цитокинов, в т. ч. ИЛ-17, а также активировать дендритные клетки (источник ИЛ-23) и «привлекать» в дерму нейтрофилы и Т-киллеры. Таким образом, Th17 не только стимулируют иммунновоспалительное повреждение кератиноцитов, но и «замыкают» петлю обратной связи, активируя хорошо известную патологическую ось: дендритная клетка — ИЛ-23 — Th17 — кератиноцит [34, 35].

Ключевая роль ИЛ-17 в развитии СпА определяется, помимо неспецифического провоспалительного действия, способностью этого цитокина оказывать влияние на резидентные клетки энтезиальной ткани (ИЛ23R-позитивные), в т. ч. М1-макрофаги и Т-киллеры, вызывать активацию матриксных металлопротеиназ (ММП1, ММП9 и ММП13), способствовать дифференцировке остеокластов (через систему NF- κ B/RANKL) и тем самым вызывать деструкцию костной ткани. Но при этом ИЛ-17 может быть ответственен за неоангиогенез и гетеротопическую оссификацию (формирование синдесмофитов), индуцируя STAT3-зависимое остеобласт-опосредованное ремоделирование кости, синтез сосудисто-эндотелиального (СЭФР) и трансформирующего фактора роста b (ТФР-b) [34, 35].

Сегодня ИЛ-17 рассматривается в качестве одного из наиболее важных цитокинов, ответственных за развитие хронической боли. При этом влияние ИЛ-17 реализуется как на «периферии» (где развивается «воспалительная» боль), так и на уровне ЗРСМ, где данный цитокин участвует в развитии ЦС («невоспалительная» боль). Как было отмечено выше, ИЛ-17А и ИЛ-17F оказывают мощный провоспалительный эффект, который возникает как следствие экспрессии генов, отвечающих за синтез многих других активных цитокинов и хемокинов («цитокиновый каскад»). Кроме того, стимуляция ИЛ-17АR запускает ряд ВСП — в частности, p38/c-Fos и JNK/c-Jun, ответственных за экспрессию генов ЦОГ-2 и ПГЕ2 синтазы. Таким образом, ИЛ-17 напрямую «включает» синтез ПГЕ2, являющегося одним из главных медиаторов боли и воспаления. Также ИЛ-17 отвечает за индукцию синтеза ММП1, ММП9, ММП13 и ФНО- α , оказывающих мощное сенситизирующее действие на периферический болевой рецептор [36–38].

Наиболее интересно воздействие ИЛ-17 на нейроны ЗРСМ, определяющее формирование ноципластических изменений и развитие феномена ЦС. Этот цитокин, как представляется, имеет ведущее значение в обеспечении нейроиммунного взаимодействия. Так, рецепторы

ИЛ-17А и ИЛ-17F широко представлены на пре- и пост-синаптической мембране нейронов спинного мозга. Ряд экспериментальных исследований показал, что ИЛ-17, синтезируемый астроцитами и микроглиальными клетками, непосредственно воздействует на NMDA-рецепторы ноцицептивных нейронов и способствует усилению синтеза глутамата за счет повышения активности везикулярного глутаматного транспортера (VGLUT2). Кроме этого, обсуждается влияние ИЛ-17 на экспрессию гена и активацию рецепторов TRPV1 (ванилоидный) и TRPV4, участвующих в развитии сенситизации нейронов [36–38].

Экспериментальные работы демонстрируют важную роль ИЛ-17 в развитии невропатической боли при повреждении нерва за счет стимуляции пролиферации астроцитов и глиальных клеток, привлечения Т-лимфоцитов и макрофагов и индукции выработки последними факторов роста (СЭФР, ТФР- β и мощного аллогена — ФРН), а также серии провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 β и интерферон γ . Сообщается, что влияние ИЛ-17 на развитие механической гипералгезии как характерного проявления дисфункции ноцицептивной системы может быть опосредовано синтезом изофермента фибронектина (FN-CS1, fibronectin containing connecting segment 1), фосфорилированной кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (p-CaMKII) и фосфорилированного белка, связывающего циклический аденозинмонофосфат (p-CREB, cyclic adenosine monophosphate response element binding protein) [36–38].

Важно отметить, что влияние ИЛ-17 на периферическое воспаление, боль и центральную сенситизацию имеет реципрокную взаимосвязь с эффектами ИЛ-23, ГМ-КСФ и хемокина CCL17. В частности, проноцицептивное действие ИЛ-23 (синтез которого, по механизму обратной связи, зависит от продукции ИЛ-17) опосредуется стимуляцией Т-лимфоцитов и макрофагов, а также активацией TRPV1. Показана взаимосвязь между уровнем ИЛ-23 и развитием хронической боли, депрессии и тревоги при ИВРЗ [39–41].

Таким образом, ИЛ-17 играет ключевую роль в патогенезе хронической боли, в т. ч. определяя развитие нейропластических процессов и ЦС. Поэтому блокада негативных биологических эффектов этого цитокина представляется весьма перспективным методом контроля боли при ИВРЗ.

Анальгетический потенциал ингибиторов интерлейкина 17

В последние годы терапевтический арсенал ревматолога пополнился новым действенным инструментом для таргетной терапии ИВРЗ — ингибиторами ИЛ-17. Одним из наиболее ярких представителей этой лекарственной группы является иксекизумаб (ИКСЕ), представляющий собой гуманизованное моноклональное антитело IgG4 к интерлейкину 17А (ИЛ-17А и ИЛ-17А/Ф) [42].

Эффективность этого препарата при псориазе, ПсА и аксСпА была подтверждена в ходе серии двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), известных под акронимами IXORA (псориаз), SPIRIT (ПсА) и COAST (аксСпА) [42].

В ходе РКИ SPIRIT-P1 оценивалась эффективность подкожных (п/к) инъекций ИКСЕ 80 мг/2 нед. и 80 мг/4 нед. в сравнении с плацебо и адалимумабом (АДА) 40 мг/2 нед. у 417 ГИБП-наивных пациентов с активным ПсА [43]. РКИ SPIRIT-P2 проводилось с целью сравнения эффективности

п/к инъекций ИКСЕ 80 мг/2 нед. и 80 мг/4 нед. с плацебо у 363 больных активным ПсА с предшествующей неэффективностью ингибиторов ФНО- α (иФНО- α) [44]. SPIRIT-H2H («head-to-head») представляло прямое открытое сравнение эффективности ИКСЕ 80 мг/4 нед. и АДА 40 мг/2 нед. у 566 больных активным ПсА с неэффективностью СБВП [45].

Согласно полученным данным, ИКСЕ в обеих дозировках демонстрировал значительно более высокую эффективность, чем плацебо, и как минимум не уступал активному контролю (АДА). Так, через 24 недели «ответ» на уровне ACR20 (20%-е улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)) — первичная конечная точка — был достигнут в SPIRIT-P1 у 57,9%, 62,1% и 30,2% пациентов; в SPIRIT-P2 — у 48,0%, 53,0% и 19,0% соответственно. В SPIRIT-P2 первичной конечной точкой было достижение 50%-го улучшения по ACR (ACR50) и 100%-го улучшения по PASI (Psoriasis Area and Severity Index). По этому критерию ИКСЕ оказался эффективнее АДА — 36% и 28% соответственно ($p=0,036$). Важно отметить, что во всех исследованиях SPIRIT высокий лечебный потенциал ИКСЕ сохранялся при оценке по ряду других показателей (ACR50, ACR70, PASI, число пораженных энтезисов (LEI, Leeds Enthesitis Index), дактилитов и др.), в т. ч. и через 52 недели наблюдения. Пролонгация SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 до 3 лет в открытой фазе продемонстрировала сохранение эффективности ИКСЕ при многолетнем использовании [43–45].

Возвращаясь к теме настоящего обзора, следует отметить, что во всех исследованиях ИКСЕ продемонстрировал очень быстрое и значимое позитивное влияние на основные PRO, такие как боль, усталость, общая оценка активности заболевания пациентом и нарушение функции. Согласно данным РКИ SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2, уже через 7 дней после первой инъекции ИКСЕ отмечалось статистически значимое улучшение в сравнении с плацебо; к 24-й неделе наблюдения симптоматический эффект ИКСЕ существенно увеличился (рис. 1).

Так, к 24-й неделе число пациентов, у которых было достигнуто минимальное клинически значимое улучшение (МКЗУ) в отношении интенсивности боли (снижение ≥ 10 мм по ВАШ), на фоне лечения ИКСЕ 80 мг/2 нед., ИКСЕ 80 мг/4 нед. и плацебо составило в SPIRIT-P1 71,1%, 61,2% и 35,6%; в SPIRIT-P2 — 55,9%, 61,9% и 31,6% соответственно (в обоих исследованиях $p<0,001$) [46, 47].

Эффективность ИКСЕ при рентгенологически позитивном аксСпА была продемонстрирована в ходе двух РКИ — COAST-V и COAST-W. В первом исследовании проводилось сравнение результатов лечения с использованием п/к инъекций ИКСЕ 80 мг/2 нед., ИКСЕ 80 мг/4 нед., плацебо и АДА 40 мг/2 нед. у 341 иФНО α -наивного пациента с аксСпА; во втором исследовании сравнивалось действие ИКСЕ 80 мг/2 нед., ИКСЕ 80 мг/4 нед. и плацебо у 316 больных аксСпА с предшествующей неэффективностью иФНО- α . Первичной конечной точкой являлось достижение клинического ответа ASAS40 (40%-е улучшение по критериям Assessment of Spondyloarthritis International Society) через 16 и 52 недели [48].

В исследовании COAST-V клинический ответ на уровне ASAS40 через 16 недель был достигнут на ИКСЕ 80 мг/4 нед. у 48%, на ИКСЕ 80 мг/2 нед. — у 52%, на АДА — у 36%, на плацебо — у 19%. Результат лечения в обеих группах ИКСЕ статистически значимо превосходил плацебо

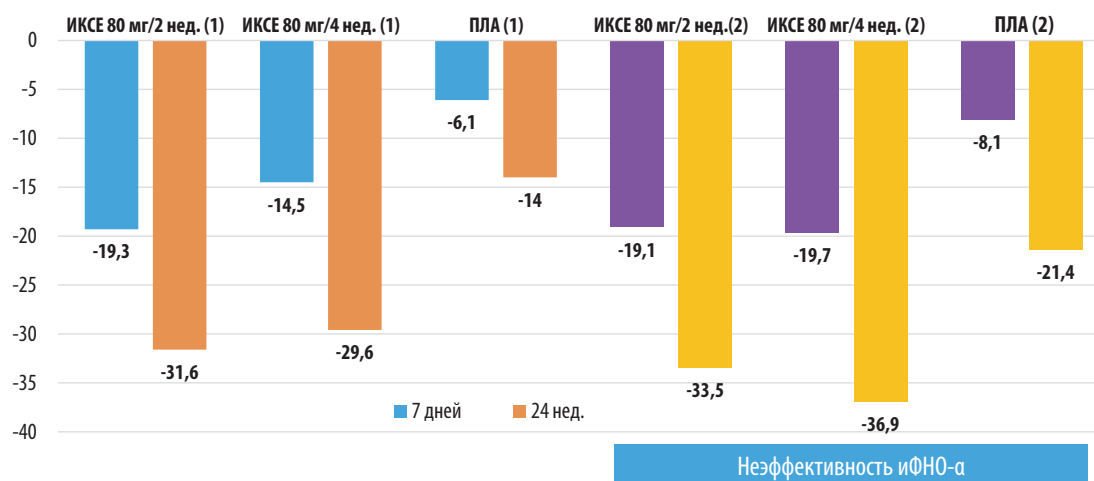


Рис. 1. Динамика боли (по визуальной аналоговой шкале) у пациентов с активным псориатическим артритом на фоне лечения иксекизумабом (ИКСЕ) согласно данным рандомизированных контролируемых исследований SPIRIT-P1 и SPIRIT-P2 (адаптировано из [47]): ПЛА – плацебо; иФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли α

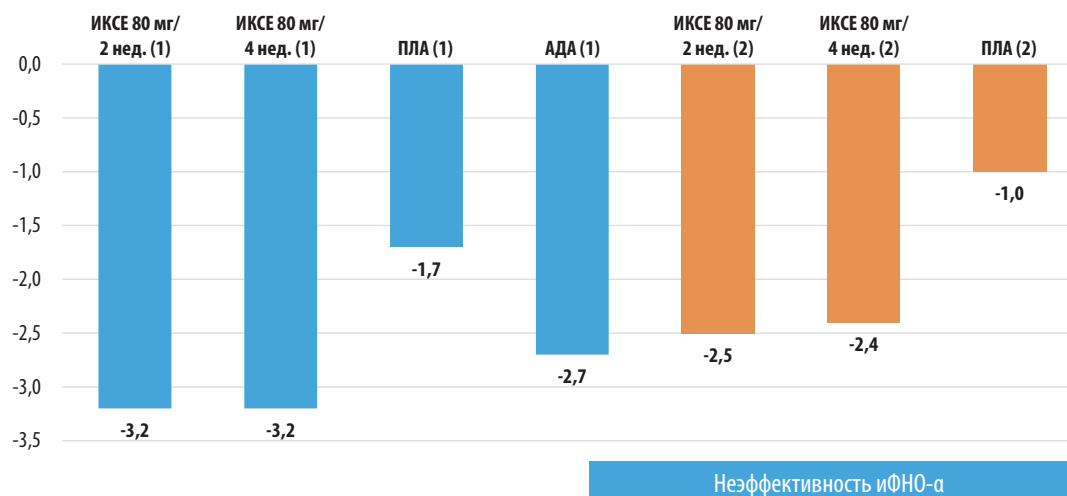


Рис. 2. Динамика боли в спине (визуально-аналоговая шкала, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) у пациентов с аксиальным спондилоартритом на фоне лечения иксекизумабом (ИКСЕ) согласно данным рандомизированных контролируемых исследований COAST-V и COAST-W (16 недель наблюдения) (адаптировано из [49]): ПЛА – плацебо; АДА – адалимумаб; иФНО-α – ингибитор фактора некроза опухоли α

($p < 0,001$). Через 16 недель группы плацебо и АДА были переключены на ИКСЕ. Соответственно, через 52 недели число больных, достигших уровня ASAS40, во всех четырех исходных группах стало примерно равным: 53%, 51%, 51% и 47% соответственно [48].

Соответствующие показатели ответа на ASAS40 в РКИ COAST-W к 16-й неделе составили 25% 31% и 14% ($p < 0,001$). Через 16 недель пациенты группы плацебо были переключены на ИКСЕ, и через 52 недели лечения уровень ответа ASAS40 во всех трех группах уже статистически значимо не различался и составил 34%, 31% и 39% соответственно [48].

Обе схемы лечения ИКСЕ в обоих исследованиях COAST позволяли уменьшить активность заболевания и выраженность функциональных нарушений, снизить уровень маркеров воспаления, повысить качество жизни и общее состояние здоровья пациентов [48].

Через 16 недель терапии в обоих исследованиях – COAST-V и COAST-W – на фоне лечения ИКСЕ отмечалось

существенное улучшение всех PRO – глобальной оценки активности, боли в спине, боли в спине ночное время, усталости, нарушения функции и качества сна. Динамика выраженности боли в спине была значительно выше в обеих группах ИКСЕ в сравнении с плацебо и несколько превосходила динамику боли на фоне лечения АДА (рис. 2).

Важно отметить, что в исследованиях COAST отмечалась четкая корреляция между достижением первичной конечной точки (ASAS40) и выраженностью улучшения PRO [49].

Частота и характер осложнений при использовании ИКСЕ в обеих схемах как в исследованиях SPIRIT, так и в исследованиях COAST соответствовала общему профилю нежелательных реакций (НР), свойственных этому препарату и другим ГИБП. Так, оценка 3-летнего применения ИКСЕ (продолжения исследований SPIRIT) показала, что основными НР этого препарата были инфекции, в основном верхних дыхательных путей, причем серьезные инфекционные осложнения отмечались лишь у 3% пациентов [50].

Заключение

Блокада ИЛ-17 обеспечивает существенное снижение активности ИВРЗ, таких как ПсА и аксСпА. Это подтверждает серия РКИ, оценивавших терапевтический потенциал ИКСЕ. Важным преимуществом ИКСЕ является выраженный и быстрый обезболивающий эффект, который реализуется уже в первые дни начала терапии. Учитывая скорость обезболивания, можно думать, что анальгетическое действие ИКСЕ определяется не только его противовоспалительным действием, но и прямым влиянием на ноцицептивную систему, препятствующим развитию периферической и центральной сенситизации. Это преимущество позволяет рекомендовать

назначение ИКСЕ у пациентов с ИВРЗ, испытывающих выраженную боль, особенно при наличии признаков ЦС и ФМ.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Дубинина ТВ, Никитинская ОА, Амирджанова ВН. Достижения ревматологии в начале XXI века. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):5-20. [Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, Nikininskaya OA, Amirdjanova VN. Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):5-20 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-5-20
2. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(10):591-602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y
3. Hackett S, Coates LC. Outcome measures in psoriatic arthritis: Where next? *Musculoskeletal Care*. 2022;20(Suppl 1):22-31. doi: 10.1002/msc.169
4. Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1299-1306. doi: 10.1002/acr.2199
5. Каратеев АЕ. Исходы лечения, оцениваемые самим пациентом, — новая философия анализа эффективности терапии при иммуновоспалительных заболеваниях. *Современная ревматология*. 2021;15(5):121-127. [Karateev AE. Patient's reported outcomes — a new philosophy for analyzing the effectiveness of therapy in immunoinflammatory diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):121-127 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-121-127
6. Yang Z, Li S, Wang X, Chen G. Health state utility values derived from EQ-5D in psoriatic patients: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):1029-1036. doi: 10.1080/09546634.2020.1800571
7. Kedra J, Claudepierre P, Flipo RM, Garrido-Cumbrera M, Alliot-Launois F, Desfleurs E, et al. Impact of axial spondyloarthritis on quality of life: Results from the European Map of Axial Spondyloarthritis (EMAS) study in France. *J Rheumatol*. 2022;49(10):1176-1178. doi: 10.3899/jrheum.210864
8. Haridoss M, Bagepally BS, Natarajan M. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of EuroQoL (EQ-5D) utility scores from Asia. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(3):314-326. doi: 10.1111/1756-185X.14066
9. McWilliams DF, Dawson O, Young A, Kiely PDW, Ferguson E, Walsh DA. Discrete trajectories of resolving and persistent pain in people with rheumatoid arthritis despite undergoing treatment for inflammation: Results from three UK cohorts. *J Pain*. 2019;20(6):716-727. doi: 10.1016/j.jpain.2019.01.001
10. Kodumudi V, Rajput K. Pain management in painful psoriasis and psoriatic arthropathy: challenging and intricately intertwined issues involving several systems. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(6):36. doi: 10.1007/s11916-021-00952-5
11. Pathan EMI, Inman RD. Pain in axial spondyloarthritis: Insights from immunology and brain imaging. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47(2):197-213. doi: 10.1016/j.rdc.2020.12.007
12. Schwartzman S, Ruderman EM. A road map of the axial spondyloarthritis continuum. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(1):134-145. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.08.007
13. Kiltz U, Baraliakos X, Regel A, Bühring B, Braun J. Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 107):102-107.
14. Aouad K, Moysidou G, Rakotozafiarison A, Fautrel B, Gossec L. Outcome measures used in psoriatic arthritis registries and cohorts: A systematic literature review of 27 registries or 16,183 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):888-894. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.008
15. Beckers E, Hermans K, Van Tubergen A, Boonen A. Fatigue in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: A scoping review on definitions, measurement instruments, determinants, consequences and interventions. *RMD Open*. 2023;9(3):003056. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003056
16. Chmielewski G, Majewski MS, Kuna J, Mikiewicz M, Krajewska-Włodarczyk M. Fatigue in inflammatory joint diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12040. doi: 10.3390/ijms241512040
17. Hill J, Harrison J, Christian D, Reed J, Clegg A, Duffield SJ, et al. The prevalence of comorbidity in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Br J Community Nurs*. 2022;27(5):232-241. doi: 10.12968/bjcn.2022.27.5.232
18. Machin AR, Babatunde O, Hatthothuwa R, Scott I, Blagojevic-Bucknall M, Corp N, et al. The association between anxiety and disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1471-1482. doi: 10.1007/s10067-019-04900-y
19. Zusman EZ, Howren AM, Park JYE, Dutz J, De Vera MA. Epidemiology of depression and anxiety in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1481-1488. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.001
20. Zhao S, Thong D, Miller N, Duffield SJ, Hughes DM, Chadwick L, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):140. doi: 10.1186/s13075-018-1644-6
21. Mease PJ, Liu M, Rebello S, Kang H, Yi E, Park Y, et al. Comparative disease burden in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis: Data from two Corrona registries. *Rheumatol Ther*. 2019;6(4):529-542. doi: 10.1007/s40744-019-00172-9
22. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The biology of pain: Through the rheumatology lens. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(5):650-660. doi: 10.1002/art.42429
23. Sebba A. Pain: A review of interleukin-6 and its roles in the pain of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:31-43. doi: 10.2147/OARRR.S291388

24. Cao Y, Fan D, Yin Y. Pain mechanism in rheumatoid arthritis: From cytokines to central sensitization. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:2076328. doi: 10.1155/2020/2076328
25. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2360-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keac671
26. Minhas D, Murphy A, Clauw DJ. Fibromyalgia and centralized pain in the rheumatoid arthritis patient. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(3):170-174. doi: 10.1097/BOR.0000000000000929
27. Rutter-Locher Z, Arumalla N, Norton S, Taams LS, Kirkham BW, Bannister K. A systematic review and meta-analysis of questionnaires to screen for pain sensitisation and neuropathic like pain in inflammatory arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;61:152207. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152207
28. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
29. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
30. Michaud K, Pope J, van de Laar M, Curtis JR, Kannowski C, Mitchell S, et al. Systematic literature review of residual symptoms and an unmet need in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(11):1606-1616. doi: 10.1002/acr.24369
31. Coates LC, de Wit M, Buchanan-Hughes A, Smulders M, Sheahan A, Ogdie AR. Residual disease associated with suboptimal treatment response in patients with psoriatic arthritis: A systematic review of real-world evidence. *Rheumatol Ther.* 2022;9(3):803-821. doi: 10.1007/s40744-022-00443-y
32. Webers C, Boonen A, Vonkeman HE, van Tubergen A. Factors associated with residual disease in axial spondyloarthritis: Results from a clinical practice registry. *J Rheumatol.* 2023;50(11):1430-1438. doi: 10.3899/jrheum.2023-0194
33. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(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. Brembilla NC, Boehncke WH. Revisiting the interleukin 17 family of cytokines in psoriasis: pathogenesis and potential targets for innovative therapies. *Front Immunol.* 2023;14:1186455. doi: 10.3389/fimmu.2023.1186455
35. Sánchez-Rodríguez G, Puig L. Pathogenic role of IL-17 and therapeutic targeting of IL-17F in psoriatic arthritis and spondyloarthropathies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10305. doi: 10.3390/ijms241210305
36. Gao SJ, Liu L, Li DY, Liu DQ, Zhang LQ, Wu JY, et al. Interleukin-17: A putative novel pharmacological target for pathological pain. *Curr Neuropharmacol.* 2024;22(2):204-216. doi: 10.2174/1570159X21666230811142713
37. 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
38. Sun JL, Dai WJ, Shen XY, Lü N, Zhang YQ. Interleukin-17 is involved in neuropathic pain and spinal synapse plasticity on mice. *J Neuroimmunol.* 2023;377:578068. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578068
39. Lee KM, Sherlock JP, Hamilton JA. The role of interleukin (IL)-23 in regulating pain in arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2022; 24(1):89. doi: 10.1186/s13075-022-02777-y.
40. Luo X, Chen O, Wang Z, Bang S, Ji J, Lee SH, Huh Y, Furutani K, He Q, Tao X, Ko MC, Bortsov A, Donnelly CR, Chen Y, Nackley A, Berta T, Ji RR. IL-23/IL-17A/TRPV1 axis produces mechanical pain via macrophage-sensory neuron crosstalk in female mice. *Neuron.* 2021; 109(17):2691-2706.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2021.06.015.
41. Tabra SA, Abd Elghany SE, Amer RA, Fouda MH, Abu-Zaid MH. Serum interleukin-23 levels: relation to depression, anxiety, and disease activity in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2022; 41(11):3391-3399. doi: 10.1007/s10067-022-06300-1
42. Коротаева ТВ. Ингибиторы интерлейкина 17A в лечении псориатического артрита: что нового? *Современная ревматология*. 2021;15(2):106-111. [Korotaeva TV. Inhibitors of interleukin 17A in the treatment of psoriatic arthritis: What's new? *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):106-111 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-106-111
43. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al.; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
44. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al.; SPIRIT-P2 Study Group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2317-2327. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0
45. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):123-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215386
46. Coates LC, Mease P, Kronbergs A, Helt C, Sandoval D, Park SY, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs: SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 3-year results. *Clin Rheumatol.* 2022;41(10):3035-3047. doi: 10.1007/s10067-022-06218-8
47. Orbai AM, Gladman DD, Goto H, Birt JA, Gellett AM, Lin CY, et al. Rapid and sustained improvements in patient-reported signs and symptoms with ixekizumab in biologic-naïve and TNF-inadequate responder patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):329-336. doi: 10.55563/clinexprheumatol/c21bri
48. Dougados M, Wei JC, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al.; COAST-V and COAST-W Study Groups. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):176-185. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216118
49. Deodhar AA, Mease PJ, Rahman P, Navarro-Compán V, Strand V, Hunter T, et al. Ixekizumab improves spinal pain, function, fatigue, stiffness, and sleep in radiographic axial Spondyloarthritis: COAST-V/W 52-week results. *BMC Rheumatol.* 2021;5(1):35. doi: 10.1186/s41927-021-00205-3
50. Genovese MC, Mysler E, Tomita T, Papp KA, Salvarani C, Schwartzman S, et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: Data from 21 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3834-3844. doi: 10.1093/rheumatology/keaa189

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Дубинина Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>