

Роль интерлейкина 17 в патогенезе гигантоклеточного артериита: новые возможности фармакотерапии

Е.Л. Насонов^{1,2}, Т.В. Бекетова^{1,3,4}, А.М. Сатыбалдыев¹

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

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации

121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

⁴ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

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

³Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation



Насонов Е.Л. – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»



Бекетова Т.В. – д.м.н., заведующая ревматологическим отделением (с нефрологическими койками и кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами) ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории системного склероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»



Сатыбалдыев А.М. – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Гигантоклеточный артериит (ГКА) относится к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям (ИВРЗ). Обращается внимание на парадоксальным несоответствием между высокой эффективностью глюкокортикоидов (ГК) в краткосрочной перспективе и нарастанием тяжести патологии, связанной с сохраняющейся воспалительной активностью и накоплением органических повреждений, индуцированных ГК, в отдаленной перспективе, что свидетельствует о необходимости совершенствования терапии, в первую очередь в направлении оптимизацией применения ГК. Новые возможности фармакотерапии ГКА связаны с применением моноклональных антител (мАТ), блокирующих активность цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе ИВРЗ. Среди фармакологических «мишеней» особое внимание привлекает интерлейкин (ИЛ) 6, а также ИЛ-17. В настоящее время разработано несколько мАТ, специфичных в отношении ИЛ-17. В статье суммированы данные, касающиеся патогенетического значения ИЛ-17 при ГКА и перспективы фармакотерапии ГКА с использованием мАТ к ИЛ-17.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, интерлейкин 17, секукинумаб

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Сатыбалдыев АМ. Роль интерлейкина 17 в патогенезе гигантоклеточного артериита: новые возможности фармакотерапии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):582–589.

THE ROLE OF INTERLEUKIN 17 IN THE PATHOGENESIS OF GIANT CELL ARTERITIS: NEW POSSIBILITIES FOR PHARMACOTHERAPY

Evgeny L. Nasonov^{1,2}, Tatiana V. Beketova^{1,3,4}, Azamat M. Satybaldyev¹

Giant cell arteritis (GCA) characterized by the paradoxical discrepancy between the high effectiveness of glucocorticoid (GCs) in the short term and the increase in signs associated with the persistence of inflammatory activity and the accumulation of organ damage induced by GCs in the long term, which indicates the need for the use of therapy, primarily in the direction of optimizing the use of GCs. New opportunities for pharmacotherapy of GCA are associated with the use of monoclonal antibodies (mAbs) that block the activity of cytokines involved in the immunopathogenesis of IMIRDs. Among pharmacological “targets”, interleukin (IL) 6, as well as IL-17, attracts special attention. Currently, several mAbs specific for IL-17 have been developed. The article summarizes data regarding the pathogenetic significance of IL-17 in GCA and the prospects for pharmacotherapy of GCA using mAbs to IL-17.

121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A
 *Moscow Polytechnic University
 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

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

Поступила 11.02.2024
Принята 16.04.2024

Key words: giant cell arteritis, interleukin 17, secukinumab

For citation: Nasonov EL, Beketova EV, Satybaltiev AM. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of giant cell arteritis: New possibilities for pharmacotherapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):582–589 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-582-589

1. Введение

Гигантоклеточный артериит (ГКА) и ревматическая полимиалгия (РПМ) — иммуно-воспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), развивающиеся у лиц пожилого возраста [1–3]. ГКА — наиболее частая форма системных васкулитов, характеризуется гранулематозным воспалением сосудов аорты, приводящим к ишемическим сосудистым нарушениям, и сопровождается конституциональными симптомами (лихорадка, похудание, анорексия, усталость, депрессия), отражающими развитие системного воспаления. Для РПМ наряду с конституциональными симптомами характерно развитие боли и скованности в области плечевого, тазового пояса, реже — периферического артрита [2–4]. Развитие у 40–60% пациентов с ГКА клинических проявлений РПМ и латентного ГКА у 20–30% пациентов с РПМ [5, 6] и сходство иммунопатологических нарушений позволяют рассматривать ГКА и РПМ в рамках единой комплексной «аутоиммунно-аутовоспалительной» патологии, определяемой как «заболевания спектра ГКА-РПМ» (GCA-PMR spectrum disease) [7].

Проблемы иммунопатогенеза ГКА обсуждены в серии обзоров [8–10]. Механизмы сосудистого повреждения при ГКА определяются патологической активацией иммунных клеток (CD4⁺, CD8⁺ Т-клетки, миелоидные и стромальные клетки, моноциты, нейтрофилы), приводящей к индукции Th1-, Th17- и В-клеточного иммунного ответа. При ГКА условно выделяют два основных механизма патогенеза, первый из которых проявляется гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-17, ИЛ-1, а второй — с ИЛ-12, индуцирующим активацию Th1-иммунного ответа, характеризующегося синтезом интерферона (ИФН) γ . В целом патогенез ГКА связывают с дисбалансом взаимодействия Th1-клеток, Th17-клеток, регуляторных (рег) Т-клеток, составляющим основу развития иммунопатологического процесса и при других ИВРЗ [11–14].

2. Характеристика интерлейкина 17

Напомним, что CD4⁺ Т-хелперные (Th, T helpers) клетки, включающие 7 субпопуляций, занимают центральное место в иницировании, регуляции и поддержании разнообразия иммунного ответа и характеризуются уникальным профилем синтеза «индукторных» и «эффекторных» цитокинов [15]. Среди них важное значение придают Th17-иммунному ответу, физиологическая функция кото-

рого заключается в защите организма от бактериальных и грибковых инфекций [11, 12, 16]. В то же время поляризация иммунного ответа в направлении активации Th17-клеток играет фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра ИВРЗ [17, 18], включая системные васкулиты [14, 19]. 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 и реализуют свои биологические 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 Th17-клетками, ИЛ-17 синтезируются многими клетками, участвующими в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.). Связывание ИЛ-17A с рецептором активирует Act1 (адапторный белок ИЛ-17 рецептора), участвующий в регуляции сигнальных путей не только ИЛ-17, но и других «провоспалительных» цитокинов и хемокинов: NF- κ B (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, «стабилизируя» фенотип Th17-клеток, и является центральным компонентом оси ИЛ-23/ИЛ-17, активация которой определяет патогенный потенциал Th17-клеток. 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. Th17-иммунный ответ характеризуется выраженной «пластичностью», что находит свое отражение в формировании различных субпопуляций Th17-клеток с «патогенными», «непатогенным» и «регуляторным» фенотипами [16, 20]. Сами цитокины семейства ИЛ-17 обладают умеренной «провоспалительной» активностью, но характеризуются множественными перекрещивающимися с другими «провоспалительными» цитокинами амплифицирующими и аддитивными эффектами. К ним в первую очередь относятся фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-1, гранулоцитарно-макрофагальный

колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и ИФН- γ , которые занимают центральное место в развитии хронического воспаления.

3. Роль интерлейкина 17 в патогенезе гигантоклеточного артериита

Еще в 2008 г. были получены данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о потенциальной роли ИЛ-17 в патогенезе васкулитов крупных сосудов [21]. Было показано, что у трансгенных мышей, дефицитных по IFN-4 (interferon regulatory factor 4) и IFNB4 (interferon-4-binding protein) отмечается гиперпродукция ИЛ-17 и ИЛ-21 и тяжелое воспаление аорты, напоминающее гранулематозное поражение при васкулитах крупных сосудов. В дальнейшем было установлено, что при ГКА отмечается экспансия Th17-клеток [22–25] в сочетании со снижением Трег-клеток и возможность коррекции дефекта Трег на фоне лечения глюкокортикоидами (ГК) и ингибиторами ИЛ-6 [24, 25]. При ГКА активность воспаления коррелирует с формированием Трег-клеток, синтезирующих ИЛ-17 («воспалительные» Трег), уровень которых снижается при блокаде ИЛ-6 [26]. При ГКА наряду с экспансией Th17 отмечается пролиферация Th1-клеток, но при впервые развившемся ГКА преобладает Th17-тип иммунного ответа [27]. В биоптатах височных артерий при ГКА избыточное содержание Th17-клеток выявляется во всех компонентах сосудистой стенки, включая vasa vasorum адвентиции, и ассоциируется с синтезом ИЛ-6, ИЛ-1 β и ИЛ-23 моноцитами. В целом экспансия Th17-клеток в адвентиции vasa vasorum коррелирует с выраженностью системного воспаления [28] и обнаружением NETs (neutrophil extracellular traps) [29], отражающих активацию нейтрофилов, участвующих в развитии сосудистой патологии при иммуновоспалительных заболеваниях [30, 31]. В сыворотках пациентов с ГКА отмечено увеличение биомаркеров NETs (комплекс миелопероксидаза/дезоксирибонуклеиновая кислота) [32]. У пациентов с ГКА отмечено увеличение концентрации ИЛ-17 в супернатантах культивированных лейкоцитов, а сывороточный уровень ИЛ-17A коррелирует с индексом BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), отражающего активность ГКА [33]. Ремоделирование сосудов при ГКА характеризуется трансформацией сосудистых гладкомышечных

клеток (СГМК) в миофибробласты (МФ), которые мигрируют в интиму сосудов, подвергаются пролиферации и синтезируют внеклеточные матриксные белки (коллаген типов 1 и 3, фибронектин), участвующие в гиперплазии неоинтимы, формировании стеноза и окклюзии сосудов. Полагают, что МФ обладают способностью поддерживать поляризацию CD4⁺ Т-клеток в направлении формирования Th1- и Th17-клеток [34]. В культуре МФ ИЛ-17 не оказывает прямого действия на пролиферацию и миграцию МФ, но индуцирует экспрессию мРНК генов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12p35, сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ГМ-КСФ, хемокинов [35]. Примечательно, что ИФН- γ проявляет синергические эффекты с ИЛ-17 в отношении активации экспрессии генов «провоспалительных» цитокинов. В культуре (*ex vivo*) клеток височной артерии ИЛ-17 стимулирует экспрессию мРНК генов ИЛ-6, СЭФР, ГМ-КСФ, хемокинов, в то время как блокирование ИЛ-17 с использованием мАТ (секукинумаб) подавляет синтез ИЛ-6 и CCL20 (C-C motif chemokine ligand 20). По данным эпигенетических исследований, при ГКА поражение височных артерий ассоциируется с гипометилированием генов клеток, участвующих в формировании Th1- и Th17-иммунного ответа [36]. Риск развития ГКА связан с полиморфизмом SNPs (rs4711998, rs2275913, rs7747909), расположенных в локусе, кодирующем ИЛ-17A [37]. В целом полученные результаты позволяют обсуждать роль ИЛ-17 в развитии поражения сосудов при ГКА.

4. Применение моноклональных антител к интерлейкину 17A при гигантоклеточном артериите

Данные о патогенетической значимости Th17-иммунного ответа при ГКА послужили основанием для изучения эффективности моноклональных антител (мАТ) к ИЛ-17A для лечения этого заболевания. Напомним, что первым препаратом этого класса был секукинумаб (СЕК), который в начале разрабатывался для лечения ревматоидного артрита (РА), но затем стал с успехом использоваться для лечения псориаза, псориатического артрита (ПсА) и анкилозирующего спондилита (АС). Наряду с СЕК, в настоящее время разработано несколько типов мАТ к ИЛ-17, общая характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика моноклональных антител к интерлейкину 17

Препараты	Характеристика	Зарегистрированные показания	Клинические исследования
Моноклональные антитела к ИЛ-17			
Секукинумаб	Человеческие мАТ (IgG1) к ИЛ-17A	Псориаз, ПсА, АС, нрАксСпа, ювенильный ПсА, ЭАА, гнойный гидраденит	Буллезный пемфигиоид (NCT03099538) Волчаночный нефрит (фаза III; NCT04181762) Ревматическая полимиалгия (фаза III; NCT05767034) Гигантоклеточный артериит (фаза III; NCT04930094, NCT05380453)
Иксекизумаб	Гуманизированные мАТ (IgG4) к ИЛ-17A	Псориаз, ПсА, АС	Акне (NCT04979520) Сахарный диабет 1-го типа (фаза II; NCT04589325) Депрессия (фаза II; NCT04979910)
Бимекизумаб	Человеческие мАТ (IgG1) к ИЛ-17A и ИЛ-17F	Псориаз	Гнойный гидраденит (NCT04242498)
Нетакимаб	Гуманизированные мАТ к ИЛ-17A	Псориаз, ПсА, АС	
Моноклональные антитела к рецептору ИЛ-17			
Бродалумаб	Человеческие мАТ (IgG2) к рецептору ИЛ-17	Псориаз	Системная склеродермия (фаза I; NCT04368403)

Примечание: ИЛ – интерлейкин; мАТ – моноклональные антитела; ПсА – псориатический артрит; АС – анкилозирующий спондилит; нрАксСпа – нерентгенологический аксиальный спондилоартрит, ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит

Данные клинических наблюдений за пациентами, получавшими МАТ к ИЛ-17 по поводу псориатического артрита (ПсА), осложнившегося развитием ГКА, продемонстрировали эффективность СЕК [38] и иксекизумаба [39] не только в отношении поражения кожи и суставов, но и активности ГКА.

Это послужило основанием для проведения многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) (фаза II; TitAIN), посвященного изучению эффективности и безопасности СЕК при ГКА [40, 41]. В исследование вошли 65 пациентов (52 женщины, 13 мужчин), средний возраст 75 лет, которые были рандомизированы на 2 группы: СЕК ($n=27$) и плацебо (ПЛ) ($n=25$). Длительность исследования составила 52 недели. Все пациенты получали ГК в дозе >40 мг/день (63%), остальные — в дозе <40 мг/день. «Первичной конечной точкой», выбранной для оценки эффективности терапии, была частота стойкой ремиссии через 28 нед. На основании Байесовского анализа (оптимален при анализе малых выборок) стойкая ремиссия имела место у 70% пациентов в группе СЕК и у 20% в группе плацебо, а через 52 нед. — у 56% и 8% пациентов соответственно. В течение 28 нед. обострение имело место у 5 пациентов в группе СЕК и у 11 пациентов в группе ПЛ, а через 52 нед. — у 6 и 15 пациентов соответственно. Через 52 нед. средняя кумулятивная доза ГК в группе СЕК были ниже, чем в группе ПЛ. Большинство пациентов в группе СЕК снизили ГК до ≤ 5 мг/день быстрее (через 19 нед.), чем в группе ПЛ (через 28 нед.). При оценке динамики показателей, отражающих качество жизни пациентов (через 52 нед.), по сравнению с исходным установлено положительное влияние терапии СЕК на параметр общей оценки состояния по мнению врача ($-9,5$ мм против $+4$ мм в группах СЕК и ПЛ соответственно), общей оценки состояния по мнению пациента ($-19,2$ мм против $-15,9$ мм в группах СЕК и ПЛ соответственно) и большинству доменов SF-36 (The Short Form 36). Частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, получавших СЕК и ПЛ, была сходной; непредсказуемых НЛР и связанных с лечением летальных исходов отмечено не было.

5. Обсуждение

ГКА — тяжелый системный васкулит крупных сосудов, поражающий пациентов пожилого возраста, осложняющийся развитием сосудистой патологии (инсульт, поражение коронарных и периферических сосудов, венозный тромбоз) и нарушением качества жизни пациентов [2,42]. Патогенетические механизмы ГКА связаны с патологией, затрагивающей практически все компоненты иммунной системы, среди которых важное значение играет активация Th17-иммунного ответа [14]. Для лечения ГКА используется весь арсенал современных противовоспалительных препаратов, но ведущее место занимает терапия ГК [43, 44]. Однако более чем у половины пациентов ГКА, получавших монотерапию ГК, на фоне снижения дозы развивается обострение, а у трети пациентов имеет место стероид-зависимость и развитие широкого спектра НЛР [45–47]. Это свидетельствует о необходимости совершенствования терапии как в направлении оптимизации применения ГК, так и поиска новых терапевтических «мишеней» [48].

Новые возможности фармакотерапии ГКА связаны с применением МАТ, блокирующих ИЛ6-зависимое воспаление [49], среди которых тоцилизумаб (ТЦЗ) зарегистрирован для лечения ГКА. Однако у трети пациентов с ГКА терапия ТЦЗ недостаточно эффективна [50]. По данным инструментальных методов, использующихся для визуализации сосудов, хотя лечение ТЦЗ пациентов с ГКА приводит к уменьшению признаков воспаления, полная нормализация, отмечена менее чем у трети пациентов, несмотря на достижение клинической ремиссии [51, 52]. Полагают, что селективная ингибция ИЛ-6 не позволяет контролировать весь спектр иммунопатологических нарушений, лежащих в основе патогенеза ГКА. По данным клинических исследований, развитие ишемических осложнений ассоциируется с относительно «слабым» системным воспалительным ответом [53, 54], а тканевая экспрессия и уровень ИЛ-6 в циркуляции у пациентов ГКА с ишемией ниже, чем у пациентов без ишемии [55]. По данным экспериментальных исследований, в культуре эксплантатов сосудистых клеток, полученных при биопсии височных артерий, ИЛ-6 не влияет на продукцию ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-8, пролиферацию и миграцию фибробластов [56]. Обсуждаются потенциальные «вазопротективные» эффекты ИЛ-6, связанных с индукцией ангиогенеза, направленного на компенсацию сосудистой ишемии. Поэтому вопрос о влиянии ингибиторов ИЛ-6 на развитие сосудистых осложнений (аневризма, стеноз артерий и диссекция аорты) при ГКА остается открытым. Следует подчеркнуть, что при ГКА отмечается диссоциация между выраженностью системного и локального воспаления, что может оказывать определенное влияние на эффективность терапии МАТ к ИЛ-6, в большей степени подавляющей именно системные воспалительные реакции. Интересно, что в зоне поражения аорты при ГКА выявляется массивная инфильтрация В-клетками [57], ассоциирующаяся с недостаточной эффективностью терапии ТЦЗ.

В течение последних лет при ГКА проводятся РПКИ, направленные на оценку эффективности различных инновационных противовоспалительных препаратов (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, при ГКА эффективность СЕК сопоставима с эффективностью ТЦЗ. Напротив, МАТ к ФНО- α (адалимумаб) [60] и МАТ к ИЛ-12/23 [64] были неэффективны. Очевидно, что место антител к ИЛ-17 в лечении ГКА во многом зависит от результатов широкомасштабных РПКИ фазы III при ГКА (NCT04930094 и NCT05380453) и при РПМ (NCT05767034).

При обсуждении полученных результатов и перспектив дальнейших исследований следует обратить внимание на то, что МАТ к ИЛ-17 более эффективны при ПсА и АС, чем при РА [65], в то время как МАТ к ИЛ-6 относится к числу наиболее эффективных препаратов для лечения РА и неэффективны при ПсА и АС [66]. Представляют интерес данные, касающиеся эффективности ГИБП при другой форме васкулитов крупных сосудов — артериите Такаясу, сходном с ГКА по спектру клинических, гистологических, рентгенологических нарушений и подходов к фармакотерапии [1, 44]. Как и при ГКА, патогенетические механизмы артериита Такаясу связывают с Th1- и Th17-иммунным ответом. При артериите Такаясу установлена эффективность МАТ к ФНО- α и ИЛ-6, а совсем недавно — и к ИЛ-17 (секукинумаб) [44, 67]. Примечательно, что при артериите Такаясу, в отличие от ГКА [60], отмечена сходная эффективность МАТ к ФНО- α и МАТ к ИЛ-17А (секукинумаб)

Таблица 2. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования эффективности противовоспалительных препаратов при гигантоклеточном артериите

Препараты	Тип исследования	Число пациентов	Результаты
мАТ к рецепторам ИЛ-6 (тоцилизумаб)			
Villiger P.M. et al. [58]	РПКИ (фаза II) [57]	n=30 ТЦЗ: n=20 ПЛ: n=10	Частота ремиссии (12 нед.): ТЦЗ – 86% ПЛ – 40% Кумулятивная доза ГК: ТЦЗ – 43 мг/кг ПЛ – 110 мг/кг
Stone J.H. et al. [59]	РПКИ (фаза II; GiACTA)	n=353 ТЦЗ: n=252 ПЛ: n=101	Частота ремиссии (52 нед.): ТЦЗ – 57% ПЛ – 14% Кумулятивная доза ГК (1 год): ТЦЗ – 1862 мг ПЛ – 3818 мг
Ингибиторы ФНО-α (адалимумаб)			
Seror R. et al. [60]	РПКИ	n=70 АДА: n=34 ПЛ: n=36	Частота ремиссии: АДА – 58,9% ПЛ – 50% (p=0,46) Кумулятивная доза ГК: различия отсутствовали
Блокатор ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт)			
Langford C.A. et al. [61]	РПКИ	n=41 АБА: n=20 ПЛ: n=21	Частота ремиссии (28 нед.): АБА – 48% ПЛ – 31% (p=0,049)
мАТ к ГМ-КСФ (марвилимуаб)			
Cid M.C. et al. [62]	РПКИ (фаза II)	n=70 МАР: n=42 ПЛ: n=28	Частота ремиссии (26 нед.): МАР – 83% ПЛ – 50% (p=0,038)
Ингибитор JAK (упадацинтиб)			
Merkel P, et al. [63]	РПКИ (фаза III; SELECT-GCA)	n=428 УПА 7,5 мг: n=107 УПА 15 мг: n=209 ПЛ: n=112	Частота ремиссии (52 нед.): УПА 15 мг – 46% ПЛ – 29% (p=0,0019) Кумулятивная доза ГК: УПА 15 мг – 1615 мг ПЛ – 2882 мг (p<0,0001)
мАТ к ИЛ-17A (секукинумаб)			
Venhoff N. et al. [41]	РПКИ (фаза II; TiTAIn)	n=56 СЕК: n=27 ПЛ: n=25	Частота ремиссии (52 нед.): СЕК – 56% ПЛ – 8% Кумулятивная доза ГК: СЕК – 2506 мг ПЛ – 3466 мг (p<0,0001)

Примечание: мАТ – моноклональные антитела; ИЛ – интерлейкин; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ТЦЗ – тоцилизумаб; ПЛ – плацебо; ГК – глюкокортикоиды; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; АДА – адалимумаб; АБА – абатацепт; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; МАР – марвилимуаб; JAK – Янус-киназа (Janus kinase); УПА – упадацинтиб; СЕК – секукинумаб

в отношении достижения полной ремиссии (64,7% и 52,6% соответственно) [67].

Механизмы, определяющие гетерогенность клинической эффективности мАТ к различным цитокинам при ИВРЗ в целом и ГКА в частности, требуют специального изучения в направлении выделения молекулярно-биологических суб-типов (эндотипов) заболеваний. Особый интерес представляют исследования, касающиеся роли Th17-иммунного ответа в развитии других воспалительных заболеваний сосудов [19],

атеросклероза [68] и артериальной гипертензии [69]. Анализ новых биомаркеров воспаления [70, 71], их динамики на фоне лечения противовоспалительными препаратами [72], а также участия фибробластов и других стромальных клеток [73] в иммунопатогенезе ГКА и других системных васкулитов может способствовать разработке подходов к персонализированной «таргетной» терапии в рамках концепции «лечение до достижения цели» [74, 75]. В перспективе могут представлять интерес исследования комбинированной терапии мАТ

к ИЛ-17 и ИЛ-6, а также ингибиторами Янус-киназ, или би-специфическими МАТ, одномоментно блокирующими ИЛ-6 и ИЛ-17 [76].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pugh D, Karabayas M, Basu N, Cid MC, Goel R, Goodyear CS, et al. Large-vessel vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;7(1):93. doi: 10.1038/s41572-021-00327-5
- Buttgereit F, Matteson EL, DeJaco C. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *JAMA*. 2020;324(10):993-994. doi: 10.1001/jama.2020.10155
- Сатыбалдыев АМ, Демидова НВ, Савушкина НМ, Гордеев АВ. Ревматическая полимиалгия. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):215-227. [Satybalдыев АМ, Demidova NV, Savushkina NM, Gordeev AV. Polymyalgia rheumatica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):215-227 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-215-227
- Сатыбалдыев АМ. Эволюция диагностики ревматической полимиалгии. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(6):693-698. [Satybalдыев АМ. The evolution of diagnosis of polymyalgia rheumatica. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):693-698 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-693-698
- Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. Subclinical giant cell arteritis in new onset polymyalgia rheumatica: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152017. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152017
- Salvarani C, Padoan R, Iorio L, Tomelleri A, Terrier B, Muratore F, et al. Subclinical giant cell arteritis in polymyalgia rheumatica: Concurrent conditions or a common spectrum of inflammatory diseases? *Autoimmun Rev*. 2024;23(1):103415. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103415
- Tomelleri A, van der Geest KSM, Khurshid MA, Sebastian A, Coath F, Robbins D, et al. Disease stratification in GCA and PMR: State of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):446-459. doi: 10.1038/s41584-023-00976-8
- Schäfer VS, Brossart P, Warrington KJ, Kurts C, Sendtner GW, Aden CA. The role of autoimmunity and autoinflammation in giant cell arteritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(6):103328. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103328
- Greigert H, Genet C, Ramon A, Bonnotte B, Samson M. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis: Mechanisms involved in maintaining vascular inflammation. *J Clin Med*. 2022;11(10):2905. doi: 10.3390/jcm11102905
- Weyand CM, Goronzy JJ. Immunology of giant cell arteritis. *Circ Res*. 2023;132(2):238-250. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322128
- 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
- Huangfu L, Li R, Huang Y, Wang S. The IL-17 family in diseases: From bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):402. doi: 10.1038/s41392-023-01620-3
- Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Zeisbrich M, Thiel J, Venhoff N. The IL-17 pathway as a target in giant cell arteritis. *Front Immunol*. 2024;14:1199059. doi: 10.3389/fimmu.2023.1199059
- Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):235. doi: 10.1038/s41392-023-01471-y
- 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;11:763-776. doi: 10.1038/nrd3794
- Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лила 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
- 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
- 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
- Chen Q, Yang W, Gupta S, Biswas P, Smith P, Bhagat G, et al. IRF-4-binding protein inhibits interleukin-17 and interleukin-21 production by controlling the activity of IRF-4 transcription factor. *Immunity*. 2008;29(6):899-911. doi: 10.1016/j.immuni.2008.10.011
- Samson M, Audia S, Fraszczak J, Trad M, Ornetti P, Lakomy D, et al. Th1 and Th17 lymphocytes expressing CD161 are implicated in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(11):3788-3798. doi: 10.1002/art.34647
- Terrier B, Geri G, Chaara W, Allenbach Y, Rosenzweig M, Costedoat-Chalumeau N, et al. Interleukin-21 modulates Th1 and Th17 responses in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2001-2011. doi: 10.1002/art.34327
- Adriawan IR, Atschekzei F, Dittrich-Breiholz O, Garantziotis P, Hirsch S, Risser LM, et al. Novel aspects of regulatory T cell dysfunction as a therapeutic target in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):124-131. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220955
- Espigol-Frigolé G, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Lozano E, Segarra M, García-Martínez A, et al. Increased IL-17A expression in temporal artery lesions is a predictor of sustained response to glucocorticoid treatment in patients with giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1481-1487. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201836
- Miyabe C, Miyabe Y, Strle K, Kim ND, Stone JH, Luster AD, et al. An expanded population of pathogenic regulatory T cells in giant cell arteritis is abrogated by IL-6 blockade therapy. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):898-905. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210070
- Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*. 2010;121(7):906-915. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.872903
- Ciccio F, Rizzo A, Guggino G, Cavazza A, Alessandro R, Maugeri R, et al. Difference in the expression of IL-9 and IL-17 correlates with different histological pattern of vascular wall injury

- in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1596-1604. doi: 10.1093/rheumatology/kev102
29. Palamidis DA, Argyropoulou OD, Georgantzoglou N, Karatza E, Xingi E, Kapsogeorgou EK, et al. Neutrophil extracellular traps in giant cell arteritis biopsies: Presentation, localization and co-expression with inflammatory cytokines. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(4):1639-1644. doi: 10.1093/rheumatology/keab505
30. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):513-530 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530
31. Wigerblad G, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps in systemic autoimmune and autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):274-288. doi: 10.1038/s41577-022-00787-0
32. Hanata N, Shoda H, Tsuchida Y, Nagafuchi Y, Fujio K. Comment on: Neutrophil extracellular traps in giant cell arteritis biopsies: Presentation, localization and co-expression with inflammatory cytokines. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(6):e154-e155. doi: 10.1093/rheumatology/keab893
33. González García A, Bara Ledesma N, Lucena López D, Starita Fajardo G, García-De La Torre I, Vázquez Santos A, et al. AB1283 Role of IL-17A in giant cell arteritis: Potential usefulness as a biomarker for disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:1986-1987.
34. Greigert H, Ramon A, Genet C, Cladière C, Gerard C, Ciudad M, et al. Neointimal myofibroblasts contribute to maintaining Th1/Tc1 and Th17/Tc17 inflammation in giant cell arteritis. *J Autoimmun*. 2024;142:103151. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103151
35. Greigert H, Ramon A, Richard X, Cladière C, Ciudad M, Creuzot-Garcher C, et al. Study of the role of interleukin-17 in giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/study-of-the-role-of-interleukin-17-in-giant-cell-arteritis> (Accessed: 5 August 2024).
36. Coit P, De Lott LB, Nan B, Elnor VM, Sawalha AH. DNA methylation analysis of the temporal artery microenvironment in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1196-1202. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207116
37. Márquez A, Hernández-Rodríguez J, Cid MC, Solans R, Castañeda S, Fernández-Contreras ME, et al. Influence of the IL17A locus in giant cell arteritis susceptibility. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1742-1745. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205261
38. Rotar Ž, Tomšić M, Hocevar A. Secukinumab for the maintenance of glucocorticoid-free remission in a patient with giant cell arteritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):934-936. doi: 10.1093/rheumatology/kex507
39. Tomelleri A, Rinaldi E, Campochiaro C, Picchio M, Dagna L. Successful use of ixekizumab for glucocorticoid-free remission maintenance in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):e24-e26. doi: 10.1093/rheumatology/keac416
40. Venhoff N, Schmidt WA, Lamprecht P, Tony HP, App C, Sieder C, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with giant cell arteritis: Study protocol for a randomized, parallel group, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Trials*. 2021;22(1):543. doi: 10.1186/s13063-021-05520-1
41. Venhoff N, Schmidt WA, Bergner R, Rech J, Unger L, Tony HP, et al. Safety and efficacy of secukinumab in patients with giant cell arteritis (TitAIN): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(6):e341-e350. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00101-7
42. Fedorinova EE, Bulanov NM, Meshkov AD, Borodin OO, Smittenko IO, Chachilo EV et al. Clinical manifestations and prognosis of giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *Dokl Biochem Biophys*. 2024;517(1):250-258. doi: 10.1134/S1607672924700984
43. Nepal D, Putman M, Unizony S. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Treatment approaches and new targets. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(3):505-521. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.005
44. Kaymakci MS, Warrington KJ, Kermani TA. New therapeutic approaches to large-vessel vasculitis. *Annu Rev Med*. 2024;75:427-442. doi: 10.1146/annurev-med-060622-100940
45. Dua AB, Husainat NM, Kalot MA, Byram K, Springer JM, James KE, et al. Giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis of test accuracy and benefits and harms of common treatments. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(7):429-441. doi: 10.1002/acr2.11226
46. Floris A, Piga M, Chessa E, Congia M, Erre GL, Angioni MM, et al. Long-term glucocorticoid treatment and high relapse rate remain unresolved issues in the real-life management of polymyalgia rheumatica: A systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):19-31. doi: 10.1007/s10067-021-05819-z
47. Moreel L, Betrains A, Molenberghs G, Blockmans D, Vanderschueren S. Duration of treatment with glucocorticoids in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(6):291-297. doi: 10.1097/RHU.0000000000001897
48. Bond M, Tomelleri A, Buttgerit F, Matteson EL, DeJaco C. Looking ahead: Giant-cell arteritis in 10 years time. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221096366. doi: 10.1177/1759720X221096366
49. Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ, Оттева ЭН, Бекетова ТВ, Баранов АА. Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):348-364. [Nasonov EL, Satybalдыеv AM, Otteva EN, Beketova TV, Baranov AA. Pharmacotherapy of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):348-364 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-348-364
50. Unizony SH, Bao M, Han J, Luder Y, Pavlov A, Stone JH. Treatment failure in giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(11):1467-1474. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220347
51. Prieto Peña D, Martínez-Rodríguez I, Atienza-Mateo B, Calderón-Goercke M, Banzo I, González-Vela MC, et al. Evidence for uncoupling of clinical and 18-FDG activity of PET/CT scan improvement in tocilizumab-treated patients with large-vessel giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(Suppl 129):69-75. doi: 10.55563/clinexprheumatol/mjm8fr
52. Reichenbach S, Adler S, Bonel H, Cullmann JL, Kuchen S, Bütikofer L, et al. Magnetic resonance angiography in giant cell arteritis: Results of a randomized controlled trial of tocilizumab in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):982-986. doi: 10.1093/rheumatology/key015
53. Cid MC, Font C, Oristrell J, de la Sierra A, Coll-Vinent B, López-Soto A, et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):26-32. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<26::AID-ART4>3.0.CO;2-0
54. Hernández-Rodríguez J, García-Martínez A, Casademont J, Filella X, Esteban MJ, López-Soto A, et al. A strong initial systemic inflammatory response is associated with higher corticosteroid requirements and longer duration of therapy in patients with giant-cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002;47(1):29-35. doi: 10.1002/art1.10161
55. Hernández-Rodríguez J, Segarra M, Vilardell C, Sánchez M, García-Martínez A, Esteban MJ, et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: Angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation*. 2003;107(19):2428-2434. doi: 10.1161/01.CIR.0000066907.83923.32
56. O'Neill L, McCormick J, Gao W, Veale DJ, McCarthy GM, Murphy CC, et al. Interleukin-6 does not upregulate pro-inflammatory cytokine expression in an *ex vivo* model of giant cell arteritis. *Rheumatol Adv Pract*. 2019;3(1):rkz011. doi: 10.1093/rap/rkz011
57. Graver JC, Boots AMH, Haacke EA, Diepstra A, Brouwer E, Sandoz M. Massive B-cell infiltration and organization into artery

- tertiary lymphoid organs in the aorta of large vessel giant cell arteritis. *Front Immunol.* 2019;10:83. doi: 10.3389/fimmu.2019.00083
58. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1921-1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
 59. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med.* 2017;377(4):317-328. doi: 10.1056/NEJMoa1613849
 60. Seror R, Baron G, Hachulla E, Debandt M, Larroche C, Puéchal X, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: Results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2074-2081. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203586
 61. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, Khalidi N, Monach PA, Carette S, et al.; Vasculitis Clinical Research Consortium. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):837-845. doi: 10.1002/art.40044
 62. Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, Brouwer E, Dagna L, Dasgupta B, et al.; KPL-301-C001 Investigators. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(5):653-661. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221865
 63. Merkel P, Penn S, Setty A, Schmidt W, Rubbert-Roth A, Hauge EM, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with giant cell arteritis (SELECT-GCA): A double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76 (Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-giant-cell-arteritis-select-gca-a-double-blind-randomized-controlled-phase-3-trial/> (Accessed: DD Month 2024).
 64. Matza MA, Fernandes AD, Stone JH, Unizony SH. Ustekinumab for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(6):893-897. doi: 10.1002/acr.24200
 65. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Коротаева 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. [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
 66. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
 67. Tian X, Li M, Jiang N, Zhao Y, Li J, Zhou Y, et al. Comparative efficacy of secukinumab versus tumor necrosis factor inhibitors for the treatment of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1415-1423. doi: 10.1002/art.42496
 68. Wang Q, Wang Y, Xu D. Research progress on Th17 and T regulatory cells and their cytokines in regulating atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:29078. doi: 10.3389/fcvm.2022.929078
 69. Davis GK, Fehrenbach DJ, Madhur MS. Interleukin 17A: Key player in the pathogenesis of hypertension and a potential therapeutic target. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(3):13. doi: 10.1007/s11906-021-01128-7
 70. Carvajal Alegria G, Nicolas M, van Sleen Y. Biomarkers in the era of targeted therapy in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Is it possible to replace acute-phase reactants? *Front Immunol.* 2023;14:1202160. doi: 10.3389/fimmu.2023.1202160
 71. Tombetti E, Hysa E, Mason JC, Cimmino MA, Camellino D. Blood biomarkers for monitoring and prognosis of large vessel vasculitides. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(3):17. doi: 10.1007/s11926-021-00980-5
 72. Matsumoto K, Suzuki K, Takeshita M, Takeuchi T, Kaneko Y. Changes in the molecular profiles of large-vessel vasculitis treated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and Janus kinase inhibitors. *Front Immunol.* 2023;14:1197342. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197342
 73. Karabayas M, Ibrahim HE, Roelofs AJ, Reynolds G, Kidder D, De Bari C. Vascular disease persistence in giant cell arteritis: Are stromal cells neglected? *Ann Rheum Dis.* 2024 Apr 29;ard-2023-225270. doi: 10.1136/ard-2023-225270
 74. Dejaco C, Kerschbaumer A, Aletaha D, Bond M, Hysa E, Camellino D, et al. Treat-to-target recommendations in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):48-57. doi: 10.1136/ard-2022-223429
 75. Hysa E, Bond M, Ehlers L, Camellino D, Falzon L, Dejaco C, et al. Evidence on treat to target strategies in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(2):285-297. doi: 10.1093/rheumatology/kead471
 76. Lyman M, Lieuw 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

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Сатыбалдыев А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1508-0854>