



Патогенетическая терапия спондилоартритов на современном этапе

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Патогенетическая терапия спондилоартритов на современном этапе. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 8–15.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-8-15

Подавление биологических эффектов интерлейкина 17А (ИЛ-17А) является одним из наиболее перспективных методов подавления иммунного воспаления при спондилоартритах (СпА). Собрано значительное количество фактов в пользу того, что ИЛ-17А, а возможно, и другие представители семейства ИЛ-17 могут претендовать на роль самостоятельного фактора, ответственного за развитие хронического воспаления и костной ремодуляции при СпА. Помимо существования патогенетической оси «ИЛ-23/ИЛ-17А» в последнее время получены доказательства независимой от ИЛ-23 продукции ИЛ-17А. Вероятно, именно ИЛ-17А выступает в качестве связующего звена между костной тканью и иммунной системой. Это объясняет, почему блокада ИЛ-17А, с одной стороны, ингибирует развитие костных эрозий и может замедлять системную потерю костной массы, с другой – уменьшает остеопродлиферацию и образование энтезофитов/синдесмофитов при СпА. Теоретические предположения подтверждаются результатами большого количества клинических исследований первого из зарегистрированных ингибиторов ИЛ-17А секукинумаба. Рандомизированные исследования MEASURE 1–4 и MEASURE 2-J при анкилозирующем спондилите, PREVENT при нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите, FUTURE 1–5 и MAXIMISE при псориатическом артрите и псориатическом спондилите продемонстрировали высокую эффективность блокады ИЛ-17А при всех этих заболеваниях в отношении снижения клинической симптоматики и прогрессирования структурных нарушений в суставах и позвоночнике.

Ключевые слова: спондилоартрит, аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, нерентгенологический аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит, интерлейкин 17А, генно-инженерные биологические препараты

Введение

Спондилоартриты (СпА) представляют собой достаточно разнообразную группу заболеваний, объединяемых по основным клиническим проявлениям и ассоциации с иммуногенетическим маркером HLA-B27. К данной группе заболеваний относятся аксиальный спондилоартрит (аксСпА), представленный вариантами рентгенологического (анкилозирующий спондилит (АС)) и нерентгенологического аксиального спондилоартрита (нр-аксСпА), псориатический артрит (ПсА), включая псориатический спондилит, а также другие состояния – реактивные артриты, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника спондилоартрит, недифференцированный (неклассифицируемый) спондилоартрит.

Концепция этой группы заболеваний, первоначально названной серонегативными спондилоартритами, впервые была представлена в 1974 г. [1], теперь она известна как спондилоартриты. В дальнейшем было обнаружено, что ее основной характеристикой является развитие энтезита [2, 3] как первичного поражения суставов при воспалении, связанном с СпА [4]. Общими также признаны молекулярные механизмы иммунного воспаления.

За последние несколько лет в ходе генетических, экспериментальных и клинических работ собраны доказательства того, что ось провоспалительных цитокинов «интерлейкин 23/интерлейкин 17» (ИЛ-23/ИЛ-17) играет критическую роль в патогенезе СпА. К таковым относятся полногеномные ассоциативные исследования и идентификация клеток, продуцирующих ИЛ-23 и ИЛ-17, у людей,



экспериментальные исследования на животных, которые подтверждают функциональную роль активации оси «ИЛ-23/ИЛ-17» в формировании энтезита и энтезиальной кости [5–7]. Уникальный костный фенотип, который наблюдается при ПсА и АС, представляет собой сосуществование системной потери костной массы и новообразования периостальной и энтезиальной костей, что, вероятно, является результатом совместного действия ИЛ-23 и ИЛ-17 на кость [6, 7].

При очевидном синергизме биологических эффектов характеристики ИЛ-23 и ИЛ-17 существенно различаются (рисунок). Гиперпродукция ИЛ-23 наблюдается на ранних этапах активации адаптивного иммунного ответа. ИЛ-23 продуцируется в основном активированными миелоидными клетками (дендритными клетками, моноцитами/макрофагами), ИЛ-17 – Т-клетками и врожденными лимфоидными клетками [6].

ИЛ-23 принадлежит к семейству ИЛ-12 и действует как мост между врожденным и адаптивным компонентами иммунной системы [8].

ИЛ-17 играет ключевую роль в иммунитете к бактериальным и грибковым патогенам [9]. Семейство ИЛ-17 состоит из нескольких цитокинов: ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17С, ИЛ-17D, ИЛ-17Е и ИЛ-17F, из которых лучше всего изучен ИЛ-17А.

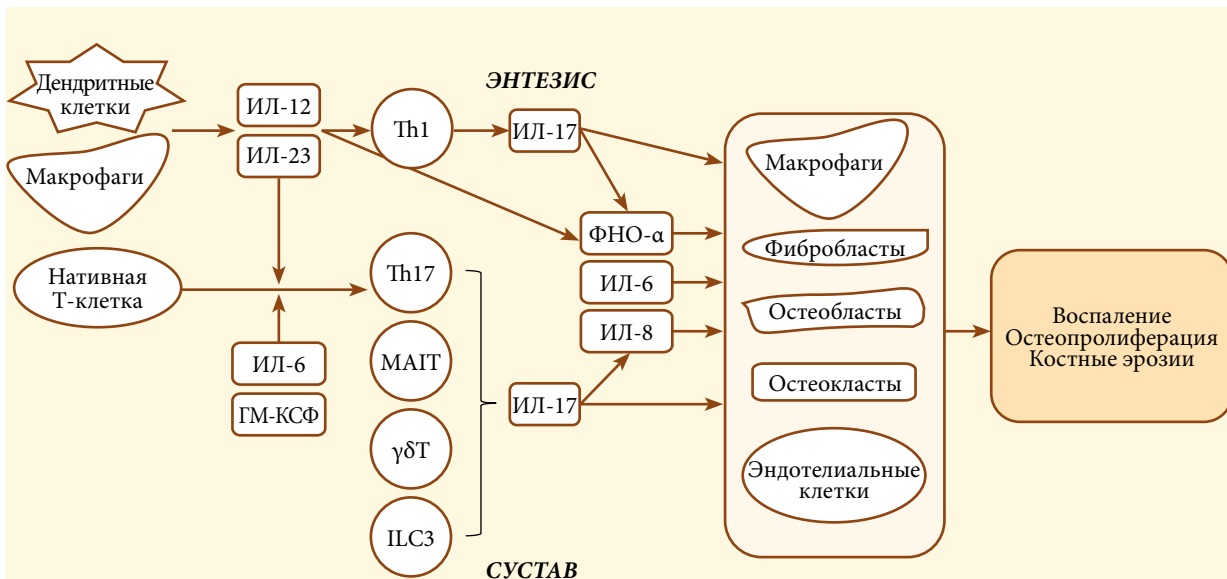
ИЛ-17А – провоспалительный цитокин, который помимо индукции воспалительных реакций также способен стимулировать ангиогенез и остеокластогенез [10]. Он необходим и для модулирования взаимодействия между комменсальными микробами и эпителиальными клетками в кишечнике, на коже и слизистых оболочках. Процесс взаимодействия между микробиотой и клетками, продуцирующими ИЛ-17А, является звеном патогенеза иммуноопосре-

дованных воспалительных и онкологических заболеваний [11]. На сегодняшний день дисбиоз кишечника и кожи рассматривается как один из вероятных путей индукции иммуновоспалительного процесса при СпА и псориазе, поэтому роль продукции ИЛ-17 возможна уже на этапе предболезни.

Помимо ИЛ-17А во взаимодействие организма с микробиотой вовлечены и другие цитокины этого семейства [11]. Наиболее близкий к ИЛ-17А белок ИЛ-17F. Он связывается с тем же рецепторным комплексом – гетеродимером «ИЛ-17-рецептор А/ИЛ-17-рецептор С» и индуцирует качественно, но не количественно сходный сигнал, поскольку биологические эффекты ИЛ-17А гораздо более выражены, чем эффекты ИЛ-17F [10, 11].

Получено множество доказательств участия продуцирующих ИЛ-17 клеток в патогенезе СпА. Так, уровни Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-17 (Th17), в периферической крови у пациентов с АС и ПсА были выше, чем у здоровых лиц [12]. Сообщалось об увеличении количества Th17 в синовиальной жидкости у больных СпА [13]. Иммуногистологический анализ фасеточных суставов у лиц с АС также выявил более высокую экспрессию ИЛ-17+ Т-лимфоцитов [14]. При АС установлена корреляция между количеством Th17 и активностью заболевания, оцениваемой по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [15].

Цитокины семейства ИЛ-17 продуцируются Th17-лимфоцитами (ИЛ-17+CD4+ Т-лимфоцитами, идентифицированными в 2005 г.), $\gamma\delta$ Т-клетками, мукосо-ассоциированными инвариантными Т-клетками (MAIT), врожденными лимфоидными клетками 3-го типа (ILC3), а также резидентными Т-клетками памяти, CD3-CD56+NK-клетками и тучными клетками [7].



Примечание. GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Роль ключевых цитокинов в патогенезе спондилоартритов



Считается, что ИЛ-23 является основным фактором, который регулирует дифференцировку CD4+-нативных Т-клеток в Th17 (см. рисунок). Однако в ряде исследований показано, что ИЛ-23 не является необходимым для этого процесса [16, 17].

В нескольких исследованиях, посвященных СпА, установлено, что активация врожденной иммунной системы может иметь большее значение, чем адаптивной [18].

Как было отмечено ранее, существенный вклад в продукцию ИЛ-17А при СпА вносят такие функционирующие в качестве компонентов системы врожденного иммунитета источники, как тучные клетки [14, 19], МАИТ [20], $\gamma\delta$ T [9, 21, 22], ILC3 [23]. В частности, ИЛ-17-продуцирующие МАИТ были идентифицированы в коже и крови у пациентов с псориазом [24], а также в синовиальной жидкости у пациентов с ПсА [25]. Доля ИЛ-17+-МАИТ была повышена в крови и синовиальной жидкости при АС [26, 27], причем наблюдалась корреляция количества активированных МАИТ и активности заболевания, оцениваемой по ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [26]. Повышенные уровни ILC3 были выявлены в периферической крови у пациентов с ПсА по сравнению со здоровым контролем, при этом они коррелировали с активностью заболевания [28]. ILC3 идентифицировали в энтезисе у пациентов с АС [29]. Высокие уровни ILC3 были обнаружены в периферической крови, кишечнике,

костном мозге и синовиальной жидкости больных АС [30]. Локальная активация ILC3 может быть обусловлена генетически и эпигенетически, механическим стрессом, а также воспалительными реакциями, вызванными дисбиозом кишечника [5].

Это подчеркивает значение разных, в том числе связанных с дисфункцией врожденных механизмов иммунитета, путей гиперпродукции ИЛ-17 в патогенезе СпА. ИЛ-17А участвует в патогенезе не только СпА, но и ревматоидного артрита. ИЛ-17А является мощным индуктором других провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [31]. В целом как ИЛ-17А, так и ИЛ-17F действуют синергически с ФНО- α [32]. В то же время клинические данные свидетельствуют о том, что блокада ФНО- α у пациентов с АС не влияла на ось «ИЛ-23/ИЛ-17» [33, 34].

Особого внимания заслуживает регуляторное влияние ИЛ-17А на гомеостаз кости, которое осуществляется посредством активации сложных клеточных и молекулярных взаимодействий. ИЛ-17А может оказывать прямое положительное или отрицательное воздействие на остеокластогенез в зависимости от его концентрации *in vitro*. Косвенное стимулирование остеокластогенеза ИЛ-17А реализуется за счет продукции или индукции экспрессии рецептора-активатора лиганда ядерного фактора κ B. Кроме того, ИЛ-17А обладает различными эффектами в отношении созревания клеток-предшественни-

Таблица 1. Генно-инженерные биологические и таргетные синтетические препараты, зарегистрированные в России для лечения спондилоартритов*

Препараты	Основные варианты спондилоартритов		
	аксиальный спондилоартрит/анкилозирующий спондилит	нерентгенологический аксиальный спондилоартрит	псориатический артрит
Генно-инженерные биологические препараты			
Ингибиторы ФНО- α :			
■ инфликсимаб	+	-	+
■ этанерцепт	+	+	+
■ адалимумаб	+	+	+
■ цертолизумаба пэгол	+	+	+
■ голимумаб	+	+	+
Ингибиторы ИЛ-17А:			
■ секукинумаб	+	+	+
■ нетакимаб	+	-	+
■ иксекизумаб	+	+	+
Ингибитор ИЛ-12/23:			
■ устекинумаб	-	-	+
Ингибиторы ИЛ-23:			
■ гуселькумаб	-	-	+
■ рисанкизумаб	-	-	+
Таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты			
Ингибиторы янус-киназ:			
■ тофацитиниб	+	-	+
■ упадацитиниб	+	-	+
Ингибитор фосфодиэстеразы 4:			
■ апремиласт	-	-	+

* <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.



Таблица 2. Исследование секукинумаба при аксиальном спондилоартрите в исследованиях серии MEASURE фазы III

Название исследования	Группы	Количество больных, абс.	ASAS 20, %	ASAS 40, %	BASDAI, балл
MEASURE 1	СЕК 75 мг	124	60*	33*	-2,34*
	СЕК 150 мг	125	61*	42*	-2,32*
	Плацебо	122	29	13	-0,59
MEASURE 2	СЕК 75 мг	73	41	26	-1,92
	СЕК 150 мг	72	61*	36*	-2,19*
	Плацебо	74	28	11	-0,85
MEASURE 3	СЕК 150 мг	74	58**	41**	-2,3**
	СЕК 300 мг	76	61***	42**	-2,7**
	Плацебо	76	37	21	-1,5
MEASURE 4	СЕК 150 мг с загрузочной дозой	116	60	39	-2,39
	СЕК 150 мг без загрузочной дозы	117	62	36	-2,58
	Плацебо	117	47	28	-1,86
MEASURE 2-J	СЕК 150 мг	30	70	47	-3,09

* $p < 0,001$ по сравнению с плацебо.** $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.*** $p < 0,01$ по сравнению с плацебо.

ков остеобластов в остеобласты в зависимости от стадии дифференцировки клеточного предшественника. Полагают, что именно ИЛ-17А действует как связующее звено между костной тканью и иммунной системой. Это объясняет, почему блокада ИЛ-17А, с одной стороны, ингибирует костную эрозию и может замедлять системную потерю костной массы при ПсА и АС, а с другой – уменьшает остеопролиферацию и образование энтезофитов/синдесмофитов при ПсА [6, 35].

Таким образом, получено значительное количество данных в пользу того, что ИЛ-17А, а возможно, и другие представители семейства ИЛ-17 могут претендовать на роль самостоятельного фактора развития хронического воспаления и костной ремодуляции при СпА. Кроме того, имеются доказательства независимой от ИЛ-23 продукции ИЛ-17 [10, 14, 16–30]. Стратегии блокирования ИЛ-23 на моделях у животных способствовали предотвращению развития СпА, но не подавляли уже развившееся заболевание, что, возможно, указывает на роль ИЛ-23 в инициации врожденного иммунного заболевания, тогда как персистирующее заболевание зависит от активации Т-клеток памяти, которые стимулируют выработку ИЛ-17А независимо от ИЛ-23 [36]. Это может быть объяснением недостаточной эффективности ингибиторов ИЛ-23 при аксСпА [37].

Знание иммунологических механизмов развития воспаления при СпА лежит в основе наиболее эффективных методов современной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тсБПВП). Более глубокое понимание патогенетической роли оси «ИЛ-23/ИЛ-17», клеточных источников этих цитокинов и их молекулярной регуляции при СпА необходимо для разработки новых терапевтических стратегий, нацеленных на эти механизмы [38].

Спектр клинических показаний для назначения ГИБП и тсБПВП в соответствии с официальными инструкциями по применению [39] представлен в табл. 1.

Поскольку регистрация показаний базируется на результатах специально проведенных клинических исследований, только шесть препаратов из двух групп зарегистрированы для лечения основных форм СпА (аксСпА/АС, нр-аксСпА и ПсА): из ингибиторов ФНО- α – этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пэгол и голимумаб, из ингибиторов ИЛ-17А – секукинумаб и иксекизумаб.

Исходя из приведенных выше данных о ключевой роли ИЛ-17А в патогенезе СпА, особое внимание следует обратить на группу ингибиторов этого цитокина. Среди них наиболее изученным является секукинумаб (СЕК), активно применяющийся в нашей стране с 2016 г.

Секукинумаб при аксиальном спондилоартрите и анкилозирующем спондилите

Еще в первом пилотном исследовании СЕК продемонстрировал способность быстро снижать выраженность клинико-лабораторной активности АС при хорошей переносимости [40]. Эффективность СЕК при аксСпА оценивалась в пяти многоцентровых исследованиях серии MEASURE фазы III [41], включая четыре рандомизированных двойных слепых исследования: MEASURE 1 – двухлетнее исследование с продлением на три года [42], MEASURE 2 – пятилетнее исследование [42, 43], MEASURE 3 – трехлетнее исследование [44], MEASURE 4 – двухлетнее исследование [45], а также открытое исследование MEASURE 2-J в японской популяции [46]. Основные характеристики и результаты исследований серии MEASURE представлены в табл. 2 [41].

В исследованиях включали пациентов 18 лет и старше с активным АС по модифицированным Нью-



Йоркским критериям, с активностью процесса 4 балла и более по BASDAI и болью в позвоночнике 4 см и более по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), несмотря на лечение максимально переносимыми дозами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Пациенты, ранее получавшие не более одного ингибитора ФНО, допускались в исследование, если наблюдались недостаточный ответ на препарат в стабильной дозе в течение трех месяцев и более или непереносимость хотя бы одной его дозы. Во всех исследованиях средний возраст пациентов составлял 40–45 лет. От 61 до 78% ранее не получали ингибиторы ФНО. Первичной конечной точкой во всех исследованиях была доля больных, которые на 16-й неделе соответствовали критериям 20%-ного ответа по ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) (ASAS 20). Помимо этого применялся критерий хорошего ответа (ASAS 40) и оценивалась динамика BASDAI.

Пациенты в исследованиях MEASURE 1–4 были рандомизированы в одну из двух групп с разными режимами дозирования СЕК или группу плацебо. Рандомизация была стратифицирована по исходному использованию ингибиторов ФНО [41].

Начиная с 16-й недели больные, первоначально рандомизированные в группу плацебо, переводились на активную терапию СЕК.

Как видно из табл. 2, лечение СЕК было высокоэффективным по сравнению с применением плацебо в отношении ответа на терапию по ASAS 20, ASAS 40 и BASDAI.

Одним из важнейших выводов из исследований серии MEASURE было структурно-модифицирующее действие СЕК. В исследовании MEASURE 1 СЕК в дозе 150 мг уменьшал выраженность воспаления (отека костного мозга/остеита) в крестцово-подвздошных суставах (КПС) у пациентов с АС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [42, 47]. Кроме того, применение СЕК ассоциировалось с более выраженным средним снижением активности спондилита относительного исходного показателя по данным МРТ (ASspi-MRI-a) [42]. Достигнутое на 16-й неделе применения СЕК уменьшение воспаления сохранялось в течение четырех лет лечения [47]. МРТ-ремиссия (оценка спондилита по Берлинской шкале < 2) была достигнута у 33% пациентов [47].

Терапия СЕК в дозе 150 мг обуславливала низкую скорость рентгенологического прогрессирования при длительном использовании [47]. В исследовании MEASURE 1 среди 78 пациентов, которые первоначально были рандомизированы для приема СЕК в дозе 150 мг и проводили лечение на протяжении четырех лет, у 79% не было определено рентгенологического прогрессирования – изменение mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) < 2 по сравнению с исходным уровнем [47].

Секукинумаб при нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите

СЕК изучался при нр-аксСпА в исследовании PREVENT. Из 555 рандомизированных пациентов большинство были HLA-B27-позитивные [48]. Больные получали СЕК в дозе 150 мг еженедельно в течение четырех недель подкожно с и без загрузочной дозы либо плацебо. Ответ по ASAS 40 у ранее не получавших ингибиторы ФНО был значительно выше в группе СЕК 150 мг с загрузочной дозой (41,5%) по сравнению с группой плацебо (29,2%) на 16-й неделе ($p = 0,0197$) и значительно выше в группе СЕК 150 мг без загрузочной дозы (39,8%) по сравнению с группой плацебо (19,9%) на 52-й неделе ($p < 0,0021$). Доля достигших BASDAI 50 была значительно выше среди получавших СЕК 150 мг с загрузкой (37,3%) или без нее (37,5%) по сравнению с принимавшими плацебо (21,0%) ($p = 0,0001$ и $p = 0,0002$ соответственно). Обе схемы назначения СЕК по сравнению с применением плацебо значительно снижали выраженность внутрикостного отека в области КПС по данным МРТ – $-1,68$ и $-1,03$ против $-0,39$ ($p < 0,0001$ в обоих случаях) [48].

При субанализе результатов эффективности в разных подгруппах больных нр-аксСпА частота ответа по ASAS 40 на 16-й неделе в подгруппе с повышением уровня С-реактивного белка и наличием активного сакроилиита по данным МРТ (СРБ+/МРТ+) составила 52,3% на фоне лечения СЕК и 21,8% на фоне применения плацебо ($p < 0,0001$). Частота ответа по ASAS 40 для СЕК и плацебо составила 43,9 и 32,6% в подгруппах HLA-B27-позитивных больных, 32,7 и 16,4% в подгруппах HLA-B27-негативных, 51,2 и 30,8% у мужчин и 31,7 и 25,3% у женщин соответственно [49].

Секукинумаб при псориазическом артрите

При псориазе и ПсА в коже и суставах ИЛ-17А действует на клеточные мишени, включая кератиноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, фибробласты, остеокласты, хондроциты и остеобласты, стимулируя выработку хемокинов, провоспалительных и пролиферативных цитокинов, которые способствуют развитию воспаления и ремоделированию костной ткани [50]. Поэтому применение СЕК также активно изучалось при ПсА. Исследование фазы II показало высокую клиническую эффективность при 24-недельном применении СЕК у 42 больных ПсА [51], что было подтверждено дальнейшими исследованиями серии FUTURE фазы III.

В двойном слепом исследовании FUTURE 1 были рандомизированы 606 пациентов с ПсА в соотношении 1:1:1 на два режима дозирования СЕК или плацебо [52]. Частота ответа по ACR 20 (American College of Rheumatology) на 24-й неделе была значительно выше в группах СЕК 150 мг (50,0%) и СЕК 75 мг (50,5%), чем в группе плацебо (17,3%) ($p < 0,001$ для обоих сравнений с плацебо). По показателям «достижение ответа по ACR 50» и «замедление структурного поврежде-



ния суставов» (вторичные конечные точки исследования) группы СЕК значительно превосходили группу плацебо. Улучшение сохранялось в течение 52 недель.

В двойном слепом исследовании FUTURE 2 были рандомизированы 397 пациентов для получения СЕК 300 мг ($n = 100$), СЕК 150 мг ($n = 100$), СЕК 75 мг ($n = 99$) или плацебо ($n = 98$). Значительно более высокая доля пациентов достигла ACR 20 на 24-й неделе при применении СЕК в дозе 300 мг по сравнению с применением СЕК в дозе 150 и 75 мг или плацебо – 54% ($p < 0,0001$ по сравнению с плацебо), 51% ($p < 0,0001$ по сравнению с плацебо), 29% ($p = 0,0399$ по сравнению с плацебо) и 15% [53]. В исследовании FUTURE 3, в котором больные стратифицировались в зависимости от применения ингибиторов ФНО в анамнезе ($n = 414$), в общей группе частота ответа по ACR 20 на 24-й неделе была значительно выше в группах СЕК 300 мг (48,2%; $p < 0,0001$) и СЕК 150 мг (42%; $p < 0,0001$) по сравнению с группой плацебо (16,1%) [54]. Достигнутый результат сохранялся в течение 52 недель. Частота ответа по ACR 50 через 24 недели также была значительно выше в группах СЕК 300 мг (34,5%; $p < 0,0001$) и СЕК 150 мг (18,8%; $p < 0,05$) по сравнению с группой плацебо (8,8%).

В исследовании FUTURE 5, в котором использовались четыре варианта дозирования СЕК без плацебо-контроля, у 996 рандомизированных больных наблюдались аналогичные с предыдущими исследованиями клинические результаты [55]. В данном исследовании фокус делался на рентгенологическом прогрессировании. Доля пациентов без рентгенологического прогрессирования (изменение vdH-mTSS по сравнению с исходным уровнем $\leq 0,5$) составила 91,8, 85,2 и 87,2% в группах СЕК 300 мг с нагрузкой и СЕК 150 мг с нагрузкой и без нагрузки соответственно на 52-й неделе, что свидетельствовало об очень

низкой степени рентгенологического прогрессирования в периферических суставах при ПсА.

Обобщенный анализ результатов исследований FUTURE 2 и 3 показал высокую эффективность СЕК в отношении периферических энтезитов [56]. Так, препарат обеспечивал раннее и стойкое разрешение энтезита у 89% пациентов с ПсА в течение двух лет.

Наконец, рандомизированное исследование MAXIMISE было посвящено оценке СЕК у больных псориатическим спондилитом [57]. В это двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое 52-недельное исследование фазы IIIb были включены пациенты 18 лет и старше с диагнозом ПсА, классифицированные по критериям CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis), а также имеющие такие признаки псориатического спондилита, как воспалительная боль в позвоночнике интенсивностью ≥ 40 мм по ВАШ и BASDAI ≥ 4 балла, несмотря на использование по крайней мере двух НПВП. У больных псориатическим спондилитом на 12-й неделе СЕК в дозах 300 и 150 мг значительно улучшал ответ по ASAS 20 по сравнению с плацебо – 63 и 66 против 31% ($p < 0,0001$). При оценке динамики данных МРТ относительно исходного уровня по Берлинскому индексу на 12-й неделе средние наименьшие квадраты разницы по сравнению с плацебо для всего позвоночника составили -0,4 в группе СЕК 300 мг ($p < 0,01$) и -0,4 в группе СЕК 150 мг ($p < 0,05$), для КПС – -0,5 в группе СЕК 300 мг ($p < 0,01$) и -0,5 в группе СЕК 150 мг ($p < 0,01$).

Заключение

Приведенные данные подтверждают, что СЕК как яркий представитель группы ингибиторов ИЛ-17А является одним из наиболее перспективных препаратов для лечения больных СпА [58], а общее направление ингибиции ИЛ-17 – магистральным для данной тяжелой и распространенной категории пациентов. ☺

Литература

1. Moll J.M.H., Haslock I., Macrae I.F., Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine*. 1974; 53: 343–364.
2. Schett G., Lories R.J., D'Agostino M.A., et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13 (12): 731–741.
3. Jacques P., McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2014; 28 (5): 703–710.
4. Benjamin M., Moriggl B., Brenner E., et al. The “entheses organ” concept: why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (10): 3306–3313.
5. Reinhardt A., Prinz I. Whodunit? The contribution of interleukin (IL)-17/IL-22-producing $\gamma\delta$ T cells, $\alpha\beta$ T cells, and innate lymphoid cells to the pathogenesis of spondyloarthritis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 885.
6. Gravallesse E.M., Schett G. Effects of the IL-23-IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018; 14 (11): 631–640.
7. Tsukazaki H., Kaito T. The role of the IL-23/IL-17 pathway in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (17): 6401.
8. Schinocca C., Rizzo C., Fasano S., et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview. *Front. Immunol.* 2021; 12: 637829.
9. Sutton C.E., Mielke L.A., Mills K.H. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells. *Eur. J. Immunol.* 2012; 42 (9): 2221–2231.
10. Yeremenko N. Out of the shadow of interleukin-17A: the role of interleukin-17F and other interleukin-17 family cytokines in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021; 33 (4): 333–340.



11. Brevi A., Cogrossi L.L., Grazia G., et al. Much more than IL-17A: cytokines of the IL-17 family between microbiota and cancer. *Front. Immunol.* 2020; 11: 565470.
12. Shen H., Goodall J.C., Gaston H. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (6): 1647–1656.
13. Leipe J., Grunke M., DeChant C., et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (10): 2876–2885.
14. Appel H., Heydrich R., Wu P., et al. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (3): R95.
15. Xueyi L., Lina C., Zhenbiao W., et al. Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *J. Clin. Immunol.* 2012; 33 (1): 151–161.
16. Bettelli E., Carrier Y., Gao W., et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006; 441 (7090): 235–238.
17. Veldhoen M., Hocking R.J., Atkins C.J., et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity.* 2006; 24 (2): 179–189.
18. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11 (10): 562.
19. Noordenbos T., Yeremenko N., Gofita I., et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (1): 99–109.
20. Martin E., Treiner E., Duban L., et al. Stepwise development of MAIT cells in mouse and human. *PLoS Biol.* 2009; 7 (3): e54.
21. Roark C.L., Simonian P.L., Fontenot A.P., et al. $\gamma\delta$ T cells: an important source of IL-17. *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20 (3): 353–357.
22. Nielsen M.M., Witherden D.A., Havran W.L. $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 (12): 733–745.
23. Spits H., Artis D., Colonna M., et al. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (2): 145–149.
24. Teunissen M.B.M., Yeremenko N., Baeten D.L.P., et al. The IL-17A-producing CD8+ T-cell population in psoriatic lesional skin comprises mucosa-associated invariant T cells and conventional T cells. *J. Investig. Dermatol.* 2014; 134 (12): 2898–2907.
25. Menon B., Gullick N.J., Walter G.J., et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (5): 1272–1281.
26. Hayashi E., Chiba A., Tada K., et al. Involvement of mucosal-associated invariant T cells in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2016; 43 (9): 1695–1703.
27. Toussiot É., Laheurte C., Gaugler B., et al. Increased IL-22- and IL-17A-producing mucosal-associated invariant T cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1610.
28. Soare A., Weber S., Maul L., et al. Cutting edge: homeostasis of innate lymphoid cells is imbalanced in psoriatic arthritis. *J. Immunol.* 2018; 200 (4): 1249–1254.
29. Cuthbert R.J.R.J., Fragkakis E.M., Dunsmuir R., et al. Brief report: group 3 innate lymphoid cells in human entheses. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (9): 1816–1822.
30. Ciccio F., Guggino G., Rizzo A., et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (9): 1739–1747.
31. Yamaguchi Y., Fujio K., Shoda H., et al. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J. Immunol.* 2007; 179 (10): 7128–7136.
32. Hot A., Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (5): 727–732.
33. Groen S.S., Sinkeviciute D., Bay-Jensen A.C., et al. Exploring IL-17 in spondyloarthritis for development of novel treatments and biomarkers. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20 (3): 102760.
34. Bolt J.W., van Kuijk A.W., Teunissen M.B.M., et al. Impact of adalimumab treatment on interleukin-17 and interleukin-17 receptor expression in skin and synovium of psoriatic arthritis patients with mild psoriasis. *Biomedicines.* 2022; 10 (2): 324.
35. Tang M., Lu L., Yu X. Interleukin-17A interweaves the skeletal and immune systems. *Front. Immunol.* 2021; 11: 625034.
36. McGonagle D., Watad A., Sharif K., Bridgewood C. Why inhibition of IL-23 lacked efficacy in ankylosing spondylitis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 614255.
37. Deodhar A., Gensler L.S., Sieper J., et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (2): 258–270.
38. Taams L.S., Steel K.J.A., Srenathan U., et al. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018; 14 (8): 453–466.
39. Государственный реестр лекарственных средств // <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Дата обращения 03.04.2022.
40. Baeten D., Baraliakos X., Braun J., et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 382 (9906): 1705–1713.
41. Blair H.A. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis. *Drugs.* 2019; 79 (4): 433–443.
42. Baeten D., Sieper J., Braun J., et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (26): 2534–2548.



43. Marzo-Ortega H., Sieper J., Kivitz A., et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open*. 2017; 3 (2): e000592.
44. Pavelka K., Kivitz A., Dokoupilova E., et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19 (1): 285.
45. Kivitz A.J., Wagner U., Dokoupilova E., et al. Efficacy and safety of secukinumab 150 mg with and without loading regimen in ankylosing spondylitis: 104-week results from MEASURE 4 study. *Rheumatol. Ther.* 2018; 5 (2): 447–462.
46. Kishimoto M., Taniguchi A., Fujishige A., et al. Efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with active ankylosing spondylitis: 24-week results from an open-label phase 3 study (MEASURE 2-J). *Mod. Rheumatol.* 2020; 30 (1): 132–140.
47. Braun J., Baraliakos X., Deodhar A., et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58 (5): 859–868.
48. Deodhar A., Blanco R., Dokoupilová E., et al. Improvement of signs and symptoms of nonradiographic axial spondyloarthritis in patients treated with secukinumab: primary results of a randomized, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73 (1): 110–120.
49. Braun J., Blanco R., Marzo-Ortega H., et al. Secukinumab in non-radiographic axial spondyloarthritis: subgroup analysis based on key baseline characteristics from a randomized phase III study, PREVENT. *Arthritis Res. Ther.* 2021; 23 (1): 231.
50. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 55 (3): 379–390.
51. McInnes I.B., Sieper J., Braun J., et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (2): 349–356.
52. Mease P.J., McInnes I.B., Kirkham B., et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (14): 1329–1339.
53. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 386 (9999): 1137–1146.
54. Nash P., Mease P.J., McInnes I.B., et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20 (1): 47.
55. Van der Heijde D., Mease P.J., Landewé R.B.M., et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (6): 1325–1334.
56. Coates L.C., Wallman J.K., McGonagle D., et al. Secukinumab efficacy on resolution of enthesitis in psoriatic arthritis: pooled analysis of two phase 3 studies. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21 (1): 266.
57. Baraliakos X., Gossec L., Pournara E., et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 80 (5): 582–590.
58. Aparicio M., Guillén-Astete C.A., López-Medina C., et al. Evidence for the use of secukinumab in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis in the last 5 years. *Rheumatol. Ther.* 2022; 9 (1): 73–94.

Pathogenetic Therapy of Spondyloarthritis at the Present Stage

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Suppression of the biological effects of interleukin 17A (IL-17A) is one of the most promising methods for suppressing immune inflammation in spondyloarthritis (SpA). There is a significant amount of scientific evidence that IL-17A (and possibly another member of the IL-17 family) can reasonably claim to be an independent key factor of the development of chronic inflammation and bone remodulation in SpA. Despite the presence of the pathogenetic axis "IL-23/IL-17A", reliable confirmation of the production of IL-17A independent from IL-23 has recently been received. Probably, it is IL-17A that acts as a link between bone tissue and the immune system. This is an explanation why blockade of IL-17A on the one hand inhibits the development of bone erosions and can also slow down systemic bone loss, and on the other hand, reduce osteoproliferation and the formation of enthesophytes/syndesmophytes in SpA. Theoretical considerations are supported by the big number of clinical studies of the secukinumab, the first IL-17A inhibitor approved for the practical use. Randomized trials MEASURE 1–4 and MEASURE 2-J in ankylosing spondylitis, PREVENT in nonradiological axial spondyloarthritis, FUTURE 1–5 and MAXIMISE in psoriatic arthritis and psoriatic spondylitis demonstrated the high efficiency of IL-17A blockade in all these diseases in relation to clinical symptoms and the progression of structural lesions in the joints and spine.

Key words: spondyloarthritis, axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, nonradiological axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, interleukin 17A, biological agents