

Концентрация интерлейкина-17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года

И.З. ГАЙДУКОВА, А.П. РЕБРОВ, А.В. АПАРКИНА, Э.В. ХОНДКАРЯН

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение изменений концентрации интерлейкина-17А (ИЛ-17А) у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), получавших лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО- α) в течение года.

Материалы и методы. Обследовали 30 пациентов с АС (м. Нью-Йоркские критерии), BASDAI 4,0 (возраст $38,35 \pm 9,19$ года), продолжительность АС $11,4 \pm 9,6$ года, 22 (73,3%) мужчины и 20 здоровых лиц (группа контроля) — $40,1 \pm 7,7$ года, 12 (60%) мужчин. Всем пациентам в течение года проводили лечение инфликсимабом (ремикеид) в дозе 5 мг/кг по рекомендованной схеме. Рассчитывали индексы BASDAI, ASDAS, определяли уровень С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацию ФНО- α и ИЛ-17А перед началом лечения иФНО- α и через 52 ± 2 нед. Оценивали улучшение BASDAI/ASDAS; снижение СОЭ и уровня СРБ; ответы ASAS20/40, частичную ремиссию ASAS, улучшение по ASDAS.

Результаты. Концентрации ФНО- α и ИЛ-17А у больных АС выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,000$). На фоне лечения иФНО- α 12 (40%) пациентов с АС достигли частичной ремиссии ASAS. Значительно уменьшились средние оценки боли в спине, индексы ASDAS, BASDAI, уровень СРБ, СОЭ ($p < 0,000$ для всех). Концентрация ФНО- α снизилась с $17,8 \pm 7,6$ до $7,3 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,000$). Уровень ИЛ-17А исходно составлял $28,4 \pm 14,4$ пг/мл, после лечения — $32,1 \pm 12,2$ пг/мл. Уровень ИЛ-17А у больных АС, достигших ремиссии, был исходно ниже, чем у не достигших ее ($p = 0,01$).

Заключение. Улучшение при лечении больных АС иФНО- α в течение года не ассоциируется с уменьшением концентрации ИЛ-17А. У больных АС, не достигших частичной ремиссии ASAS, исходные и итоговые концентрации ИЛ-17А в сыворотке крови были выше, чем у пациентов, достигших ремиссии.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, секукинумаб, интерлейкин-17А.

Stable high interleukin-17A concentration in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor- α inhibitors during a year

I.Z. GAYDUKOVA, A.P. REBROV, A.V. APARKINA, E.V. KHONDKARYAN

Saratov Federal State Medical University named after V. I. Razumovsky Ministry of Health, Russian Federation

Aim. To assess changes in the concentration of interleukin-17A (IL-17A) in patients with ankylosing spondylitis (AS) treated with tumor necrosis factor- α (TNF α) inhibitors during a year.

Subjects and methods. Examinations were made in 30 patients (22 (73.3%) men) aged 38.35 ± 9.19 years with AS (modified New-York criteria, BASDAI ≥ 4.0 ; AS duration, 11.4 ± 9.6 years) and in 20 healthy individuals (12 (60%) men) aged 40.1 ± 7.7 years (a control group). All the patients were treated with infliximab (remicade, MSD) 5 mg/kg body weight during a year according to the recommended regimen. BASDAI and ASDAS were calculated; C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and TNF α and IL-17A concentrations were measured before and 52 ± 2 weeks after TNF α inhibitors treatment. BASDAI/ASDAS improvement, ESR and CRP decreases; ASAS20/40 responses, ASAS partial remission, and an ASDAS improvement were estimated.

Results. In the patients with AS, the concentrations of TNF α and IL-17A were higher than those in the healthy individuals ($p < 0.000$). Twelve (40%) AS patients treated with TNF α inhibitors achieved ASAS partial remission. The average estimated back pain, ASDAS and BASDAI scores, and CRP and ESR substantially reduced ($p < 0.000$ for all). The concentration of TNF α decreased from 17.8 ± 7.6 to 7.3 ± 3.2 pg/ml ($p < 0.000$). The IL-17A level was 28.4 ± 14.4 and 32.1 ± 12.2 pg/ml before and after the treatment, respectively. The baseline level of IL-17A was lower in the patients with AS who had achieved remission than that in those who had not ($p = 0.01$).

Conclusion. The improvement due to one-year AS treatment with TNF α inhibitors is not associated with the reduction of IL-17A concentrations. In the patients who failed to achieve ASAS partial remission, the baseline and final serum concentrations of IL-17A were higher than in those who achieved the remission.

Keywords: ankylosing spondylitis, secukinumab, interleukin-17A.

АС — анкилозирующий спондилит
иФНО- α — ингибиторы фактора некроза опухоли α
ИЛ-17А — интерлейкин-17А
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СпА — спондилоартрит

СРБ — С-реактивный белок
ЧПС — число припухших суставов из 44
ASDAS — Ankylosing Disease Activity Score
BASDAI — the Bath Ankylosing Disease Activity Index
MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score

Анкилозирующий спондилит (АС; М45.0 по Международной классификации болезней 10-ого пересмотра) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (SpA), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Распространенность АС составляет 0,1–1,4%, первые симптомы появляются в возрасте моложе 45 лет [1]. Поражение опорно-двигательного аппарата при АС приводит к снижению качества жизни и потере трудоспособности пациентов [2–4].

В настоящее время в лечении больных АС наметился прогресс — для достижения ремиссии применяются максимальные дозы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а при их неэффективности — ингибиторы α -фактора некроза опухоли (иФНО- α) [2–4]. Подобная терапия позволяет достичь клинической и лабораторной ремиссии, но не замедления структурного прогрессирования [5, 6]. Поражение опорно-двигательного аппарата при АС характеризуется избыточностью процессов остеорезорбции и остеопролиферации, сменяющих друг друга [2–4]. За преобладание остеорезорбции или остеопролиферации ответственны многие цитокины и сигнальные молекулы (система RANKL, DKK и др.). Основными же молекулами, запускающими процесс ремоделирования кости у больных АС, считают ФНО- α и интерлейкин-17А (ИЛ-17А). Если ФНО- α отвечает за остеорезорбцию и его супрессия приводит к прекращению процесса эрозирования кости, то ИЛ-17А участвует и в процессах резорбции, и в костной репарации. В этой связи можно предположить, что сохраняющаяся повышенная концентрация ИЛ-17А служит одной из причин повышенной пролиферации костной ткани на фоне клинического и лабораторного благополучия, достигнутого при лечении иФНО- α [2]. В 2016 г. зарегистрирован к применению при АС ингибитор интерлейкина-17А — секукинумаб (козентикс, «Novartis») [2]. Таким образом, появились возможности влияния на молекулу, ответственную за остеопролиферацию при АС [2]. Вместе с тем неясно, как изменяется концентрация ИЛ-17А у больных, получающих иФНО- α .

Цель исследования — изучить изменения концентрации интерлейкина-17А у пациентов с АС, получающих лечение иФНО- α в течение года.

Материалы и методы

Обследованная популяция. В исследование включили 30 пациентов с АС, отвечающих модифицированным Нью-Йоркским критериям [7], в возрасте от 18 до 55 лет, находившихся на лечении в отделении ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2013–2016 гг. и подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

Сведения об авторах:

Ребров Андрей Петрович — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного факультета

Апаркина Алена Васильевна — асс. каф. госпитальной терапии лечебного факультета

Хонджария Эрсила Валодиевна — асс. каф. госпитальной терапии лечебного факультета

Средний возраст пациентов составил $38,35 \pm 9,19$ года, продолжительность АС — $11,4 \pm 9,6$ года, 22 (73,3%) пациента — мужчины. Артрит на момент включения в исследование имели 15 пациентов, энтезисы — 23, увеит — 6, псориаз и воспалительные заболевания кишечника — 0. В группу контроля были включены 20 здоровых добровольцев (средний возраст $40,1 \pm 7,7$ года, 12 (60%) мужчин).

Критерием включения в исследование служили высокая активность АС — индекс BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) $\geq 4,0$ [8] и неадекватный ответ на 2 НПВП и/или непереносимость и/или противопоказания к НПВП. В случае приема НПВП доза препарата оставалась стабильной в течение 1 мес до начала терапии иФНО- α и пациент продолжал прием препарата в той же дозе на протяжении всего периода лечения иФНО- α ; 26 (86,67%) пациентов с АС принимали НПВП в постоянном режиме, индекс приема НПВП ASAS составил $60,6 (20,5; 100)$ %. В исследование не включали пациентов, принимавших анальгетики. Доза глюкокортикостероидов оставалась стабильной на протяжении исследования и не превышала 10 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте (12 пациентов); 14 пациентов получали сульфасалазин (2 г/сут).

Из исследования исключали лиц, перенесших инфаркт миокарда, инфаркт мозга, с неконтролируемой артериальной гипертензией, сахарным диабетом, почечной или печеночной недостаточностью, пациентов с указанием на наличие эрозивных или язвенных изменений в желудочно-кишечном тракте, кровотечениях в анамнезе, пациентов с бронхиальной астмой или обострением других хронических заболеваний, вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, беременных, пациентов с противопоказаниями к назначению иФНО- α . Всем пациентам проводили скрининговое обследование для выявления активного или латентного туберкулеза (рентгенография легких в 2 проекциях и диаскин-тест), пациентов с признаками туберкулеза в исследование не включали.

Обоснование выбора препарата. Пациентам назначали инфликсимаб (ремикейд, MSD) внутривенно капельно. На одно введение назначали 5 мг инфликсимаба на 1 кг массы тела пациента. Введения осуществляли по рекомендованной схеме (инициация ответа — введение на 0, 2, 6 и 8-й неделях, поддержание ремиссии — введение препарата 1 раз в 8 нед).

Оценка активности АС и эффективности лечения. Оценивали следующие показатели: 1) индексы активности BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и их улучшение [8–12]; 2) число пациентов, достигших ответов ASAS20, ASAS40, ASAS 5/6, частичной ремиссии ASAS (the Assessment of Spondyloarthritis International Society 40) на 52 \pm 2-й нед [8–11]; 3) улучшение индекса ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и индекса BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [8–11]; 4) процент пациентов, достигших клинически значимого улучшения согласно индексу ASDAS ($>1,1$) и выраженного улучшения ($>2,0$) [8–12]; 5) улучшение общей оценки активности пациентом, общей оценки активности заболевания врачом, общей боли, оцениваемых с применением числовых аналоговых шкал; 6) улучшение острофазовых показателей: С-реактивный белок (СРБ), определяемый высокочувствительным методом (аппарат Hitachi), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также уменьшение числа припухших суставов (из 44), улучшение счета энтезисов, определяемого путем подсчета индексов MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [13].

Определение концентрации ИЛ-17А и ФНО- α . Для количественного анализа биомаркеров образцы крови у пациентов и лиц группы контроля брали натощак, в утренние часы из локтевой вены. Концентрацию интерлейкинов (ИЛ-17А, ФНО- α) в сыворотке определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя соответствующие наборы реагентов ELISA.

Контактная информация:

Гайдукова Инна Зурабиевна — к.м.н., асс. каф. госпитальной терапии лечебного факультета; e-mail: ubp1976@list.ru

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel, SPSS17. Для проверки соответствия распределения признака нормальному применяли методы Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — Me (Q25; Q75). Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли критерий t Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенным методом Левсна). Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков использовали метод Спирмена. Сравнение достоверности различий количественных значений внутри одной группы рассчитывали путем определения критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [14].

Одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России получено.

Результаты

В ходе исследования на фоне лечения иФНО- α большинство больных с АС достигли клинически значимого уменьшения выраженности клинических и лабораторных показателей активности болезни, ответа на терапию разной выраженности, ряд пациентов достигли клинико-лабораторной ремиссии (табл. 1, 2).

В ходе исследования отметили клинически значимое улучшение функциональных способностей пациентов, оцениваемых при помощи индекса BASFI, который уменьшился с 4,8 (3,7; 8,8) до 3,25 (1,7; 7,2) к 52-й неделе ($p < 0,001$).

За год лечения уменьшились периферические проявления АС (ЧПС и счет энтезитов; см. табл. 1, 2).

Исходные концентрации ФНО- α и ИЛ-17А в сыворотке крови больных АС превосходили их концентрации у лиц группы контроля. Концентрация ФНО- α до лечения иФНО- α составила $17,8 \pm 7,6$ пг/мл у больных АС и $3,3 \pm 2,3$ пг/мл у здоровых лиц ($p < 0,0001$). На фоне лечения концентрация ФНО- α в сыворотке крови больных АС статистически значимо снизилась (см. табл. 2).

Средняя концентрация ИЛ-17А в сыворотке крови больных АС исходно была выше, чем у лиц группы контроля ($28,4 \pm 14,4$ и $2,4 \pm 2,1$ пг/мл соответственно; $p < 0,000$), и на фоне лечения в течение года не изменилась. Следует

Таблица 1. Число пациентов с АС (из 30 обследованных), достигших улучшения при лечении иФНО- α в течение 52 нед

Показатель ответа на терапию	Число ответивших на лечение
ASAS20	24 (80)
ASAS40	18 (60)
ASAS, частичная ремиссия	12 (40)
BASDAI 50%	21 (70)
ASDAS, клинически значимое улучшение	23 (76,67)
ASDAS, выраженное улучшение	11 (36,6)

Примечание. В скобках процент.

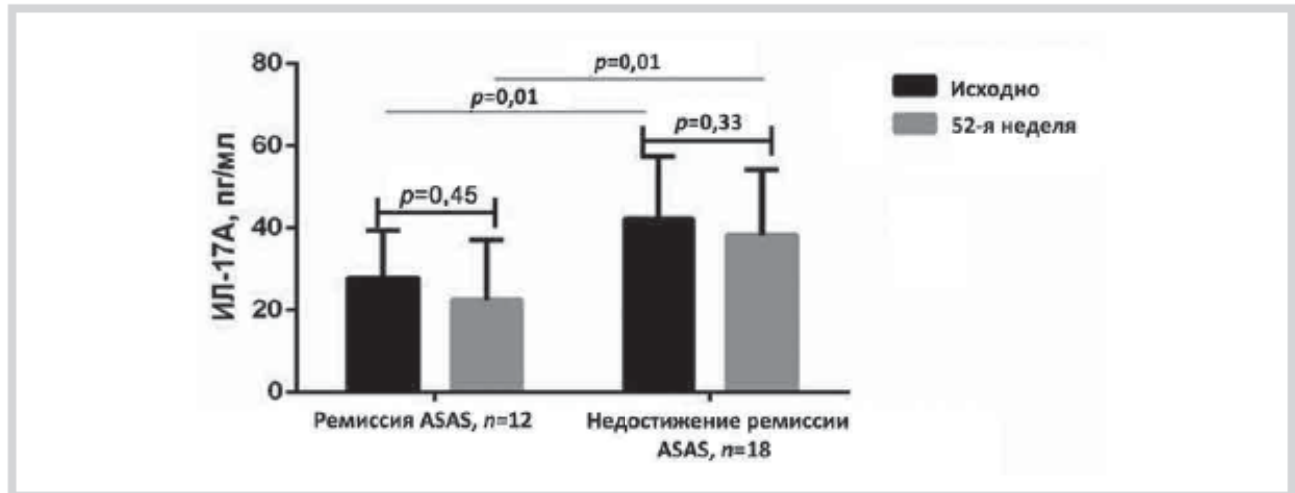
Таблица 2. Показатели активности АС у 30 обследованных пациентов исходно и через год лечения иФНО- α

Показатель активности АС	Исходно	52-я неделя	p
Боль в спине, баллы	6,0 (7,0; 9,0)	3,4 (1,0; 5,0)	$< 0,000$
Ночная боль в спине, баллы	7,0 (6,0; 8,0)	2,75 (1,25; 4,0)	$< 0,000$
BASDAI, баллы	6,6 (4,4; 8,85)	3,2 (2,1; 7,6)	$< 0,000$
ASDAS-СРБ, баллы	3,8 (3,5; 4,4)	2,1 (1,26; 4,26)	$< 0,000$
ЧПС	2,0 (1,0; 4,0)	0,0 (0,0; 1,0)	$< 0,000$
MASES, баллы	0 (0,0; 2,0)	0 (0,0; 20,0)	$< 0,000$
СРБ, мг/л	$12,3 \pm 3,9$	$4,3 \pm 1,7$	$< 0,000$
СОЭ, мм/ч	$19,3 \pm 6,7$	$12,4 \pm 6,9$	0,0002
ФНО- α , пг/мл	$17,8 \pm 7,6$	$7,3 \pm 3,2$	$< 0,000$
ИЛ-17А, пг/мл	$28,4 \pm 14,4$	$32,1 \pm 12,2$	0,29

отметить, что итоговая средняя концентрация ИЛ-17А не различалась у больных, достигших ответа ASAS20 ($n=24$) и не достигших его ($n=6$): $27,5 \pm 11,6$ и $29,1 \pm 14,5$ пг/мл соответственно ($p=0,77$). В то же время у пациентов с АС, достигших ($n=12$) и не достигших частичной ремиссии ASAS ($n=18$), различались как исходные, так и итоговые концентрации ИЛ-17А (см. рисунок). Исходные и итоговые концентрации ИЛ-17А у пациентов, в последние достигших ремиссии, статистически значимо ниже, чем у пациентов, не достигших частичной ремиссии ASAS.

Обсуждение

В настоящей работе показана возможность достижения выраженного клинического и лабораторного улучшения при назначении иФНО- α пациентам с АС, не достигшим ремиссии или низкой активности заболевания при лечении НПВП. Этот результат был вполне ожидаем [2–4]. Вместе с тем полученные данные об остающейся высокой, несмотря на клинический ответ, концентрации ИЛ-17А в сыворотке крови представляют научный интерес. Важно, что концентрация ИЛ-17А оставалась высокой у пациентов как достигших ответа на терапию и частичной ремиссии, так и не достигших эффекта от лечения. Наши данные согласуются с результатами ряда работ, показавших, что изменение концентрации ФНО- α не приводит к синхронному ответу Т-лимфоцитов, участвующих в синтезе ИЛ-17А [15, 16]. Опубликованы исследования, показывающие увеличение относительного числа Т-лимфоцитов после уменьшения концентрации ФНО- α [15, 16]. Этот факт представляет интерес с учетом сведений, что у больных SpA после достижения клинического эффекта на фоне блокады ФНО- α усиливается рост синдесмоцитов в местах разрешившегося воспаления [5–6]. В ряде исследований на животных моделях показана роль ИЛ-17А в репарации кости [17, 18]. Продемонстрировано, что без достаточной концентрации ИЛ-17А репарация невозможна, а формирование костной ткани в условиях дефицита ИЛ-17А приводит к образованию кости с пониженной минеральной плотностью [17, 18]. Напротив, достаточное количество ИЛ-17А приводит к активации остеобластов, увеличению их числа за счет повышения трансформации мезенхимальных клеток в остеобласты области



Концентрация ИЛ-17А у пациентов, достигших и не достигших частичной ремиссии ASAS.

повреждения, что является залогом формирования нормальной кости [17, 18].

Вместе с тем у больных СпА условия ремоделирования кости отличаются от физиологических, так как повреждение костной ткани, эрозирование позвонков происходят при одновременной гиперпродукции ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ12/23 и ИЛ-17А [19–24]. В этих условиях репаративное действие ИЛ-17А подавлено влиянием ФНО- α , тормозящим активность остеобластов, и начинает реализовываться только после уменьшения активности ФНО- α [19–24]. Следует отметить, что в условиях СпА репаративное действие ИЛ-17А на кость избыточно, оно не ограничивается заживлением костного дефекта, а приводит к образованию дополнительной ткани — синдесмофитов. Вместе с тем плотность формирующейся избыточной кости синдесмофитов снижена, что создает дополнительный риск их повреждения. Избыточное действие ИЛ-17А при СпА, как показывает наша работа, может быть объяснено повышением концентрации ИЛ-17А у больных, в том числе в отсутствие клинико-лабораторной активности АС. Соответственно активность Т-лимфоцитов, ответственных за синтез ИЛ-17А, должна быть ограничена, в том числе фармакологически. Нам неизвестны зарегистрированные препараты, способные избирательно подавлять активность Т-лимфоцитов при АС. Вместе с тем существует возможность подавлять активность ИЛ-17А путем применения препарата секукинумаб, зарегистрированного для лечения больных АС [19–24]. В перспективе целесообразно изучить необходимость блокады ИЛ-17А у больных, достигших ремиссии АС при помощи иФНО- α [25–27]. Перспективна и разработка препаратов, направленных на одновременное подавление активности ФНО- α и ИЛ-17А [25–27]. Следует обсуждать клиническую и фармакоэкономическую целесообразность контроля концентрации ИЛ-17А у больных, получающих лечение иФНО- α .

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Дубиков А.А., Дубинина Т.В., Иванова О.Н., Коротаева Т.В., Лапшина С.А., Несмеяно-

важен и другой аспект нашей работы, показавшей, что повышение исходного уровня ИЛ-17А служит предиктором худшего ответа на терапию и маркером риска отсутствия клинической ремиссии АС при лечении иФНО- α . Первичный недостаточный ответ на терапию иФНО- α у ряда больных может объясняться повышенной концентрацией ИЛ-17А. Косвенно эту мысль подтверждают результаты исследований MEASURE 1–2, в которых показан хороший ответ на лечение секукинумабом у пациентов, не ответивших на терапию иФНО- α [24–27].

Ограничением настоящей работы явилось отсутствие данных о рентгенологическом прогрессировании обследованных больных и малая выборка пациентов. Нам известна работа X. Baraliakos и соавт. [26], в которой на небольшом числе больных показана возможность торможения костного ремоделирования после лечения ингибиторами ИЛ-17А. В связи с этим полученные нами данные представляются важными для дальнейшего поиска путей оптимизации лечения больных со СпА.

Заключение

Клиническое и лабораторное улучшение при лечении АС с применением иФНО- α в течение года не ассоциируется с уменьшением концентрации интерлейкина-17А. У больных АС, не достигших частичной ремиссии ASAS, исходные и итоговые концентрации ИЛ-17А в сыворотке крови выше, чем у пациентов, достигших ремиссии. Продолжающееся рентгенологически определяемое прогрессирование заболевания у больных, достигших клинико-лабораторной ремиссии при лечении иФНО- α , может объясняться повышенной концентрацией ИЛ-17А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- ва О.Б., Никишина И.П., Оттева Э.Н., Раскина Т.А., Ребров А.П., Румянцева О.А., Ситало А.В., Смирнов А.В. О тер-

- минологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-660.
doi:10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Revcille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *van der Ann Rheum Dis*. 2017.
doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
 3. Schoels MM, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewé R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Sieper J, Smolen JS, Wit Md, van der Heijde D. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238-242.
doi:10.1136/annrheumdis-2013-203860
 4. Wendling D. Treating to target in axial spondyloarthritis: defining the target and the arrow. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(6):691-693.
doi:10.1586/1744666X.2015.1039514
 5. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(9):1450-1453.
 6. Braun J, Deodhar A, Dijkman B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, Xu W, Visvanathan S, Baker D, Goldstein N, van der Heijde D; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1270-1278.
doi:10.1002/art.24001
 7. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368.
 8. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291.
 9. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1438-1444.
doi:10.1136/ard.2003.016717
 10. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewé R. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811-1818.
doi:10.1136/ard.2008.100826
 11. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47-53.
doi:10.1136/ard.2010.138594
 12. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-2285.
 13. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-132.
 14. Реброва О.Ю., ред. В кн: Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: Медиа-Сфера; 2002.
 15. Der-Yuan Chen, Yi-Ming Chen, Hsin-Hua Chen, Chia-Wei Hsieh, Chi-Chen Lin, Joung-Liang Lan. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- α therapy. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R126.
doi:10.1186/ar3431
 16. Fernanda Manente Milanez, Carla GS Saad, Vilma T Viana, Júlio C B Moraes, Grégory Vinícius Périco, Percival Degraiva Sampaio-Barros, Célio R Gonçalves, Eloísa Bonfá. IL-23/Th17 axis is not influenced by TNF-blocking agents in ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:52.
doi:10.1186/s13075-016-0949-6
 17. C Henrique Alves, Eric Farrell, Marijn Vis, Edgar M. Colin, Erik Lubberts. Animal Models of Bone Loss in Inflammatory Arthritis: from Cytokines in the Bench to Novel Treatments for Bone Loss in the Bedside — a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:27-47.
doi:10.1007/s12016-015-8522-7
 18. Hideki Okazaki, Qingshun Lin, Keiko Nishikawa, Naomi Ohtsui, Hiromichi Tsurui, Mareki Ohtsui, Hirofumi Amano, Norihiro Tada, Katsuko Sudo, Hiroyuki Nishimura, Toshikazu Shirai, and Sachiko Hirose. Modern TNF α but not IL-17 is critical in the pathogenesis of rheumatoid arthritis spontaneously occurring in a unique Fc γ RIIB-deficient mouse model. *Rheumatology*. 2014;24(6):2014.
doi:10.3109/14397595.2014.886351
 19. Wendling D. Interleukin-17 targeted therapies in axial spondyloarthritis. *Immunotherapy*. 2015;7(11):1125-1128.
doi:10.2217/imt.15.85
 20. Jethwa H, Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment. *Clin Exp Immunol*. 2016;183(1):30-36.
doi:10.1111/cei.12670
 21. Koenders MI, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2069-2080.
doi:10.2147/DDDT.S105263
 22. Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA. Secukinumab: a promising therapeutic option in spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(9):2151-2161.
doi:10.1007/s10067-016-3350-6
 23. Milanez FM, Saad CG, Viana VT, Moraes JC, Périco GV, Sampaio-Barros PD, Gonçalves CR, Bonfá E. IL-23/Th17 axis is not influenced by TNF-blocking agents in ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:52.
doi:10.1186/s13075-016-0949-6
 24. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, Readie A, Martin R, Mpfu S, Richards HB; MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2016. pii: annrheumdis-2016-209730.
doi:10.1136/annrheumdis-2016-209730
 25. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, Andersson M, Porter B, Richards HB; MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-

- TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2016. pii: annrheumdis-2016-210023.
doi:10.1136/annrheumdis-2016-210023
26. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, Emery P, McInnes IB, van Laar JM, Wordsworth P, Wollenhaupt J, Kellner H, Colin L, Vandenhende F, Radford K, Hueber W. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):408-412.
doi:10.1136/annrheumdis-2015-207544
27. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, Readie A, Martin R, Mpfu S, Richards HB; MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2016. pii: annrheumdis-2016-209730.
doi:10.1136/annrheumdis-2016-209730

Поступила 18.01.2017