



Научная статья

УДК [616.711-002 + 616.34-002]-092-08 : 615.276.2.019.941

<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-65-74>

ОСЬ IL-23/IL-17 В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

А. А. РУБИНШТЕЙН, Н. Д. ГАПОНОВ,
Д. А. ДАВЫДОВ, В. В. ДЮНЬДИН,
В. Н. МАРЧЕНКО, И. В. КУДРЯВЦЕВ

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика
И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 26.07.2024; одобрена после рецензирования 19.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

Несмотря на очевидную роль IL-17 в патогенезе ВЗК и аксиального спондилоартрита, в последнее время при сочетании этих патологий применение таргетных препаратов, направленных на IL-17 и IL-23, требует особой осторожности. Так, при использовании ингибитора IL-17A у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК, можно предотвратить прогрессирование спондилоартрита, но вызвать рецидив ВЗК. В свою очередь, при применении ингибитора IL-23 у таких пациентов можно ожидать ремиссию ВЗК, но прогрессирование спондилоартрита. Целью нашего литературного обзора является выявление и объяснение причины подобных наблюдений. При ВЗК IL-23 способствует формированию «патогенных» Th17, и, по-видимому, ингибирование этого цитокина обладает определенной эффективностью, так как продукция IL-17A «непатогенными» Th17 в слизистой оболочке кишечника остается неизменной. В то же время, при аксиальном спондилоартрите IL-23 может играть важную роль только в инициации патологического процесса, а не в поддержании воспалительных реакций, направленных на повреждение суставов при уже установленном заболевании, что может объяснять низкую эффективность таргетных препаратов, направленных на этот цитокин. Обострение ВЗК при ингибировании IL-17A может объясняться нарушением IL-17-индуцированных межклеточных эпителиальных контактов. Однако в терапии аксиального спондилоартрита ингибиторы IL-17A являются достаточно эффективными, так как препятствуют IL-17-индуцированному воспалению и разрушению костей. Мы также предполагаем, что IL-17A при аксиальном спондилоартрите секретируется преимущественно клетками миелоидного ряда, а не Th17. Таким образом, в патогенезе аксиального спондилоартрита, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника, ось IL-23/IL-17 занимает одну из центральных ролей. Однако модуляция сигнального каскада IL-17 при данной ситуации остается до сих пор неоднозначной и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: спондилоартрит, аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, IL-23, IL-17, Th17

Для цитирования: Рубинштейн А. А., Гапонов Д. А., Давыдов Д. А., Дюньдин В. В., Марченко В. Н., Кудрявцев И. В. Ось IL-23/IL-17 в патогенезе и терапии аксиального спондилоартрита, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):65–74. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-65-74>.

* **Автор для переписки:** Артем Аркадьевич Рубинштейн, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: E-mail: arrubin6@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>.

Original Article

IL-23/IL-17 AXIS IN THE PATHOGENESIS AND THERAPY OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

ARTEM A. RUBINSTEIN, NILOKAY D. GAPONOV,
DENIS A. DAVYDOV, VLADIMIR V. DUN'DICK,
VALERY N. MARCHENKO, IGOR V. KUDRYAVTSEV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 26.07.2024; approved after reviewing 26.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

In spite of obvious role of IL-17 in the pathogenesis of IBD and axial spondyloarthritis, recently, in combination of these pathologies, usage of targeted drugs aimed at IL-17 and IL-23 requires special caution. Thus, using an IL-17A inhibitor in patients with axial spondyloarthritis associated with IBD, it is possible to prevent the progression of spondyloarthritis, but cause exacerbation of IBD. In turn, using an IL-23 inhibitor in such patients, can expect remission of IBD, but progression of spondyloarthritis. The purpose of our literature review is to identify and explain the cause of such observations. In IBD, IL-23 promotes the formation of "pathogenic" Th17, and inhibition of this cytokine appears to be somewhat effective, since IL-17A production by "nonpathogenic" Th17 in the intestinal mucosa remains unchanged. At the same time, in axial spondyloarthritis, IL-23 plays an important role only in the initiation of the pathological process, rather than in maintaining joint damage in an already established disease, which may explain the ineffectiveness of targeted drugs aimed at this cytokine. Exacerbation of IBD with IL-17A inhibition may be explained by disruption of IL-17-induced intercellular epithelial contacts. However, IL-17A inhibitors are quite effective in the treatment of axial spondyloarthritis, since they prevent IL-17-induced inflammation and bone destruction. We also suggest that IL-17A in axial spondyloarthritis is secreted predominantly by myeloid cells rather than Th17. Thus, in the pathogenesis of axial spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases, the IL-23/IL-17 axis plays a central role. However, modulation of the IL-17 signaling cascade in this situation remains ambiguous and requires further study.

Keywords: spondyloarthritis, axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, IL-23, IL-17, Th17

For citation: Rubinstein A. A., Gaponov N. D., Davydov D. A., Dun'dick V. V., Marchenko V. N., Kudryavtsev I. V. IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis and therapy of axial spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(3):65–74. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-65-74>.

* **Corresponding author:** Artem A. Rubinstein, Pavlov University, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: arrubin6@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>.

© CC Коллектив авторов, 2024

Введение

Группа спондилоартритов (СпА) включает аксиальный спондилоартрит (АксСпА), псориатический артрит (ПсА), спондилоартрит, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) и реактивный артрит (РеА) [1]. Спондилоартриты, ассоциированные с ВЗК, могут быть представлены аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК; периферическим артритом, ассоциированным с ВЗК и псориатическим артритом, как внекишечным проявлением ВЗК. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представлены язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) [2]. В настоящем обзоре будут рассматриваться современные представления о патогенезе аксиального спондилоартрита, ассоциированного с ВЗК, а также терапевтические подходы, основанные на применении препаратов на основе моноклональных антител.

Аксиальный спондилоартрит (АксСпА) — хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или осевого скелета, а также периферических суставов. Оно включает в себя как рентгенологический, так и нерентгенологический АксСпА, диагноз выставляется согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям [1, 3]. Активация иммунной системы, а также роль цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF α) и интерлейкин-17 (IL-17), в поражении суставов и костей является ключевым механизмом патогенеза АксСпА. Фактор некроза опухоли и ось IL-23/IL-17 в настоящее время рассматриваются в качестве основных факторов, приводящих к продукции воспалительных цитокинов при АксСпА. Относительно недавно была доказана эффективность ингибиторов IL-17 при лечении данного заболевания, в то время как было обнаружено, что ингибиторы IL-23 обладают низкой эффективностью. TNF α и IL-17 вызывают разрушение кости путем активации остеокластов [4]. Однако в отсутствие остеокластов эти цитокины приводят к образованию кости. Следовательно, ингибирование IL-17 потенциально может препятствовать прогрессированию заболевания [4]. Согласно российским клиническим рекомендациям, в качестве генно-инженерных препаратов (ГИБП) первой линии при АксСпА рекомендуется использовать препараты-ингибиторы TNF α (анти-TNF α) и IL-17A (анти-IL-17A).

Болезнь Крона (БК) — хроническое заболевание желудочно-кишечного тракта, ремиттирующего и рецидивирующего характера, имеющая многофакторную этиологию, при которой взаимодействие генетики с окружающей средой приводит к манифестации заболевания [5]. Отличается трансмуральным, сегментарным и гранулематозным воспалением кишечного тракта с развитием местных и системных осложнений. По-видимому, данная

патология возникает из-за нарушения процесса распознавания бактериальных антигенов дендритными клетками, что приводит к стимуляции различных типов клеток, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, В-клетки, моноциты и естественные киллеры (6). Эти клетки, взаимодействуя с различными молекулами, активируют производство воспалительных цитокинов, что способствует воспалению слизистой оболочки. Наибольшие изменения при болезни Крона связаны с гиперактивностью CD4+ Т-клеток, которые вырабатывают провоспалительные цитокины в очаг поражения слизистой оболочки [7]. Исследования выявили преобладание в патогенезе таких субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов, как Th1 и Th17, а также цитокинов, к которым относятся TNF α , IL-12, IL-23 и IL-34 (6). В российских клинических рекомендациях в качестве ГИБП эффективно использование препаратов анти-TNF α , ингибитора IL-12 и IL-23 (устекинумаб), а также ингибитора интегрина $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб).

Язвенный колит (ЯК) — это воспалительное заболевание кишечника рецидивирующего и ремиттирующего характера, сопровождающееся воспалением слизистой оболочки, которое начинается дистально и может распространяться проксимально, захватывая всю толстую кишку [8]. Патогенез ЯК является мультифакториальным и учитывает сочетание генетической предрасположенности, дефектов врожденного и приобретенного иммунитета с кишечной микрофлорой и влиянием факторов окружающей среды [9]. В качестве ГИБП при данной нозологии согласно российским клиническим рекомендациям доступны к применению анти-TNF α , ингибитор IL-12 и IL-23 (устекинумаб), ингибитор интегрина $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб), а также ингибитор семейства янус-киназ (тофацитиниб).

Несмотря на очевидную роль IL-17 в патогенезе ВЗК и аксиального спондилоартрита, в последнее время при сочетании этих патологий применение таргетных препаратов, направленных на IL-17 и на IL-23, требует особой осторожности. Так, при использовании ингибитора IL-17 у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК, можно предотвратить прогрессирование спондилоартрита, но получить обострение ВЗК [10]. В свою очередь, при применении ингибитора IL-23 у таких пациентов можно ожидать ремиссию ВЗК, но прогрессирование спондилоартрита [11]. Целью нашего литературного обзора является выявление и объяснение причины подобных наблюдений.

Опыт применения ингибиторов IL-23 и IL-17 у пациентов со СпА и ВЗК

В 2024 г. были опубликованы данные проведенного исследования, целью которого было определение частоты возникновения болезни Крона у пациентов, получающих терапию секукинумабом [12]. В него вошли 209 пациентов, из которых у 176 был анкилозирующий спондилит (АС), а у

33 — псориатический артрит. У 112 пациентов ранее был хотя бы один курс лечения препаратами анти-TNFα. ВЗК развился у 10 из 209 пациентов. Частота возникновения болезни Крона среди пациентов, получивших секукинумаб в качестве первого таргетного препарата, составила 1%. У пациентов, которые ранее получали препараты, направленные против TNFα, и впоследствии перешедшие на секукинумаб, частота возникновения болезни Крона составила 8% [12]. Можно сделать вывод, что предшествующая терапия анти-TNFα является фактором риска возникновения болезни Крона при смене терапии на секукинумаб.

В другой научной работе Онас и соавторы исследовали 306 пациентов, получающих секукинумаб [13]. У 124 из них был диагностирован анкилозирующий спондилит, у 182 — псориатический артрит. Неспецифические явления со стороны ЖКТ возникли у 24 пациентов, у 4 из них была диагностирована болезнь Крона. Также у 7 из 306 пациентов до начала терапии секукинумабом уже была верифицирована болезнь Крона, после инициации терапии у 5 из них симптомы обострились [13]. Таким образом, имеется негативный клинический опыт применения препаратов анти-IL-17A у пациентов со спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК.

Недавно была опубликована серия клинических случаев возникновения болезни Крона у пациентов, получавших ингибиторы IL-17 [14]. У 50-летнего мужчины с псориатическим артритом через 2 месяца терапии иксекизумабом развилась кровавая диарея. Была диагностирована болезнь Крона. После смены терапии на инфликсимаб и метотрексат удалось добиться клинической ремиссии БК. Следующий рассматриваемый клинический случай описывал смену терапии 39-летнего мужчины с анкилозирующим спондилитом с голимумаба и этанерцепта на секукинумаб в связи с неэффективностью первых. Через некоторое время пациент сообщил о резком появлении диареи и болей в животе, в течение года была диагностирована болезнь Крона. Проведена смена терапии на адалимумаб с частичным эффектом на болезнь Крона и анкилозирующий спондилит. В другом клиническом отчете 63-летняя женщина с псориатическим артритом обратилась в клинику по поводу диареи в течение трех недель, болей в животе и лихорадки. Из анамнеза известно, что она принимала иксекизумаб в течение 4 месяцев, ранее проводилась терапия адалимумабом, секукинумабом и этанерцептом, но без значимого эффекта. В лабораторных показателях обращали на себя внимание увеличение С-реактивного белка (СРБ) до 154,9 мг/л в периферической крови, а также повышение фекального кальпротектина до 1710 мкг/г в каловых массах. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) выявлено диффузное утолщение периферической стенки подвздошной кишки и поражение терми-

нального отдела подвздошной кишки. На ВКС — очаговая эритема и афтозные язвы в толстой кишке. Посев кала на *C. difficile* был отрицателен. На биопсии терминального отдела подвздошной кишки выявлено искажение архитектоники крипт и острое очаговое воспаление. Проведена смена терапии на инфликсимаб. Диарея у пациентки разрешилась, однако без улучшения течения артрита [14]. Данная серия клинических случаев демонстрирует не только воспаление кишечной стенки, вызванное препаратами анти-IL-17A, но и не всегда эффективное лечение СпА ингибиторами TNFα.

При анализе 21 клинического исследования пациентов со СпА, получающих секукинумаб, выявлено, что из 1380 больных ПсА возникло 3 случая язвенного колита (ЯК), 3 случая БК и 2 случая недифференцированного колита. У 7 из этих пациентов язвенный колит или болезнь Крона выявили впервые [15]. Среди 794 больных с АС выявлено 4 случая ЯК, 8 случаев БК и 1 недифференцированный случай воспалительного заболевания кишечника, причем у 9 пациентов ЯК или БК были впервые выявлены [15]. Относительно недавно был представлен клинический случай обращения в клинику мужчины 61 года в связи с болью в нижней части живота, диареей, кровью в стуле [10]. Из анамнеза известно, что 21 год назад пациенту был подтвержден HLA-B27 положительный аксиальный спондилоартрит. Первоначальная терапия напроксеном утратила эффекта, поэтому пациенту была произведена смена препарата на сульфасалазин. Однако из-за его слабой эффективности за 3 месяца перед обращением в клинику был добавлен секукинумаб. Препарат имел дозировку 150 мг и применялся 1 раз в 4 недели. После введения 3 дозы секукинумаба у пациента возникли жалобы со стороны ЖКТ. В анализах крови обращало на себя повышение уровня СРБ до 128 мг/л. После проведения МСКТ и ВКС был подтвержден диагноз язвенного колита, отменена терапия секукинумабом, назначен месалазин и инфликсимаб. После введения второй дозы инфликсимаба удалось добиться полного разрешения симптомов со стороны ЖКТ [10].

Относительно эффективности устекинумаба был представлен обзор, в котором обобщались данные об эффективности данного препарата при лечении внекишечных проявлений (артралгии, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит) воспалительных заболеваний кишечника [11]. В него было включено 8 ретроспективных и 1 проспективное исследование, в которых суммарно участвовали 254 пациента. В 3 исследованиях устекинумаб показал высокую эффективность при артралгиях и псориатическом артрите у 152 пациентов. Однако при аксиальном спондилоартрите устекинумаб оказался менее эффективным [11]. В 2019 г. проводилось рандомизированное исследование по оценке эффективности устекинумаба

у пациентов с аксиальным спондилоартритом [16]. В исследовании больные АС были разделены по следующим группам: группа 1 — пациенты с Rg-подтвержденным аксиальным спондилоартритом, никогда до этого не получавшие биологическую терапию; группа 2 — пациенты с Rg-подтвержденным аксиальным спондилоартритом, у которых терапия ингибиторами TNFA либо оказалась неэффективной, либо привела к тяжелым побочным эффектам; группа 3 — пациенты без Rg-признаков аксиального спондилоартрита, у которых терапия НПВС не привела к достаточному эффекту и у них планировалась терапия TNFA. Случайным образом больные каждой группы были разделены на 3 подгруппы: плацебо, пациенты, получающие устекинумаб в дозировке 45 мг, пациенты, получающие устекинумаб в дозировке 90 мг. При оценке эффективности терапии аксиального спондилоартрита по ASAS40 через 24 недели в первой группе произошло снижение в подгруппе плацебо на 28,4%, тогда как в подгруппах больных на терапии устекинумабом в дозировке 45 мг и 90 мг ASAS40 снизился на 31% и 28,1% соответственно. Статистически достоверной разницы в эффективности обнаружено не было, поэтому исследование было завершено как в 1 группе, так и в двух остальных [16].

Таким образом, при спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, назначение моноклональных препаратов, направленных на ось IL-23/IL-17, будет вызывать определенные трудности. Перспективы разработки новых препаратов будут складываться при более четком понимании патогенетических механизмов аутоиммунного процесса, возникающего в суставах и стенке кишечника.

Патогенетические основы оси IL-23/IL-17 при АС, ВЗК и аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК

Роль IL-23 и IL-17 в патогенезе СпА была доказана многочисленными исследованиями. D. Wendling и соавторы продемонстрировали увеличение IL-17 в периферической крови у пациентов с анкилозирующим спондилитом [17]. Другими исследователями было обнаружено увеличение концентрации IL-17 в периферической крови и синовиальной жидкости пациентов со спондилоартропатиями по сравнению с таковыми у пациентов с ревматоидным артритом [18]. В то же время, IL-23 также повышается в плазме крови больных анкилозирующим спондилитом по сравнению со здоровыми донорами (19–21). Более того, L. Хуеуи и соавторы показали, что уровни IL-17 и IL-23 в периферической крови больных анкилозирующим спондилитом положительно коррелируют с показателем BASDAI и отражают ответ на терапию ингибиторами TNFA [20]. Данные исследований последних лет показывают увеличение в периферической крови

клеток-продуцентов IL-17. Так, в периферической крови пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом отмечается увеличение Th17 (22). H. Shen и соавторы в своем исследовании показали повышение IL-17-продуцирующих CD4+ Т-лимфоцитов, относящихся преимущественно к клеткам памяти CD4+ CD45RO+ в периферической крови пациентов с анкилозирующим спондилитом (23). Большинство из этих клеток экспрессировали на своей поверхности как CCR6, так и CCR4, и только половина из них IL-23R. Однако большая часть CD4+ IL-17+ была способна секретировать также IFN γ [23]. В фасеточных суставах при АС было отмечено значительное увеличение клеток, секретирующих IL-17 [24]. При СпА воспаление, вызванное IL-17A, способствует эрозивному повреждению суставов и патологическому остеогенезу [25].

Недавние исследования микробиома кишечника больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК, выявили повышение количества бактерий, относящихся к семействам *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae*, *Rikenellaceae* и *Ruminococcaceae* с одновременным снижением численности представителей семейств *Prevotellaceae* и *Veillonellaceae* [26]. Взаимодействие компонентов клеточной поверхности вышеперечисленных бактерий с иммунокомпетентными клетками может индуцировать дифференцировку клеток, секретирующих IL-17 и IL-22, программируя их патогенный потенциал [27]. В совокупности эти данные указывают на то, что микробный дисбиоз является триггером изменения гомеостаза через путь IL-23/IL-17, что приводит к воспалению кишечника и суставов. Последние исследования также отмечают увеличение «провоспалительных» CD14-CD16+ моноцитов у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с ВЗК (28). Эти клетки индуцируют экспрессию CCR6 и способствуют секреции IL-1 и IL-6 при совместном культивировании с «наивными» CD4+ Т-клетками in vitro [28]. В другой работе клетки ILC3, продуцирующие IL-17 и IL-22, чаще присутствовали в кишечнике пациентов с аксиальным спондилоартритом по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [29]. По-видимому, ILC3 преимущественно пролиферируют в воспаленных тканях кишечника у пациентов с АС, тогда как анти-TNFA терапия весьма эффективно снижает их уровень [29].

Как при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, так и при болезни Крона (БК) отмечается увеличение экспрессии IL-23 в инфильтрирующих кишечник моноцитах, а также в клетках Панета [30]. В отличие от БК, у пациентов со СпА, ассоциированным с ВЗК, IL-23 не был связан с повышением уровня IL-17 и IL-17-индуцирующих цитокинов IL-6 и IL-1 β [30]. Таким образом, приведенные результаты указывают на важную роль IL-17-секретирующих клеток при данных патологиях.

Следует отметить, что семейство IL-17 включает 6 цитокинов, из которых IL-17A и IL-17F являются наиболее изученными в настоящее время. Существует несколько типов клеток, способных к секреции IL-17A и IL-17F. К их числу относятся клетки системы приобретенного иммунитета и, прежде всего, это Th17, Tc17, а также клетки системы врожденного иммунитета — ILC3, iNKT клетки, Т-клетки, кишечные клетки Панета, тучные клетки, клетки-индукторы лимфоидной ткани (MAIT) [31]. Клетки врожденного иммунитета, продуцирующие IL-17, обнаруживаются в коже, тканях слизистой оболочки кишечника и легких. Они играют роль в сохранении барьерной функции посредством регуляции антимикробных пептидов и межклеточных контактов эпителия.

Из вышеперечисленных клеток иммунной системы Th17 являются основными популяциями клеток, секретирующих IL-17. Существует теория о «патогенных» и «непатогенных» Th17. «Непатогенные» Th17 дифференцируются из Th0 под воздействием IL-6 и TGF β , выполняют свои физиологические функции и не обладают способностью к индукции аутоиммунного воспаления [32]. Большинство таких Т-хелперов участвует в иммунном ответе слизистых оболочек. В кишечнике у здоровых людей Th17 находятся в собственной пластинке слизистой оболочки (*lamina propria*), секретируют IL-17, который поддерживает образование плотных соединений в клетках эпителия за счет активации клаудинов и окклюдина [33], а также выполняют защитные функции. «Непатогенные» Th17 на слизистых оболочках обеспечивают защиту против таких внеклеточных патогенов, как *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, серовар *Salmonella enterica Enteritidis*, *Shigella flexneri* и других видов бактерий [34]. Кроме того, Th17 в Пейеровых бляшках могут превращаться в Т-фолликулярные хелперные клетки (Tfh17) с высоким уровнем экспрессии Bcl-6 и IL-21, которые поддерживают дифференцировку В-лимфоцитов в IgA-секретирующих плазматических антигенспецифическими свойствами, что также участвует в поддержании защиты от патогенов на уровне слизистой оболочки [35]. «Патогенные» Th17 дифференцируются из Th0 при участии IL-1 и IL-23 и участвуют в индукции аутоиммунного воспаления, что было неоднократно доказано на животных моделях [36–41]. Однако есть определенная специфика «поляризации» Th0 в «патогенные» Th17. Так, IL-6 и IL-23 сами по себе не могут вызвать переключение фенотипа «наивного» Т-хелпера в Th17 [32]. Тем не менее, IL-6 и IL-23 в сочетании с IL-1 β способны эффективно индуцировать «поляризацию» Th17 независимо от TGF β [32]. Одновременная стимуляция этими цитокинами способствует ко-экспрессии в «наивном» Т-хелпере таких факторов транскрипции, как ROR γ t и T-bet, что соответствует фенотипу

клеток Th17.1 [32, 42]. Эти клетки способны секретировать как IL-17, так и IFN γ , обладают высоким пролиферативным потенциалом, а также способствуют развитию и поддержанию воспалительных реакций в тканях при аутоиммунных и аутовоспалительных патологиях. Действительно, у пациентов с АС отмечается увеличение относительного содержания этого фенотипа клеток в периферической крови [23]. При БК отмечается повышенная инфильтрация Th17.1 в гранулемах стенки кишечника [43]. Более того, эти клетки являются единственной субпопуляцией Т-хелперов, экспрессирующих MDR1. Данная молекула отвечает за формирование стероидорезистентности у пациентов с БК [43]. Также стоит отметить, что IL-23 не требуется для дифференцировки и поддержания «непатогенных» клеток Th17 в слизистых оболочках, а также для их функциональной пластичности по отношению к Tfh17 [35], что отражает провоспалительную роль данного цитокина в поляризации Th17. Таким образом, приведенные результаты дают некоторое представление о том, почему препараты анти-IL-23 обладают высокой эффективностью по отношению к ВЗК, тогда как препараты, направленные против IL-17A, способствуют их обострению.

Недавно было показано, что Т-клетки и ILC3 могут продуцировать IL-17A в ответ на цитокины, отличные от канонического IL-23. Эти альтернативные цитокины включают IL-7 и IL-9, которые необходимы для поддержания периферических врожденных популяций Т-клеток [44–46]. Хотя ось IL-23/IL-17 играет центральную роль в патологии СпА, однако антитела, нацеленные на IL-17A и IL-23, показали разные уровни эффективности при различных подтипах СпА [47–49]. Ингибирование IL-23 у пациентов с рентгенологически подтвержденным АС не было эффективным [50, 51], тогда как терапия, блокирующая IL-17A, уменьшала воспаление и тяжесть заболевания [52]. Эти клинические данные подтверждаются результатами, полученными на модели трансгенных крыс [53]. Фенотип заболевания в этой модели напоминает человеческий СпА, поскольку у этих крыс развиваются признаки артрита и спондилита с воспалением и образованием новой кости. Когда ингибирование IL-23 было начато после того, как у крыс развилось установленное заболевание артритом и спондилитом, эффективности не наблюдалось. Напротив, блокирование IL-23R сразу после индукции спондилоартрита у крыс полностью предотвратило воспаление и образование новой кости [49]. На основании этих результатов можно предположить, что при СпА у человека применение анти-IL-23 может быть эффективным на доклинической стадии заболевания, когда специфические иммунные пути только начинают активироваться еще до того, как заболевание станет клинически манифестным.

При иммуногистохимическом анализе фасеточных суставов у пациентов с АС было показано, что большинство IL-17⁺ клеток были миелоидного происхождения, в то время как CD3⁺ Т-клетки реже были IL-17-положительными [24]. Другими исследователями было показано, что тучные клетки составляют основную популяцию клеток, экспрессирующих IL-17, в синовиальной оболочке при СпА [54]. Также в связи с результатами некоторых исследований не было обнаружено существенных различий в частоте клеток Th17 в крови между пациентами с АС и здоровыми людьми [24]. Другие исследователи показали, что в крови больных АС повышалось содержание IL-17A⁺ МАИТ-клеток в крови по сравнению со здоровыми людьми [46, 55, 56]. Более того, по сравнению с ревматоидным артритом, в синовиальной жидкости пациентов с АС содержится больше IL-17A⁺ МАИТ-клеток [46, 56]. Экспрессия маркера активации CD69 на IL-17A⁺ МАИТ-клетках коррелировала с оценкой активности болезни анкилозирующего спондилита (ASDAS) [55]. Клетки ILC3, продуцирующие IL-17, были увеличены в периферической крови, синовиальной жидкости, кишечнике и красном костном мозге у пациентов с АС (29). Эти данные позволяют предположить, что Th17-клетки, возможно, не являются основным источником IL-17 при АС и аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, хотя изначально считалось, что основными продуцентами IL-17 при данных патологиях являются именно Th17 лимфоциты системы приобретенного иммунитета.

При АС инициация продукции IL-17 в МАИТ-клетках не зависит от IL-23 [46]. Более того, в случае $\gamma\delta$ -Т-клеток продукция IL-17A также носит независимый от IL-23 характер [57]. И, наконец, iNKT клетки также продуцируют IL-17 независимо от наличия в окружающей среде IL-23 [58]. Вышеперечисленные данные в совокупности со сведениями о низкой эффективности препаратов, направленных на IL-23, у пациентов с АС позволяют предположить IL-23-независимый механизм синтеза IL-17 как основной в патогенезе АС.

Обсуждение и заключение

Таким образом, IL-17 выполняет защитную роль в иммунитете слизистых оболочек к бактериям и грибам, но также способствует воспалению и разрушению костей и хрящей при его хронической секреции. Необходимо также отметить, что локально-синтезируемые цитокины и остальные факторы микроокружения могут влиять на «поляризацию» и «пластичность» CD4⁺ Т-клеток. Так, IL-23 способствует формированию «патогенных» Th17, и, по-видимому, ингибирование этого цитокина при болезни Крона обладает определенной эффективностью. Однако

подобного эффекта при АС не отмечается, так как IL-23 не является ключевым в патогенезе аксиального спондилоартрита, как указывают приведенные выше результаты анализа литературы. Более того, это предположение подтверждается результатами двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, направленных на изучение ингибиторов IL-23 у пациентов с АС [50, 51]. Однако, учитывая результаты экспериментальной модели аксиального спондилоартрита [49], можно предположить, что продукция IL-17 при АС может быть IL-23-зависимой в дебюте заболевания, но независимой от IL-23 после манифестации заболевания. Таким образом, IL-23 может играть важную роль только в иницировании патологического процесса как при АС, так и при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, а не в сохранении повреждения суставов при уже установленном заболевании.

Другим нашим выводом является то, что IL-17 при АС и при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с ВЗК, секретируется преимущественно клетками миелоидного ряда, а не Th17. Действительно, несмотря на индукцию дифференцировки Th17 посредством воздействия IL-1 β и IL-6, ни тоцилизумаб (гуманизированное моноклональное антитело против рецептора IL-6), ни сарилумаб (полностью человеческое моноклональное антитело против IL-6R) не показали удовлетворительной эффективности у пациентов с активным АС [59, 60]. Ингибирование IL-1R с помощью анакинры (рекомбинантного антагониста рецептора IL-1) также не привело к улучшению АС (61). Эти результаты подразумевают, что Th17-клетки не являются основными воспалительными клетками в патогенезе АС, хотя IL-17A занимает ведущую роль в развитии и поддержании данной патологии.

При ВЗК ингибирование IL-17A приводит к обострению патологии, что объясняется нарушением IL-17-индуцированных межклеточных эпителиальных контактов. Однако ингибирование IL-23 является достаточно эффективным за счет подавления «патогенных» Th17 и сохранения «непатогенных» Th17, а также IL-17-секретирующих клеток врожденной иммунной системы в слизистой оболочки кишечника. Таким образом, можно сделать вывод, что IL-23 занимает одну из ключевых позиций в патогенезе ВЗК. Вместе с тем, моноклональная терапия аксиального спондилоартрита, ассоциированного с ВЗК, по-прежнему оставляет много открытых вопросов. На данный момент наиболее эффективными препаратами в качестве моноклональной терапии этой патологии выступают ингибиторы TNF α . Модуляция же сигнального каскада IL-17 при данной ситуации остается до сих пор неоднозначной и требует дальнейшего изучения.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors' contributions

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2009. Vol. 68 Suppl 2. P. ii1–44.
2. Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease. P. joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines // *J Crohns Colitis*. 2013. Vol. 7, № 7. P. 556–85.
3. van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // *Arthritis Rheum*. 1984. Vol. 27, № 4. P. 361–8.
4. Xiong Y., Cai M., Xu Y. et al. Joint together. P. The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 996103.
5. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's disease. P. Medical treatment // *J Crohns Colitis*. 2020. Vol. 14, № 1. P. 4–22.
6. Li N., Shi R. H. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease // *World J Gastroenterol*. 2018. Vol. 24, № 1. P. 15–22.
7. Вахитов Т. Я., Кудрявцев И. В., Салль Т. С. и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 1) // *Вопросы практической педиатрии*. 2020. Т. 15, № 6. С. 67–78.
8. Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis. P. Medical Treatment // *J Crohns Colitis*. 2022. Vol. 16, № 1. P. 2–17.
9. Segal J. P., LeBlanc J. F., Hart A. L. Ulcerative colitis: an update // *Clin Med Lond Engl*. 2021. Vol. 21, № 2. P. 135–9.
10. Fobelo Lozano M. J., Serrano Giménez R., Castro Fernández M. Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with secukinumab // *J Crohns Colitis*. 2018. Vol. 12, № 9. P. 1131–3.
11. Guillo L., D'Amico F., Danese S. et al. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: A systematic literature review // *J Crohns Colitis*. 2021. Vol. 15, № 7. P. 1236–43.
12. Albayrak F., Gür M., Karataş A. et al. Is the use of secukinumab after anti-TNF therapy greater than expected for the risk of developing inflammatory bowel disease? // *Reumatol Clin*. 2024. Vol. 20, № 3. P. 123–7.
13. Onac I. A., Clarke B. D., Tacu C. et al. Secukinumab as a potential trigger of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis patients // *Rheumatol Oxf Engl*. 2021. Vol. 60, № 11. P. 5233–8.
14. Liu J., Aruljothy A., Narula N. et al. A187 association of il-17 inhibitor treatment with new or worsening inflammatory bowel disease: a case series // *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021. Vol. 4, № Suppl 1. P. 202–4.
15. Schreiber S., Colombel J. F., Feagan B. G. et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab. P. a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials // *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 78, № 4. P. 473–9.
16. Mease P. Ustekinumab fails to show efficacy in a phase iii axial spondyloarthritis program: The importance of negative results // *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019. Vol. 71, № 2. P. 179–81.
17. Wendling D., Cedoz J. P., Racadot E., Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis // *Joint Bone Spine*. 2007. Vol. 74, № 3. P. 304–5.
18. Singh R., Aggarwal A., Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy // *J Rheumatol*. 2007. Vol. 34, № 11. P. 2285–90.
19. Mei Y., Pan F., Gao J. et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis // *Clin Rheumatol*. 2011. Vol. 30, № 2. P. 269–73.
20. 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*. 2013. Vol. 33, № 1. P. 151–61.
21. Chen W. S., Chang Y. S., Lin K. C. et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis // *J Chin Med Assoc J CMA*. 2012. Vol. 75, № 7. P. 303–8.
22. Jandus C., Bioley G., Rivals J. P. et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 58, № 8. P. 2307–17.
23. Shen H., Goodall J. C., Hill Gaston J. S. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 60, № 6. P. 1647–56.
24. Appel H., Maier 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. Vol. 13, № 3. P. R95.
25. Chyuan I. T., Chen J. Y. Role of Interleukin-(IL-) 17 in the pathogenesis and targeted therapies in spondyloarthropathies // *Mediators Inflamm*. 2018. Vol. 2018. P. 2403935.
26. Costello M. E., Ciccio F., Willner D. et al. Brief Report: Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015. Vol. 67, № 3. P. 686–91.
27. Zielinski C. E., Mele F., Aschenbrenner D. et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β // *Nature*. 2012. Vol. 484, № 7395. P. 514–8.
28. Wright P. B., McEntegart A., McCarey D. et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation // *Rheumatol Oxf Engl*. 2016. Vol. 55, № 1. P. 120–32.
29. 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. Vol. 74, № 9. P. 1739–47.
30. Ciccio F., Bombardieri M., Principato A. et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis // *Arthritis Rheum*. 2009. Vol. 60, № 4. P. 955–65.
31. Cua D. J., Tato C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system // *Nat Rev Immunol*. 2010. Vol. 10, № 7. P. 479–89.
32. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X. P. et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signaling // *Nature*. 2010. Vol. 467, № 7318. P. 967–71.
33. Lee J. S., Tato C. M., Joyce-Shaikh B. et al. Interleukin-23-Independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability // *Immunity*. 2015. Vol. 43, № 4. P. 727–38.
34. Knochelmann H. M., Dwyer C. J., Bailey S. R. et al. When worlds collide. P. Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity // *Cell Mol Immunol*. 2018. Vol. 15, № 5. P. 458–69.

35. Hirota K., Turner J. E., Villa M. et al. Plasticity of Th17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell-dependent IgA responses // *Nat Immunol.* 2013. Vol. 14, № 4. P. 372–9.
36. Cua D. J., Sherlock J., Chen Y. et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain // *Nature.* 2003. Vol. 421, № 6924. P. 744–8.
37. Langrish C. L., Chen Y., Blumenschein W. M. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation // *J Exp Med.* 2005. Vol. 201, № 2. P. 233–40.
38. Chung Y., Chang S. H., Martinez G. J. et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling // *Immunity.* 2009. Vol. 30, № 4. P. 576–87.
39. Sutton C., Brereton C., Keogh B. et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis // *J Exp Med.* 2006. Vol. 203, № 7. P. 1685–91.
40. Matsuki T., Nakae S., Sudo K. et al. Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis // *Int Immunol.* 2006. Vol. 18, № 2. P. 399–407.
41. McGeachy M. J., Chen Y., Tato C. M. et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo // *Nat Immunol.* 2009. Vol. 10, № 3. P. 314–24.
42. Davydova A., Kurochkina Y., Goncharova V. et al. The Interleukine-17 cytokine family: Role in development and progression of spondyloarthritis, current and potential therapeutic inhibitors // *Biomedicines.* 2023. Vol. 11, № 5. P. 1328.
43. Ramesh R., Kozhaya L., McKevitt K. et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids // *J Exp Med.* 2014. Vol. 211, № 1. P. 89–104.
44. Hassane M., Jouan Y., Creusat F. et al. Interleukin-7 protects against bacterial respiratory infection by promoting IL-17A-producing innate T-cell response // *Mucosal Immunol.* 2020. Vol. 13, № 1. P. 128–39.
45. Webster K. E., Kim H. O., Kyriakoudis K. et al. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival // *Mucosal Immunol.* 2014. Vol. 7, № 5. P. 1058–67.
46. Gracey E., Qaiyum Z., Almaghouth I. et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis // *Ann Rheum Dis.* 2016. Vol. 75, № 12. P. 2124–32.
47. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial // *Ann Rheum Dis.* 2014. Vol. 73, № 6. P. 990–9.
48. Deodhar A., Gottlieb A. B., Boehncke W. H. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study // *Lancet Lond Engl.* 2018. Vol. 391, № 10136. P. 2213–24.
49. van Tok M. N., Na S., Lao C. R. et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1550.
50. Baeten D., Østergaard M., Wei J. C. C. et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study // *Ann Rheum Dis.* 2018. Vol. 77, № 9. P. 1295–302.
51. 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 Hoboken NJ.* 2019. Vol. 71, № 2. P. 258–70.
52. 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 Lond Engl.* 2013. Vol. 382, № 9906. P. 1705–13.
53. van Tok M. N., Satumtira N., Dorris M. et al. Innate immune activation can trigger experimental spondyloarthritis in HLA-B27/Huβ2m transgenic rats // *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 920.
54. Noordenbos T., Yeremenko N., Gofita I. et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, № 1. P. 99–109.
55. Hayashi E., Chiba A., Tada K. et al. Involvement of Mucosal-associated Invariant T cells in Ankylosing Spondylitis // *J Rheumatol.* 2016. Vol. 43, № 9. P. 1695–703.
56. 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. Vol. 9. P. 1610.
57. Cuthbert R. J., Watad A., Fragkakis E. M. et al. Evidence that tissue resident human enthesitis γδT-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression // *Ann Rheum Dis.* 2019. Vol. 78, № 11. P. 1559–65.
58. Rosine N., Fogel O., Koturan S. et al. T cells in the pathogenesis of axial spondyloarthritis // *Joint Bone Spine.* 2023. Vol. 90, № 6. P. 105619.
59. Lekpa F. K., Poulain C., Wendling D. et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study // *Arthritis Res Ther.* 2012. Vol. 14, № 2. P. R53.
60. Sieper J., Braun J., Kay J. et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN) // *Ann Rheum Dis.* 2015. Vol. 74, № 6. P. 1051–7.
61. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. et al. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks // *Ann Rheum Dis.* 2005. Vol. 64, № 2. P. 296–8.

References

1. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:i11–44.
2. Panes J., Bouhnik Y., Reinisch W. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis.* 2013;7(7):556–85.
3. van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361–8.
4. Xiong Y., Cai M., Xu Y. et al. Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Front Immunol.* 2022;13:996103.
5. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):4–22.
6. Li N., Shi R. H. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):15–22.
7. Vakhitov T. Ya., Kudryavtsev I. V., Sall T. S. et al. T helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (Part 1). *Clin Pract Pediatr.* 2020;15(6):67–78. (In Russ.).
8. Raine T., Bonovas S., Burisch J. et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022;16(1):2–17.
9. Segal J. P., LeBlanc J. F., Hart A. L. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med Lond Engl.* 2021;21(2):135–9.
10. Fobelo Lozano M. J., Serrano Giménez R., Castro Fernández M. Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with secukinumab. *J Crohns Colitis.* 2018;12(9):1131–3.

11. Guillo L., D'Amico F., Danese S. et al. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1236–43.
12. Albayrak F., Gür M., Karataş A. et al. Is the use of secukinumab after anti-TNF therapy greater than expected for the risk of developing inflammatory bowel disease? *Reumatol Clin*. 2024;20(3):123–7.
13. Onac I. A., Clarke B. D., Tacu C. et al. Secukinumab as a potential trigger of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2021;60(11):5233–8.
14. Liu J., Aruljothy A., Narula N. et al. A187 association of il-17 inhibitor treatment with new or worsening inflammatory bowel disease: a case series. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;4(Suppl 1):202–4.
15. Schreiber S., Colombel J. F., Feagan B. G. et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(4):473–9.
16. Mease P. Ustekinumab Fails to show efficacy in a phase iii axial spondyloarthritis program: The importance of negative results. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2019;71(2):179–81.
17. Wendling D., Cedoz J. P., Racadot E., Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):304–5.
18. Singh R., Aggarwal A., Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2007;34(11):2285–90.
19. Mei Y., Pan F., Gao J. et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(2):269–73.
20. 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*. 2013;33(1):151–61.
21. Chen W. S., Chang Y. S., Lin K. C. et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *J Chin Med Assoc JCMSA*. 2012;75(7):303–8.
22. Jandus C., Bioley G., Rivals J. P. et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2307–17.
23. Shen H., Goodall J. C., Hill Gaston J. S. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1647–56.
24. Appel H., Maier 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.
25. Chyuan I. T., Chen J. Y. Role of Interleukin- (IL-) 17 in the pathogenesis and targeted therapies in spondyloarthropathies. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:2403935.
26. Costello M. E., Ciccio F., Willner D. et al. Brief Report: Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015;67(3):686–91.
27. Zielinski C. E., Mele F., Aschenbrenner D. et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . *Nature*. 2012;484(7395):514–8.
28. Wright P. B., McEntegart A., McCarey D. et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55(1):120–32.
29. 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):1739–47.
30. Ciccio F., Bombardieri M., Principato A. et al. Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):955–65.
31. Cua D. J., Tato C. M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(7):479–89.
32. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X. P. et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling. *Nature*. 2010;467(7318):967–71.
33. Lee J. S., Tato C. M., Joyce-Shaikh B. et al. Interleukin-23-Independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity*. 2015;43(4):727–38.
34. Knochelmann H. M., Dwyer C. J., Bailey S. R. et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2018;15(5):458–69.
35. Hirota K., Turner J. E., Villa M. et al. Plasticity of Th17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell-dependent IgA responses. *Nat Immunol*. 2013;14(4):372–9.
36. Cua D. J., Sherlock J., Chen Y. et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003;421(6924):744–8.
37. Langrish C. L., Chen Y., Blumenschein W. M. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005;201(2):233–40.
38. Chung Y., Chang S. H., Martinez G. J. et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*. 2009;30(4):576–87.
39. Sutton C., Brereton C., Keogh B. et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 2006;203(7):1685–91.
40. Matsuki T., Nakae S., Sudo K. et al. Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunol*. 2006;18(2):399–407.
41. McGeachy M. J., Chen Y., Tato C. M. et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol*. 2009;10(3):314–24.
42. Davydova A., Kurochkina Y., Goncharova V. et al. The Interleukin-17 cytokine family: Role in development and progression of spondyloarthritis, current and potential therapeutic inhibitors. *Biomedicine*. 2023;11(5):1328.
43. Ramesh R., Kozhaya L., McKevitt K. et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. *J Exp Med*. 2014;211(1):89–104.
44. Hassane M., Jouan Y., Creusat F. et al. Interleukin-7 protects against bacterial respiratory infection by promoting IL-17A-producing innate T-cell response. *Mucosal Immunol*. 2020;13(1):128–39.
45. Webster K. E., Kim H. O., Kyriarioudis K. et al. IL-17-producing NKT cells depend exclusively on IL-7 for homeostasis and survival. *Mucosal Immunol*. 2014;7(5):1058–67.
46. Gracey E., Qaiyum Z., Almaghlouth I. et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2124–32.
47. Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990–9.
48. Deodhar A., Gottlieb A. B., Boehncke W. H. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10136):2213–24.
49. van Tok M. N., Na S., Lao C. R. et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling. *Front Immunol*. 2018;9:1550.

50. Baeten D., Østergaard M., Wei J. C. C. et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1295–302.
51. 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 Hoboken NJ.* 2019;71(2):258–70.
52. 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 Lond Engl.* 2013;382(9906):1705–13.
53. van Tok M. N., Satumtira N., Dorris M. et al. Innate immune activation can trigger experimental spondyloarthritis in HLA-B27/Huβ2m transgenic rats. *Front Immunol.* 2017;8:920.
54. 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.
55. Hayashi E., Chiba A., Tada K. et al. Involvement of Mucosal-associated Invariant T cells in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1695–703.
56. 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.
57. Cuthbert R. J., Watad A., Fragkakis E. M. et al. Evidence that tissue resident human enthesis γδT-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1559–65.
58. Rosine N., Fogel O., Koturan S. et al. T cells in the pathogenesis of axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2023;90(6):105619.
59. Lekpa F. K., Poulain C., Wendling D. et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R53.
60. Sieper J., Braun J., Kay J. et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1051–7.
61. Haibel H., Rudwaleit M., Listing J. et al. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):296–8.

Информация об авторах

Рубинштейн Артем Аркадьевич, ординатор 1 года по направлению «общая врачебная практика (семейная медицина)», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), arrubin6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>; **Гапонов Николай Дмитриевич**, ординатор 1 года по направлению «кардиология», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), nicholasgaponov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0261-5175>; **Давыдов Денис Андреевич**, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), davydov.rheum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>; **Дюндик Владимир Витальевич**, ординатор 1 года по направлению «общая врачебная практика (семейная медицина)», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), dvv990@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0740-7758>; **Марченко Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>; **Кудрявцев Игорь Владимирович**, кандидат биологических наук, доцент кафедры иммунологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), igorek1981@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>.

Information about authors

Artem A. Rubinstein, 1st Year Resident in the Direction of General Doctor (Family Medicine), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), arrubin6@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>; **Nikolay D. Gaponov**, 1st Year Resident in the Direction of Cardiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), nicholasgaponov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0261-5175>; **Denis A. Davydov**, Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Acad. M. V. Chernorutsky with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), davydov.rheum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5524-1616>; **Vladimir V. Dun'dick**, 1st Year Resident in the Direction of General Doctor (Family Medicine), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), dvv990@rambler.ru, <https://orcid.org/0009-0008-0740-7758>; **Valery N. Marchenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), marchvn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>; **Igor V. Kudryavtsev**, PhD (biology), Cand. of Sci. (Biol.), Assistant Professor of the Department of immunology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), igorek1981@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>.