ЛЕКЦИЯ/LECTURE

Прогрессирование аксиального спондилоартрита

Эрдес Ш.Ф., Коротаева Т.В.

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

Разнообразие поражения костной ткани при аксиальном спондилоартрите вызывает большой интерес. На фоне конкурирующих между собой воспаления и механических воздействий на конкретном участке кости одновременно может происходить как прирост ткани, так и ее потеря. Причем, если потерю костной массы позвонков, пожалуй, легко объяснить хроническим системным воспалением, то ее новообразование, наблюдаемое при аксиальном спондилоартрите, остается загадкой. Неясно, является ли оно следствием усиления процессов восстановления после повреждения, адаптации к измененной механической нагрузке, реакции на активацию участвующих в воспалении клеток или продуцируемых ими цитокинов либо изменения в сигнальных путях Wnt (как пример), а также действуют ли эти факторы по отдельности или совокупно?

Ключевые слова: *аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; биомаркеры; прогрессирование; нообразование костной ткани.*
Контакты: *Шандор Федорович Эрдес;* ***123456_57@mail.ru***
Для ссылки: *Эрдес ШФ, Коротаева ТВ. Прогрессирование аксиального спондилоартрита. Современная ревматология. 2021;15(3): 7–14.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2021-3-7-14*

Progression of axial spondyloarthritis

Erdes Sh.F., Korotaeva T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The spectrum of bone lesions in axial spondyloarthritis is of great interest. With inflammation and mechanical influence concurrence in the background, both tissue gain and tissue loss in a particular bone area can occur simultaneously. Moreover, if vertebral bone mass loss, perhaps, can be easily explained by chronic systemic inflammation, the reason of its gain, observed in axial spondyloarthritis remains a mystery. It is unclear whether it is a consequence of enhanced recovery processes after injury, adaptation to altered mechanical stress, response to inflammatory cells activation or cytokines, produced by them, or changes in Wnt signaling pathways (for example). Whether these factors act individually or collectively is also unclear.

Key words: *axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; biomarkers; progression; bone formation, bone gain.*
Contact: *Shandor Fedorovich Erdes;* ***123456_57@mail.ru***
For reference: *Erdes ShF, Korotaeva TV. Progression of axial spondyloarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(3):7–14.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2021-3-7-14*

Термин «аксиальный спондилоартрит» (аксСпА) объединяет нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС), который в последнее время все чаще называют рентгенологическим аксСпА. Основным отличием данных фенотипов аксСпа является наличие или отсутствие рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах или позвоночнике. Разнообразие поражения костной ткани при аксСПА характеризуется конкурирующими между собой процессами, которые одновременно протекают на одном участке кости либо с потерей или увеличением ее массы, либо с активацией метаболизма [1]. При этом, если потеря костной массы позвонков может быть объяснена хроническим системным воспалением, то причина патологического костеобразования вызывает вопросы: является ли оно следствием чрезмерного восстановления после повреждения, адаптации к измененной механической нагрузке, реакции на активацию участвующих в воспалении клеток или продуцируемых ими цитокинов, изменения внутриклеточных сигнальных путей, а также действуют ли эти факторы по отдельности или совместно?

В настоящее время считается, что прогрессирование аксСпА связано в первую очередь с новообразованием костной ткани (НОКТ), проявляющимся ростом энтезофитов, синдесмофитов и/или анкилозированием суставов.

Клинические особенности и инструментальные признаки прогрессирования аксСпА

Клинические признаки

Развитие костной пролиферации в аксиальном скелете клинически проявляется нарастающим ограничением подвижности позвоночника. Чтобы данный признак выявить и объективизировать, используют специальные индексы – Батский функциональный индекс АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI) или Батский метрологический индекс АС (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) [2]. Кроме того, дополнительно могут применяться тесты Кушелевского, Отта, Томайера и т. п., хотя они и не относятся к рекомендуемым ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) методам физикально-

го обследования пациентов. По мере роста синдесмофитов или анкилозирования суставов позвоночника ограничение подвижности постепенно увеличивается. В тяжелых случаях, на поздних стадиях АС, формируется тотальный анкилоз позвоночника, рентгенологически имеющий вид «бамбуковой палки», что приводит к полной неподвижности данного отдела аксиального скелета [3].

Инструментальные признаки

Среди инструментальных методов, позволяющих наблюдать за прогрессированием аксСПА, основное место занимает рентгенография. Для оценки структурного повреждения был разработан ряд балльных систем, среди которых наиболее часто используется модифицированный стокский счет позвоночника при АС (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, mSASSS) [4], предназначенный для анализа изменения в передних отделах шейных (C_{II}–T_I) и поясничных (T_{XII}–S_I) позвонков. Основной недостаток этого метода – отсутствие оценки грудного отдела позвоночника, в котором процессы синдесмофитообразования нередко развиваются в первую очередь. Увеличение mSASSS на 2 единицы за 2 года указывает на прогрессирование заболевания и появление синдесмофитов [5]; за это время они впервые возникают практически у 30% больных АС, и примерно в таком же числе случаев отмечается рост уже имеющихся синдесмофитов.

На ранних стадиях заболевания прогрессирование оценивается по динамике рентгенологической стадии сакроилиита (СИ), так как в этой фазе болезни еще нет синдесмофитов и других костно-пролиферативных поражений позвонков, которые можно было бы анализировать с помощью mSASSS. Для определения рентгенологических стадий поражения крестцово-подвздошных суставов (КПС) применяют классификацию Kellgren–Lowrence [6], созданную более полувека назад. Однако из-за малоинформативного описания стадий СИ в этой классификации их часто неправильно интерпретируют [7, 8]. Чтобы устранить этот недостаток, недавно были опубликованы расширенные пояснения к классификации Kellgren–Lowrence, упрощающие диагностику СИ при аксСпА [9]. В последние годы для анализа динамики рентгенологических изменений в КПС были предложены методы определения суммарного счета СИ [10] и скорости его рентгенологического прогрессирования [11]. Использование данных методик показало, что прогрессирование СИ в течение 2 лет отмечается практически у 40% больных ранним аксСпА.

Основным ограничением традиционной рентгенографии при визуализации синдесмофитов является то, что с ее помощью нельзя оценить их объем, что необходимо для более точного измерения. Хотя синдесмофиты разных размеров могут быть оценены на обычных рентгенограммах, их минимальные параметры, доступные обнаружению, неизвестны. Также не разработаны критерии минимальной высоты, необходимой для отнесения полученной рентгенологической проекции к синдесмофиту, Кроме того, их выявление на уровне поясничного отдела позвоночника часто затруднено из-за скопления кишечных газов [12].

Для преодоления этого недостатка при мониторинге пациентов с аксСпА все активнее внедряется компьютерная томография (КТ), которая позволяет не только визуализировать синдесмофиты, но и точно измерять их размеры в трехмерном пространстве и получать точную количественную характеристику для последующего анализа с помощью системы автоматической оценки томограмм [12]. В скором времени, по-видимому, появятся исследования, в которых будет определена скорость роста синдесмофитов как в длину, так и в объеме у пациентов с различными факторами риска прогрессирования заболевания. Уже сейчас по данным КТ в динамике показано, что не все синдесмофиты при АС растут одновременно и непрерывно, причем темпы роста в течение 24 мес различаются как у синдесмофитов в одних и тех же межпозвоночных дисковых пространствах, так и у синдесмофитов у одного и того же пациента [13].

Еще один метод, который в последнее время внедряется в клиническую практику, – спектральная (двухэнергетическая) КТ, позволяющая измерять относительную концентрацию воды и кальция в костной ткани. Посредством последовательных сканирований с высокой и низкой энергией (140 и 80 кВ) с использованием одной рентгеновской трубки, высокоэффективного детектора и мощной постобработки изображений этот метод позволяет не только выявлять эрозии костей и склероз, но и количественно измерять отек костного мозга не хуже, чем магнито-резонансная томография (МРТ) [14, 15], поэтому может применяться у пациентов, которым МРТ противопоказана [16].

В последнее время при аксСПА активно изучаются возможности позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Так, показано, что у пациентов со СпА аномальное поглощение 18F-NaF (натриевая соль радиоактивного изотопа фтора с атомным номером 9 и массовым числом 18) в КПС при ПЭТ выявляется чаще (87,0%), чем воспалительный (43,5%) и хронический (65,2%) СИ при МРТ. Причем оценка активности СИ с помощью ПЭТ хорошо коррелирует с воспалением в КПС, определяемым при МРТ, но не обнаруживает связи со структурными поражениями сустава [17].

В настоящее время МРТ становится одним из основных визуализационных методов, который наряду со стандартной рентгенографией широко используется для диагностики и мониторинга аксСпА. Данные МРТ составляют основу классификационных критериев ASAS [18] и отечественной версии модифицированных Нью-Йоркских критериев АС [19].

Раннее было показано, что синдесмофиты – важнейший маркер прогрессирования АС – развиваются в позвонках на месте предшествующего остеита, диагностированного с помощью МРТ [20]. Однако в дальнейшем было установлено, что они также часто встречаются в местах, где ранее воспаление не визуализировалось [21]. Исходя из этого, можно предположить, что если бы МРТ выполняли чаще, то на этих участках, возможно, выявлялись бы признаки остеита, либо процессы воспаления и костеобразования у части больных протекают независимо друг от друга. Кроме того, гиперпролиферация кости, вероятно, является частью защитного механизма, направленного на стабилизацию сустава [22]. Полагают, что процесс остеопролиферации может запускаться несколькими молекулами, такими как костные морфогенетические протеины, белками сигнального пути Wnt и факторами роста фибробластов, а тормозиться склеростином, DKK1 (Dickkopf-related protein 1) и Noggin [23].

Позже было показано, что со временем остеит, выявляемый при МРТ, сменяется жировой метаплазией костной

ткани, на месте которой в последующем развивается НОКТ [24]. Однако не все МР-воспалительные поражения костной ткани прогрессируют до образования синдесмофитов или анкилоза. Вероятность НОКТ увеличивается при наличии склероза или эрозий с остаточными признаками воспаления [25].

Следует отметить, что МРТ не всегда показывает имеющееся воспаление, например в КПС. Так, при сравнении результатов пункционной биопсии (ПБ) и МРТ КПС у пациентов с ранним АС оказалось, что активный СИ выявлялся в 78 и 30% случаев соответственно. При этом все случаи МРТ-активного СИ были подтверждены ПБ, а при МРТ-негативном СИ в 70% биоптатов определялось острое воспаление в КПС. Интересно, что при динамическом наблюдении в течение 5–10 лет обнаружено прогрессирование СИ почти у 90% больных с МР-активным СИ и у 53% пациентов, у которых воспаление было диагностировано на основании ПБ [26]. Необходимо подчеркнуть, что воспалительные изменения в биоптатах КПС характеризуются воспалением костного мозга, образованием паннуса, разрушением субхондральной костной пластинки, дегенерацией/эрозиями хряща, синовитом и энтезитом [27] в разных сочетаниях в зависимости от стадии СИ. Полученные морфологические данные позволили предположить, что СИ начинается с воспаления костного мозга, за которым следуют образование паннуса, разрушение субхондральной костной пластинки и дегенерация/эрозия хряща, в результате чего возникают фиброз, склерозирование и анкилоз КПС [28]. Вместе с тем синовит и энтезит – не самые ранние изменения при СИ. В начальной стадии анкилоза преобладают хрящевые сращения, которые формируются при разрушении соседних тканей сустава вследствие остеита и разрастающегося паннуса. В дальнейшем как исходная, так и репаративная хрящевая ткань замещается костью. При этом в воспаленных участках КПС обнаруживается большое количество CD20+ В-клеточных инфильтратов, которые одновременно определяются и в фиброзной ткани, напоминающей паннус, что указывает на участие В-клеток в воспалении при аксСпА [29].

Таким образом, изучение механизмов прогрессирования аксСпА и факторов, влияющих на его скорость, остается актуальной задачей. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что более высокая активность заболевания связана с бо́льшим структурным повреждением позвоночника [30]. Хорошо известно, что клиническими предикторами более быстрого прогрессирования являются мужской пол, высокий уровень СРБ в сыворотке крови и уже имеющиеся синдесмофиты [31], а также ожирение [32]. Сопутствующее воспаление позвонков и поствоспалительные изменения, выявляемые при МРТ, в определенных ситуациях могут рассматриваться в качестве предикторов роста синдесмофитов, но в большинстве случаев не имеют МРТ-предшественников. Не последнюю роль в сдерживании прогрессирования играют лечебные мероприятия.

Влияние терапии аксСПА на НОКТ

A. Wanders и соавт. [33] впервые установили, что постоянный прием целекоксиба в течение 2 лет замедляет прогрессирование АС. Последующий апостериорный (post hoc) анализ показал, что этот эффект более выражен у пациентов с повышенным уровнем острофазовых маркеров воспаления или высокой/очень высокой активностью заболевания по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [34]. В дальнейшем при оценке эффективности диклофенака в течение 2 лет торможение прогрессирования АС подтвердить не удалось [35]. Тогда как в другом двухлетнем обсервационном исследовании было показано, что у больных АС, имеющих высокий индекс приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), отмечается снижение структурных повреждений позвоночника по сравнению с пациентами, у которых этот индекс был низким. Такой защитный эффект наблюдался почти исключительно у больных, исходно имевших синдесмофиты и повышенный уровень СРБ [36]. Недавно на основании результатов собственных работ нами было высказано предположение, что у пациентов с ранним аксСпА непрерывное применение НПВП может уменьшать рентгенологическое прогрессирование не только в позвоночнике, но и в КПС [37].

Другая группа лекарственных средств, оказывающих влияние на прогрессирование аксСпА, – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Первые исследования ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα) проводились путем сравнения данных краткосрочных клинических испытаний с результатами изучения исторических когорт пациентов с АС, которые не получали иФНОα. Продолжительность этих исследований была недостаточной, чтобы доказать протективное действие ГИБП на рентгенологическое прогрессирование [38]. В дальнейшем при использовании современных методов оценки было продемонстрировано значительное снижение структурного прогрессирования заболевания при раннем и непрерывном использовании иФНОα, особенно если длительность лечения превышала 4 года [39, 40]. При последующем анализе также было показано, что применение иФНОα в течении 4–8 лет значительно замедляет прогрессирование АС [41]. Позже утверждение, что длительная терапия иФНОα тормозит патологическую пролиферацию костной ткани при аксСПА, нашло подтверждение в многочисленных исследованиях [42–45]. Кроме того, при оценке влияния инфликсимаба на состояние костной ткани было обнаружено [46] значительное улучшение ее метаболизма, что согласуется с ранее полученными и современными данными о положительном действии иФНОα на минеральную плотность костной ткани [47, 48].

Роль биомеркеров воспаления и метаболизма костной ткани в НОКТ при аксСпА

Генетическая гетерогенность аксСпА и НОКТ

Генетические факторы играют важную роль в предрасположенности к СпА, что подтверждено в исследованиях общегеномных ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS). Одним из основных генетических факторов АС является HLA-B27, который обнаруживается примерно у 90% пациентов. Однако вклад HLA-B27 в наследование данного заболевания составляет примерно 20%, еще 7,4% приходится на 113 идентифицированных к настоящему времени однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs), ассоциированных с АС [49]. Следует отметить, что на модели коллаген-индуцированного артрита (collagen antibody-induced arthritis, CAIA), прямого влияния HLA-B27 на хондрогенез или остеогенез не получено, т. е. его прямая роль в патологическом костеобразовании при аксСпА маловероятна [50].

GWAS позволили выявить общие гены, в том числе рецептора интерлейкина (ИЛ) 23, ИЛ12В, STAT3 и CARD9, которые связаны не только со СпА, но и с псориазом и воспалительными заболеваниями кишечника [51, 52]. Вместе с тем ERAP1 и ERAP2 (аминопептидаза эндоплазматического ретикулума) являются эндогенными пептидами для HLA-опосредованной презентации в иммунной системе. SNPs этих генов сильно ассоциированы с АС [53]. Однако эти генетические детерминанты в первую очередь связаны с воспалением и прямо не влияют на костеобразование при данном заболевании.

Маркеры костного обмена и НОКТ при аксСпА

Формирование новой костной ткани – это хрупкий баланс между активацией и торможением сигнального пути Wnt, связанный с sFRP1 (secreted frizzled related protein), DKK1, склеростином и участием таких факторов, как BMP (Bone morphogenetic proteins) и др. [54]. Что касается DKK1, то при АС проводилось измерение его общего либо функционального уровня [55, 56]. Результаты исследований выявили нарушение функции DKK1 при данном заболевании [57]. Также было показано, что уровень DKK1 положительно коррелирует с маркерами системного воспаления (СОЭ и СРБ) и уровнем склеростина [58]. Кроме того, высокие уровни DKK1 независимо ассоциировались с отсутствием синдесмофитов и, как правило, с низким mSASSS. Так, по данным E. Klingberg и соавт. [56], больные АС с mSASSS равным 0 имели более высокий уровень DKK1 по сравнению с теми, у кого mSASSS был >20. В свою очередь, в когорте GESPIC высокий уровень DKK1 предсказывал отсутствие образования синдесмофитов [55]. Все эти данные свидетельствуют о том, что сигнальный путь Wnt может поддерживать образование синдесмофитов при АС. Однако на мышиной модели АС склеростин (эндогенный ингибитор канонического сигнального пути Wnt/β-катенин) не смог предотвратить развитие периферических или аксиальных проявлений заболевания, а также повлиять на степень его тяжести и плотность костной ткани [59]. В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие подтвердить роль сигнальных молекул семейства Wnt в патогенезе НОКТ у пациентов со СпА. Таким образом, хотя уровень склеростина был предложен в качестве биомаркера прогрессирования СпА, в этой области остается много белых пятен, в частности, нарушения секреции склеростина и DKK1 могут являться следствием, а не причиной изменения костной ткани при данном заболевании. По-видимому, зависимая от интенсивности воспаления экспрессия остеоиндуктивных белков Wnt является ключевым звеном между воспалением и эктопическим образованием новой кости при АС. Активация канонического пути Wnt/β-катенина и неканонического пути Wnt/PKCβ необходима для индуцированного воспалением образования новой кости как в эксперименте на мышиных моделях, так и в тканях больных [60]. Экспериментально показано, что конституционально низкая экспрессия ФНОα, а не кратковременное повышение или его высокий уровень, индуцирует стойкую экспрессию Wnt через пути NF-κB и JNK (c-Jun N-terminal kinases) с последующим образованием новой кости. Сигнальный путь JNK регулирует широкий спектр клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, выживание, апоптоз и воспаление. С дисрегуляцией этого пути связано развитие не только онкологических заболеваний, но и многих иммунных нарушений [61].

Несколько лет назад было установлено, что полиморфизмы BMP6 (Bone Morphogenetic Protein 6) коррелировали с тяжестью радиологического прогрессирования АС. Два SNP в BMP6 (rs270378 и rs1235192) были связаны с повышенным риском образования синдесмофитов, предположительно, независимо друг от друга [62]. В свою очередь, хорошо известно, что BMP – это факторы роста и дифференцировки, принадлежащие к суперсемейству TGFβ (Transforming growth factor β). На периостальной поверхности BMP увеличивают экспрессию генов *Id* в окружающих мышцах, что приводит к эндохондральному костеобразованию, распространяющемуся с поверхности кости в медуллярный канал. Они также стимулируют дифференцировку клеток-предшественников надкостницы в остеобласты [63].

Кроме того, в недавно опубликованном метаанализе было показано, что уровень BMP2 в сыворотке крови у больных АС был выше, чем у здоровых лиц контрольной группы, тогда как уровень склеростина существенно не различался [64]. Также было обнаружено, что сывороточный уровень BMP7 и соотношение BMP7/DKK1 статистически значимо коррелируют с тяжестью СИ, рентгенологическими показателями прогрессирования и длительностью АС, а BMP2, BMP4 и BMP6 взаимосвязаны с BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) и длительностью заболевания [65].

В последние годы получены интересные данные о роли адипокинов в патогенезе АС. Было показано, что при данном заболевании сывороточные уровни резистина и висфатина повышены. При этом уровень резистина был связан в первую очередь с маркерами воспаления, а повышенный уровень висфатина являлся независимым от воспаления предиктором рентгенологического прогрессирования АС [66]. В дальнейших исследованиях обнаружена значительная связь между структурными изменениями в позвоночнике и уровнем лептина, а также высокомолекулярными формами адипонектина. Исходные уровни этих адипокинов в сыворотке крови были ниже у больных АС, у которых через 2 года наблюдения выявлено структурное прогрессирование в позвоночнике. Эта ассоциация оказалась особенно выраженной у мужчин, у которых уровень этих адипокинов в сыворотке крови был ниже, чем у женщин. Эти результаты позволяют объяснить, почему у женщин реже встечаются структурные повреждения позвоночника по сравнению с мужчинами [67]. По данным южнокорейских авторов, уровень резистина, как и лептина, коррелировал с рентгенологическим прогрессированием заболевания, а не с воспалением [68].

В последние десятилетия был идентифицирован ряд биомаркеров, связанных с рентгенологическими изменениями в позвоночнике при аксСпА: СРБ [69], матриксная металлопротеиназа 3 [70], сосудистый эндотелиальный фактор роста [71], кальпротектин [72] и висфатин [73], однако в настоящее время в клинической практике широко используется только СРБ. Было установлено, что повышенный уровень СРБ статистически значимо предсказывает рентгенологическое прогрессирование АС у пациентов, получающих НПВП и синтетические базисные противовоспалительные препараты [69, 74], а также иФНОα [75, 76]. При этом снижение уровня СРБ коррелировало с уменьшением вос-

паления в позвонках, выявленного при МРТ, и в последующем приводило к замедлению НОКТ.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) также может играть важную роль в НОКТ при СпА. В крови и суставах пациентов со СпА было обнаружено увеличение количества GM-CSF-продуцирующих CD4+ и CD8+ лимфоцитов, а также экспрессирующих ИЛ17А+ и GM-CSF+ CD4+, CD8+, γδ Т-клеток и NK-клеток [77]. Блокирование GM-CSF в эксперименте на мышиной модели (SKG) АС приводило к полному исчезновению костных повреждений – эрозий в периферических суставах и дополнительного костеобразования в надкостнице [78].

Недавно показано, что циркулирующие микроРНК (miR) служат диагностическим инструментом для нескольких заболеваний человека, в том числе АС. У больных АС по сравнению со здоровыми донорами были обнаружены высокие уровни экспрессии miR-146a-5p, miR-125a-5p, miR-151a-3p и miR-22-3p, а также более низкая экспрессия miR-150-5p и miR-451a. Биоинформатический анализ выявил, что miR нацелены на гены воспаления и ремоделирования костей, которые играют потенциальную роль при данной патологии. Действительно, дополнительные исследования определили связь между miR и потенциальными белками-мишенями, участвующими в патофизиологии АС. Кроме того, экспрессия miR-146a-5p, miR-125a-5p и miR-22-3p была повышена у пациентов с активным и неактивным АС, в то время как экспрессия miR-125a-5p, miR-151a-3p, miR-150-5p и miR-451a была связана с наличием синдесмофитов [79].

В настоящее время высказывается предположение, что НОКТ при СпА – это чрезмерная реакция тканей на механический стресс и воспаление. Считается, что остеоциты являются основными механочувствительными клетками кости, которые способны воспринимать и реагировать на механические раздражители, снижая высвобождение склеростина в ответ на механические стимулы, действующие на кость, тем самым способствуя активации остеогенного пути Wnt/β-катенина в остеобластах [80].

Показано, что у мышей CAIA при отсутствии механической нагрузки остеофитов значительно меньше [81]. Эти результаты формально подтверждают концепцию, основанную на том, что механический стресс приводит как к энтезиальному воспалению, так и к образованию новой кости при СпА.

Как обнаружено ранее, у больных АС при снижении экспрессии склеростина, который является важным белком реакции на механический стресс и кодируется геном *SOST*, усиливалось рентгенологическое прогрессирование, что подчеркивает его роль в подавлении образования костной ткани [82]. По имеющимся данным, остеобласты реагируют на механические воздействия, что приводит к увеличению костеобразования. Кроме того, недавно установлено, что клетки, полученные из фасеточных суставов пациентов с АС, в отличие от клеток, полученных после травмы позвоночника, обладают повышенной остеогенной способностью [83]. Таким образом, сочетание сниженного ингибирования Wnt, изменяющаяся механическая нагрузка и повышенная склонность к образованию остеобластов могут способствовать образованию синдесмофитов при аксСпА [84].

Имеются доказательства того, что ось ИЛ17 – ИЛ23 занимает центральное место в патогенезе аксСпА. По сравнению со здоровыми лицами (контроль) у пациентов с АС в периферической крови наблюдается искажение профиля Т-хелперных клеток в сторону Th17-клеток. ИЛ17, высвобождаемый ТН17 и другими клетками, обладает высокой провоспалительной активностью. Ранее считалось, что ИЛ17 в первую очередь индуцирует остеокластогенез [85], однако недавние исследования обнаружили, что он оказывает прямое стимулирующее действие на остеобласты и их мезенхимальные предшественники [86, 87], регулируя их активность и дифференцировку через сигнальный путь JAK2/STAT3 [88]. На модели трансгенных крыс с АС *in vivo* было показано, что ингибирование ИЛ17А уменьшало воспаление и костеобразование, и это является дополнительным доказательством важности данного цитокина в метаболизме костной ткани [89].

Если влияние ИЛ17 на НОКТ при СпА находит все больше подтверждений, то роль ИЛ23 в этом процессе подвергается сомнению. Хотя ИЛ23 индуцирует выработку ИЛ17 и многие мышиные модели АС демонстрируют сильную зависимость от данного цитокина, результаты клинических испытаний ингибиторов ИЛ23 показали их недостаточную эффективность, в том числе в сдерживании прогрессирования заболевания, что указывает на различия роли ИЛ23 в энтезисах позвоночника и периферического скелета [90]. Следовательно, имеющиеся доказательства обосновывают значение оси ИЛ17 – ИЛ23 в патологии костной ткани при СпА, но одновременно позволяют предположить, что ее влияние может различаться в разных участках скелета.

Заключение

Таким образом, при аксСпА остеопролиферация, в частности образование новой кости в области энтезисов, оказывает влияние как на клиническую картину, так и на раннюю инвалидизацию и отдаленные исходы. Для решения проблемы НОКТ необходимы надежные проспективные клинические исследования, которые будут способствовать разработке новых методов лечения, направленных на уменьшение патологического костеобразования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Clunie G, Horwood N. Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 30;12: 1759720X20969260. doi: 10.1177/ 1759720X20969260.
2. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4): 344-50.
[Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)].
3. Эрдес Ш. Анкилозирующий спондилит. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 184 с.
[Erdes Sh. *Ankiloziruyushchii spondilit* [Ankylosing spondylitis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 184 p.].

4. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1): 127-9. doi: 10.1136/ard.2004.020503. Epub 2004 Mar 29.
5. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Progression of radiographic damage in patients with ankylosing spondylitis: defining the central role of syndesmophytes. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):910-5. doi: 10.1136/ard.2006.066415. Epub 2007 Feb 28.
6. Bennett P, Burch T. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. P. 456-7.
7. Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010; (2):43-8.
[Dubinina TV, Erdes ShF. Causes of late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;(2):43-8. (In Russ.)].
8. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012;(2):44-9.
[Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;(2):44-9. (In Russ.)].
9. Смирнов АВ, Эрдес ШФ. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(2):175-81.
[Smirnov AV, Erdes ShF. Optimization of X-ray diagnostics of ankylosing spondylitis in clinical practice-the significance of a pelvic overview image. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(2):175-81. (In Russ.)].
10. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):346-50.
[Rumyantseva DG, Dubinina TV, Erdes ShF. Effect of the frequency of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiological progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):346-50. (In Russ.)].
11. Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):461-65.
[Erdes ShF, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Assessment of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibility of using the total account of radiological sacroiliitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):461-65. (In Russ.)].
12. Ward MM, Tan S. Better Quantification of Syndesmophyte Growth in Axial Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Jun 21; 20(8):46. doi: 10.1007/s11926-018-0759-8.
13. Tan S, Yao J, Flynn JA, et al. Dynamics of syndesmophyte growth in AS as measured by quantitative CT: heterogeneity within and among vertebral disc spaces. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jun;54(6):972-80. doi: 10.1093/rheumatology/keu423. Epub 2014 Nov 12.
14. Zhang P, Yu KH, Guo RM, et al. A novel diagnostic method (spectral computed tomography of sacroiliac joints) for axial spondyloarthritis. *J Formos Med Assoc*. 2016 Aug;115(8):658-64. doi: 10.1016/j.jfma.2015.07.003. Epub 2015 Sep 1.
15. Carotti M, Benfaremo D, Di Carlo M, et al. Dual-energy computed tomography for the detection of sacroiliac joints bone marrow oedema in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Jan 7. Online ahead of print.
16. Chen M, Bird P, Jans L. Emerging Imaging Techniques in Spondyloarthritis: Dual-Energy Computed Tomography and New MRI Sequences. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020 May;46(2):287-96. doi: 10.1016/j.rdc.2020.01.010.
17. Ouichka R, Bouderraoui F, Raynal M, et al. Performance of 18F-sodium fluoride positron emission tomography with computed tomography to assess inflammatory and structural sacroiliitis on magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Jan-Feb;37(1):19-25. Epub 2018 Dec 19.
18. 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 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
19. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365-67.
[Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(4):365-67. (In Russ.)].
20. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis evidence of a relationship betweeninflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan;60(1): 93-102. doi: 10.1002/art.24132.
21. Van Der Heijde D, Machado P, Braun J, et al. MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar;71(3):369-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200208. Epub 2011 Oct 6.
22. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Oct 18;7(12):700-7. doi: 10.1038/nrrheum.2011.156.
23. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089): 73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20.
24. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Nov;66(11):2958-67. doi: 10.1002/art.38792.
25. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, et al. Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan;72(1):23-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200859. Epub 2012 May 5.
26. Gong Y, Zheng N, Chen SB, et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1399-406. doi: 10.1002/art.33453.
27. Wang QW, Zeng QY, Xiao ZY, et al. Needle biopsy of spondyloarthropathy: pathological features and clinical significance. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004 Nov; 43(11):832-6.
28. Francois RJ, Gardner DL, Degrave EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum*. 2000 Sep; 43(9):2011-24. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2011::AID-ANR12>3.0.CO;2-Y.
29. Peng J, Gong Y, Zhang Y, et al. Immunohistological analysis of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr; 96(16):e6605. doi: 10.1097/MD.0000000000006605.
30. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1455-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178. Epub 2014 May 7.
31. Tan S, Wang R, Ward MM. Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jul;27(4):326-32. doi: 10.1097/BOR.0000000000000179.
32. Deminger A, Klingberg E, Geijer M, et al. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2018 Aug 3;20(1):162. doi: 10.1186/s13075-018-1665-1.
33. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinяammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6): 1756-65. doi: 10.1002/art.21054.
34. Kroon F, Landewe R, Dougados M, et al. Continuous NSAID use reverts the effects of inяammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10):1623-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201370. Epub 2012 Apr 24.

35. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: Results from a randomised multicenter trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1438-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207897. Epub 2015 Aug 4.
36. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal antiiняammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10): 1616-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201252. Epub 2012 Mar 29.
37. Эрдес Ш, Румянцева ДГ, Смирнов АВ, Дубинина ТВ. Активность заболевания и двухлетняя динамика изменений крестцово-подвздошных суставов по данным инструментальных методов исследования у больных ранним аксиальным спондилоартритом когорты КОРСАР. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):186-90. [Erdes Sh, Rumyantseva DG, Smirnov AV, Dubinina TV. Disease activity and two-year dynamics of changes in the sacroiliac joints according to instrumental research methods in patients with early axial spondyloarthritis of the CORSAIR cohort. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):186-90. (In Russ.)].
38. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2005 Oct;64(10):1462-6. doi: 10.1136/ard.2004.033472. Epub 2005 Mar 18.
39. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Sep;46(9): 1450-3. doi: 10.1093/rheumatology/kem166. Epub 2007 Jul 10.
40. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2645-54. doi: 10.1002/art.38070.
41. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Apr;73(4):710-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202698. Epub 2013 Mar 16.
42. Pedersen SJ, Weber U, Said-Nahal R, et al. Structural progression rate decreases over time on serial radiography and magnetic resonance imaging of sacroiliac joints and spine in a five-year follow-up study of patients with ankylosing spondylitis treated with tumour necrosis factor inhibitor. *Scand J Rheumatol.* 2019 May;48(3):185-97. doi: 10.1080/03009742.2018.1506822. Epub 2018 Nov 13.
43. Jeong H, Eun YH, Kim IY, et al. Effect of tumor necrosis factor α inhibitors on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2018 May;21(5):1098-105. doi: 10.1111/1756-185X.13270. Epub 2018 Apr 2.
44. Park JW, Kwon HM, Park JK, et al. Impact of dose tapering of tumor necrosis factor inhibitor on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *PLoS One.* 2016 Dec 29;11(12):e0168958. doi: 10.1371/journal.pone.0168958. eCollection 2016.
45. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):63-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211544. Epub 2017 Sep 22.
46. Li L, Chen B, Zhao H, Wang G. Bone changes and curative effect of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020 Sep 1;20(3):437-43.
47. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):175-82. doi: 10.1136/ard.2007.084426. Epub 2008 May 21.
48. Wang C, Li W. Effects of etanercept and iняiximab on bone metabolism indexes in patients with ankylosing spondylitis. *Exp Ther Med.* 2020 Jan;19(1):585-90. doi: 10.3892/etm.2019.8266. Epub 2019 Dec 2.
49. Rostami S, Hoff M, Brown MA, et al. Prediction of ankylosing spondylitis in the HUNT study by a genetic risk score combining 110 single nucleotide polymorphisms of genome-wide significance. *J Rheumatol.* 2020 Feb;47(2):204-10. doi: 10.3899/jrheum.181209. Epub 2019 Apr 1.
50. Neerinckx B, Kollnberger S, Shaw J, Lories R. No evidence for a direct role of HLA-B27 in pathological bone formation in axial SpA. *RMD Open.* 2017 Jun 29;3(1):e000451. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000451.
51. Australo-Anglo-American Spondyloarthritis Consortium (TASC); Reveille JD, Sims AM, Danoy P, et al. Genome-wide association study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010 Feb;42(2):123-7. doi: 10.1038/ng.513. Epub 2010 Jan 10.
52. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet.* 2016 May;48(5):510-8. doi: 10.1038/ng.3528. Epub 2016 Mar 14.
53. Hanson AL, Cuddihy T, Haynes K, et al. Genetic variants in ERAP1 and ERAP2 associated with immune-mediated diseases influence protein expression and the isoform profile. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Feb;70(2):255-65. doi: 10.1002/art.40369. Epub 2017 Dec 29.
54. Baum R, Gravallese EM. Bone as a target organ in rheumatic disease: impact on osteoclasts and osteoblasts. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Aug;51(1):1-15. doi: 10.1007/s12016-015-8515-6.
55. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Apr;71(4):572-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200216. Epub 2011 Dec 20.
56. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1349-56. doi: 10.3899/jrheum.131199.
57. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):150-8. doi: 10.1002/art.27231.
58. Sakellariou GT, Iliopoulos A, Konsta M, et al. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters. *Joint Bone Spine.* 2017 May;84(3): 309-15. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.05.008. Epub 2016 Jun 28.
59. Haynes KR, Tseng HW, Kneissel M, et al. Treatment of a mouse model of ankylosing spondylitis with exogenous sclerostin has no effect on disease progression. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Nov 26;16:368. doi: 10.1186/s12891-015-0823-8.
60. Li X, Wang J, Zhan Z, et al. Inflammation intensity-dependent expression of osteoinductive Wnt proteins is critical for ectopic new bone formation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jul; 70(7):1056-70. doi: 10.1002/art.40468. Epub 2018 May 7.
61. Hammouda MB, Ford AE, Liu Y, Zhang JY. The JNK Signaling Pathway in Inflammatory Skin Disorders and Cancer. *Cells.* 2020 Apr 2; 9(4):857. doi: 10.3390/cells9040857.
62. Joo YB, Bang SY, Kim TH, et al. Bone morphogenetic protein 6 polymorphisms are associated with radiographic progression in ankylosing spondylitis. *PLoS One.* 2014 Aug 14; 9(8):e104966. doi: 10.1371/journal.pone.0104966. eCollection 2014.
63. Dumic-Cule I, Peric M, Kucko L, et al. Bone morphogenetic proteins in fracture repair. *Int Orthop.* 2018 Nov;42(11):2619-26. doi: 10.1007/s00264-018-4153-y. Epub 2018 Sep 15.
64. Yang J, Xu S, Chen M, et al. Serum sclerostin and bone morphogenetic protein-2 levels in patients with ankylosing spondylitis: a metaanalysis. *Calcif Tissue Int.* 2019 Jul; 105(1):37-50. doi: 10.1007/s00223-019-00542-z. Epub 2019 Mar 25.
65. Liao HT, Lin YF, Tsai CY, et al. Bone morphogenetic proteins and Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2018 Jan;47(1):56-61. doi: 10.1080/03009742.2017.1287305. Epub 2017 Mar 17.
66. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical parameters and radiographic spinal progression. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar; 67(3):678-85. doi: 10.1002/art.38968.
67. Hartl A, Sieper J, Syrbe U, et al. Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin are inversely associated with radiographic spinal progression in patients

with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial. *Arthritis Res Ther.* 2017 Jun 15;19(1):140. doi: 10.1186/s13075-017-1350-9.
68. Park JH, Lee SG, Jeon YK, et al. Relationship between serum adipokine levels and radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A preliminary 2-year longitudinal study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Aug;96(33):e7854. doi: 10.1097/MD.0000000000007854.
69. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465.
70. Maksymowych WP, Landewe R, Conner-Spady B, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;56(6):1846-53. doi: 10.1002/art.22589.
71. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec;73(12): 2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203824. Epub 2013 Aug 16.
72. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1746-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205506. Epub 2014 May 20.
73. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical parameters and radiographic spinal progression. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar; 67(3):678-85. doi: 10.1002/art.38968.
74. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995. Epub 2011 May 27.
75. Braun J, Baraliakos X, Hermann KGA, et al. Serum C-reactive protein levels demonstrate predictive value for radiographic and magnetic resonance imaging outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with Golimumab. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1704-12. doi: 10.3899/jrheum.160003. Epub 2016 Jul 15.
76. Rios Rodriguez V, Hermann KG, WeiI A, et al. Progression of the structural damage in the sacroiliac joints in patients with early axial spondyloarthritis during a long-term anti-TNF treatment: six-year results of the ESTHER trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019 May;71(5):722-8. doi: 10.1002/art.40786. Epub 2019 Mar 7.
77. Al-Mossawi MH, Chen L, Fang H, et al. Unique transcriptome signatures and GM-CSF expression in lymphocytes from patients with spondyloarthritis. *Nat Commun.* 2017 Nov 15; 8(1):1510. doi: 10.1038/s41467-017-01771-2.
78. Regan-Komito D, Swann JW, Demetriou P, et al. GM-CSF drives dysregulated hematopoietic stem cell activity and pathogenic extramedullary myelopoiesis in experimental spondyloarthritis. *Nat Commun.* 2020 Jan 9;11(1):155. doi: 10.1038/s41467-019-13853-4.
79. Maksymowych WP. Biomarkers for Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, Disease Activity, Prognosis, and Prediction of Response to Therapy. *Front Immunol.* 2019 Mar 7;10:305. doi: 10.3389/fimmu.2019.00305.
80. Delgado-Calle J, Sato AY and Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone.* 2017 Mar;96:29-37. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.007. Epub 2016 Oct 12.
81. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):437-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643. Epub 2013 Aug 6.
82. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov; 60(11):3257-62. doi: 10.1002/art.24888.
83. Jo S, Kang S, Han J, et al. Accelerated osteogenic differentiation of human bone derived cells in ankylosing spondylitis. *J Bone Miner Metab.* 2018 May;36(3):307-13. doi: 10.1007/s00774-017-0846-3. Epub 2017 Jun 6.
84. Clunie G, Horwood N. Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Oct 30;12:1759720X20969260. doi: 10.1177/1759720X20969260.
85. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999 May; 103(9):1345-52. doi: 10.1172/JCI5703.
86. Kim HJ, Seo SJ, Kim JY, et al. IL-17 promotes osteoblast differentiation, bone regeneration, and remodeling in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Apr 16;524(4):
1044-50. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.054. Epub 2020 Feb 14.
87. Liao C, Zhang C, Jin L, et al. IL-17 alters the mesenchymal stem cell niche towards osteogenesis in cooperation with osteocytes. *J Cell Physiol.* 2020 May;235(5):4466-80. doi: 10.1002/jcp.29323. Epub 2019 Oct 23.
88. Jo S, Wang SE, Lee YL, et al. IL-17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2018 Jun 7;20(1):115. doi: 10.1186/s13075-018-1582-3.
89. Van Tok MN, van Duivenvoorde LM, Kramer I, et al. Interleukin-17A inhibition diminishes inflammation and new bone formation in experimental spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Apr;71(4):612-625. doi: 10.1002/art.40770. Epub 2019 Feb 18.
90. Bridgewood C, Sharif K, Sherlock J, et al. Interleukin-23 pathway at the enthesis: the emerging story of enthesitis in spondyloarthropathy. *Immunol Rev.* 2020 Mar;294(1):27-47. doi: 10.1 111/imr.12840. Epub 2020 Jan 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
16.03.2021/23.04.2021/27.04.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной темы «Разработка методов диагностики и дистанционного мониторинга поражения осевого скелета при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите» рег. № АААА-А20-120041490010-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic № R&D AAAA-A20-120041490010-4 «Development of methods for diagnostics and remote monitoring of damage to the axial skeleton in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Эрдес Ш. https://orcid.org/0000-0003-3195-5187
Коротаева Т.В. https://orcid.org/0000-0003-0579-1131