

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-75-79

УДК 616.711-002.77-06

## АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ КИШЕЧНИКА

К.Ж. НУРГАЛИЕВ, <https://orcid.org/0000-0003-0820-3809>,Б.Г. ИСАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

НАО «Национальный медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан



Нурғалиев К.Ж.

За период с 2012 по 2016 годы среди населения Республики Казахстан (РК) был отмечен прирост анкилозирующего спондилоартрита (АС) на 48%. Несмотря на небольшую распространенность АС социальная значимость его велика, так как поражает молодой возраст, носит хронический характер, постепенно прогрессирует, обуславливает высокий уровень инвалидизации и снижение качества жизни больных. Около 70% пациентов АС через 10-15 лет теряют трудоспособность.

**Цель.** Предоставить литературный обзор по проблемам ранней диагностики внеаксиальных проявлений АС, значимости биомаркера - фекального кальпротектина в диагностике раннего АС.

**Материал и методы.** Для обзора литературы проводился поиск литературы в PubMed/MEDLINE, Web of Science с использованием следующих терминов по отдельности или в комбинации: «анкилозирующий спондилоартрит», «внеаксиальные проявления», «ранняя диагностика», «воспалительное заболевание кишечника», «кальпротектин», «анти-ФНО-α». Критерием поиска были ключевые исследования АС с 2000 года, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, когортные исследования.

**Вывод.** Определение биомаркера - фекального кальпротектина, для диагностики ранних внеаксиальных проявлений АС, для оценки эффективности анти-ФНО-α терапии является перспективной и нуждается в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, внеаксиальные проявления, диагностика, фекальный кальпротектин.

**Для цитирования:** Нурғалиев К.Ж., Исаева Б.Г. Анкилозирующий спондилоартрит, ранняя диагностика поражения кишечника // Медицина (Алматы). - 2019. - №5 (203). - С. 75-79

### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

#### АНКИЛОЗДАУШЫ СПОНДИЛОАРТРИТ, ІШЕК ЗАҚЫМДАЛУЫНЫҢ ЕРТЕ ДИАГНОСТИКАСЫ

К.Ж. НҰРҒАЛИЕВ, <https://orcid.org/0000-0003-0820-3809>,Б.Г. ИСАЕВА, <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>«Ұлттық медициналық университет» Акционерлік Қоғамы,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Анкилоздаушы спондилоартрит (АС) 2012 мен 2016 жылдар аралығында Қазақстан Республикасы тұрғындарының арасында 48% өсімі байқалынды. Аз таралымына қарамастан АСтің әлеуметтік маңыздылығы өте зор, себебі ол жастарды зақымдайды, созылмалы, үдемелі, мүгедектікке апарар деңгейі жоғары және де науқастардың өмір сүру сапасын төмендетеді. 70% шамасындағы науқастар 10-15 жылдан соң еңбекке жарамдылығынан айырылады.

**Мақсат.** Анкилоздаушы спондилоартриттің (АС) ерте, омыртқадан тыс көріністерінің мәселелері, фекальді кальпротектин биомаркерінің АС ерте диагностикасындағы маңыздылығы жөніндегі әдеби шолуды ұсыну.

**Материал және әдістері.** Әдеби шолуды жазу барысында әдебиетті іздеу жұмысы PubMed/MEDLINE, Web of Science - те төмендегідей терминдерді жеке өзін немесе комбинация түрінде қолданду арқылы іске асырылды: «анкилоздаушы спондилоартрит», «омыртқадан тыс көріністер», «ерте диагностика», «ішектің қабыну аурулары», «кальпротектин», «анти-ФНО-α». Іздеу критерийлеріне АСтің 2000 жылдан бергі ең маңызды зерттеулері, метаанализдер, рандомизирленген бақылаулы зерттеулер, когортты зерттеулер.

**Қорытынды.** Анти-TNF-α терапиясының тиімділігін бағалау үшін, АС-ның ерте омыртқадан тыс көріністерін диагностикалау үшін биомаркер - фекальді кальпротектинді анықтау болашақта мүмкіншілігі зор және әрі қарай зерттеуге мұқтаж.

**Негізгі сөздер:** анкилоздаушы спондилоартрит, омыртқадан тыс көріністер, диагностика, фекальді кальпротектин.

### SUMMARY

#### ANKYLOSING SPONDYLITIS, EARLY DIAGNOSIS OF INTESTINAL INJURY

KZh NURGALIYEV, <https://orcid.org/0000-0003-0820-3809>,BG ISSAYEVA, <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>

NAO "National Medical University", Almaty c., Republic of Kazakhstan

**Контакты:** Нурғалиев Канат Жанадилевич, PhD докторант, НАО «Национальный медицинский университет», г. Алматы, ул. Төле би, 94, индекс 050000.  
E-mail: Theradoc\_kan@mail.ru

**Contacts:** Kanat Zh Nurgaliyev, PhD doctoral candidate, National Medical University, Almaty c., st. Tole bi, 94, index 050000.  
E-mail: Theradoc\_kan@mail.ru

Поступила 14.05.2019

Ankylosing spondylitis (AS) among the population of the Republic of Kazakhstan (RK) for the period from 2012 to 2016, an increase of 48% was noted. Despite the low prevalence of AS, its social significance is high, as it affects a young age, is chronic, gradually progresses, causes a high level of disability and reduced quality of life of patients. About 70% of AS patients lose their ability to work after 10-15 years.

**Purpose.** Provide a literature review on the problems of early diagnosis of non-axial manifestations of AS, the importance of the biomarker - fecal calprotectin in the diagnosis of early AS.

**Material and methods.** For a literature review, a literature search was conducted in PubMed / MEDLINE, Web of science using the following terms individually or in combination: "ankylosing spondylitis", "extra-axial manifestations", "early diagnosis", "inflammatory bowel disease", "calprotectin", "anti-TNF- $\alpha$ ". The search criteria was key research of the AS since 2000, meta-analyses, randomized controlled studies, cohort studies.

**Conclusions.** The detection of the biomarker - fecal calprotectin, for the diagnosis of early extra-axial manifestations of AS, to assess the effectiveness of anti-TNF- $\alpha$  therapy, is promising and needs further study.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, extra-axial manifestations, diagnosis, fecal calprotectin.

**For reference:** Nurgaliyev KZh, Issayeva BG. Ankylosing spondylitis, early diagnosis of intestinal injury. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;5(203):75-79 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-203-5-75-79

**А**нкилозирующий спондилоартрит (АС) - хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Термин «спондилоартрит» (СПА) обозначает группу заболеваний, которые имеют общие клинические и генетические особенности. Эти особенности включают вовлечение осевого скелета (крестцово-подвздошных суставов и позвоночника), периферического артрита, энтезита, дактилита, переднего увеита, псориатического артрита, воспалительных заболеваний кишечника, и наличие антигена HLA-B27 [1, 2, 3].

Частота HLA-B27, лейкоцитарного антигена главного комплекса гистосовместимости человека в конкретной популяции, влияет на распространенность АС, которая нарастает от экватора (0%) к приарктическому региону (25-40%) Земли [1]. Согласно метаанализу, проведенному *Carmen Stolwijk, с соавт.* (2015) по изучению распространенности АС в мире, болезнь чаще встречалась в Европе, Северной Америке (0,25% и 0,20% соответственно) и Восточной Азии (0,79%), самой низкой была к югу от Сахары в Африке (0,02%) [4].

По данным заболеваемости и распространенности АС среди населения Республики Казахстан (РК) за период с 2012 по 2016 годы был отмечен прирост на 48%. Согласно официальной статистике Министерства здравоохранения РК зарегистрированных пациентов с АС в 2016 году было 4471 при ежегодным выявлении 1263 [5].

Несмотря на небольшую распространенность АС, социальная значимость его велика, так как поражает молодой возраст, носит хронический характер, постепенно прогрессирует, обуславливает высокий уровень инвалидизации и снижение качества жизни больных. Как правило, болезнь проявляется на третьей декаде жизни, средний возраст дебюта 24 года ( $\pm 7,6$  года). В 2,5 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин [6, 7, 8]. Около 70% пациентов АС через 10-15 лет теряют трудоспособность [7, 9].

В основе патогенеза при АС лежит дисбаланс провос-

палительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-17, ИЛ-23, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [10]. Фактор некроза опухоли-альфа является провоспалительной молекулой и ключевым сигнальным компонентом иммунной системы, который особенно сильно индуцируется после инфекции или повреждения ткани [11,12]. Этот плеiotропный цитокин, как известно, присутствует в более высоких концентрациях у пациентов с АС, ревматоидным артритом (РА) и псориатическим артритом (ПсА). Роль ФНО- $\alpha$  при этих заболеваниях доказана их успешным лечением анти-ФНО- $\alpha$  препаратами (голимумаб, адалимумаб, инфликсимаб и др.) [11-14]. Исследование *Lange U.* (2000) показало значительное повышение уровня ФНО- $\alpha$  в плазме у пациентов с АС, а также положительную корреляцию между уровнем ФНО- $\alpha$  в плазме и индексом активности заболевания (BASDAI) [11, 15]. Кроме того, косвенным доказательством роли ФНО- $\alpha$  в развитии АС являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Возникающее при ВЗК взаимодействие между антигенпрезентирующими клетками (АПК) и кишечной патогенной флорой неконтролируемого CD4+ клеточной активации приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-17. По результатам исследования на мышах и по клиническим наблюдениям патогенные микроорганизмы и их взаимодействие с АПК также играет решающую роль в инициации и изменении иммунного ответа, приводящего к воспалению суставов и энтезисов и увеличению кишечной проницаемости [16, 34].

В последние годы внимание к ранним внеаксиальным проявлениям АС возросло, что связано с такими серьезными проявлениями болезни, как острый передний увеит (ОПУ), псориаз и ВЗК, которые помогают предположить диагноз до возникновения рентгенологических симптомов, определяемых значительно позже. Наличие одного или нескольких внесуставных проявлений может повлиять на прогноз АС, общее самочувствие, качество жизни пациента, трудоспособность и на финансовые ресурсы здравоохранения [17-21]. В реальной клинической практике выставление диагноза АС обычно затягивается в среднем

на 7-8 лет, особенно среди пациентов с ранними проявлениями или неполной клинической картиной, когда еще отсутствуют аксиальные симптомы, рентгенологические признаки [18, 22, 23]. Модифицированные Нью-Йоркские критерии (1984) не адаптированы для диагностики ранних внеаксиальных проявлений, они основаны на комбинациях аксиальных, суставных клинических симптомов, рентгенологически выявленного сакроилиита (двусторонний, 2 степени или 3-4 степени при одностороннем поражении) [18, 24]. Обобщение литературы британскими учеными *Stolwijk C и соавт.* (2015) по распространенности внесуставных проявлений при АС показали, что у 12% пациентов выявлялся ОПУ, у 5% - псориаз, у 4% - ВЗК намного раньше верифицированного диагноза АС, причем через двадцать лет эти показатели возросли в два раза: до 25%, 10% и 7,5% соответственно [17].

Патогенетическая взаимосвязь между поражением кишечника и спондилоартритами хорошо известна. Артриты и артралгии, по данным разных авторов, отмечаются у 17-39% больных ВЗК [25, 35]. Фактором, определяющим связь между поражением кишечника и суставов, является генетический дефект, приводящий к проницаемости кишечной стенки, что подтверждается частым обнаружением у пациентов и его близких родственников HLA-B27, HLA-Dr10103, HLA-B35, HLA-B24 и HLA-B44 [25, 36]. Диагностика ВЗК базируется на проведении эндоскопического исследования, колоноскопии, капсульной эндоскопии, компьютерной томографии с контрастированием кишки и энтерографии. Однако диагностическая ценность любых инструментальных и лабораторных методов, направленных на выявление «специфического» поражения кишечника у больных спондилоартритами имеет ограничения из-за необходимости исключения лекарственной патологии желудочно-кишечного тракта [26, 37, 38]. В настоящее время, кроме общепринятых лабораторных исследований для подтверждения диагноза АС, а именно генетического маркера HLA-B27, маркеров активности болезни (СОЭ, СРБ), появилась необходимость определения биомаркеров ранних внеаксиальных проявлений болезни. На данный момент во всем научном мире обсуждается роль фекального (или/и сывороточного) кальпротектина [27]. Во многих литературных источниках имеются данные, подтверждающие потенциал кальпротектина как биомаркера при спондилоартрите [28]. Кальпротектин представляет собой связанный белок, синтезируемый в основном нейтрофилами, гиперпродукция которого позволяет достаточно точно отражать наличие кишечного воспаления. В случае воспаления кишечника кальпротектин выделяется в просвет кишечника, в фекалии, и фекальный кальпротектин является диагностическим биомаркером ВЗК [28, 29, 38].

В своих работах *Klingberg и соавт.* (2012) показали, что фекальный кальпротектин был повышен у 68% из 205 пациентов с АС, не был связан с желудочно-кишечными симптомами и хорошо коррелировал с активностью заболевания, уровнем СОЭ, СРБ. В то же время уровень кальпротектина в сыворотке оставался низким или нормальным у 98% обследованных. В этом исследовании фекальный

кальпротектин был выше у пациентов, получавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы протонной помпы и ниже у пациентов, получавших анти-ФНО- $\alpha$  или метотрексат [30]. В свою очередь *Oktayoglu P. и соавт.* (2014) показали более высокие уровни сывороточного кальпротектина у 31 пациента с АС по сравнению с 45 здоровыми в контрольной группе, но без корреляции с активностью заболевания (оцениваемой по BASDAI и ASDAS), рентгенографическим показателем или СРБ [31]. Повышение уровня сывороточного кальпротектина было выявлено *Turina и соавт.* (2014) у 37 пациентов со спондилоартритом, по сравнению с 20 здоровыми в контрольной группе. Они обнаружили значительное снижение сывороточного кальпротектина через 2 недели лечения препаратом анти-ФНО- $\alpha$  инфликсимабом (n=18), тогда как с плацебо изменений не было (n=19). Значительное снижение уровня кальпротектина в сыворотке также было продемонстрировано через 4 недели лечения этанерцептом в группе из 20 пациентов с периферическим спондилоартритом. При аксиальном спондилоартрите было обнаружено, что повышенный титр сывороточного кальпротектина может являться маркером прогрессирования рентгенологических симптомов в позвоночнике, поскольку базовые уровни были значительно выше у пациентов с ухудшением радиологических показателей (n=15), по сравнению с пациентами без ухудшения (n=61) [32, 39]. *Sypers и соавт.* (2016) оценивали связь сывороточного кальпротектина и результаты илеоколоноскопии в когорте из 125 пациентов со спондилоартритом, из них у 44 пациентов оценивали фекальный кальпротектин. В результате у 42% пациентов выявили микроскопическое воспаление кишечника, высокие уровни сывороточного и фекального кальпротектина. У 64% пациентов с высокими уровнями сывороточного кальпротектина и СРБ имелись признаки воспаления кишечника на илеоколоноскопии, тогда как у 25% пациентов с низким уровнем вышеуказанных биомаркеров не было признаков воспаления кишечника [33, 40].

Принимая во внимание результаты всех вышеуказанных исследований, суммируя ключевые аспекты оценки кальпротектина, мы можем предположить, что определение биомаркера - фекального кальпротектина, для диагностики ранних внеаксиальных проявлений АС, для оценки эффективности анти-ФНО- $\alpha$  терапии является перспективной и нуждается в дальнейшем изучении с возможным внедрением в клиническую практику врача-ревматолога.

#### **Прозрачность исследования**

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

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под редакцией Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - С. 58-86
- 2 Stolwijk C., van Tubergen A., Castillo-Ortiz J.D., et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis // *Ann Rheum Dis.* - 2015. - No 74. - P. 65-73
- 3 Siba P. Raychaudhuri, Atul Deodhar. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis // *Journal of Autoimmunity.* - 2014. - No 48-49. - P. 128-133
- 4 Carmen Stolwijk, Marloes van Onna, Annelies Boonen, and Astrid van Tubergen. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis // *Arthritis Care & Research.* - 2016 September. - Vol 68, No.9. - P. 1320-1331. DOI 10.1002/acr.22831. American College of Rheumatology
- 5 Исаева Б.Г., Сапарбаева М.М. и соавт. Динамика распространенности основных ревматических заболеваний в Республике Казахстан за 2012-2016 гг. // *Медицина (Алматы).* - 2018. - №3 (189). - С. 17-22
- 6 Maghraoui E.I., Abdellah. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications // *European Journal of Internal Medicine.* - Vol. 22, Issue 6. - P. 554 - 560
- 7 Kahn M.A. Ankylosing spondylitis: the facts. - Oxford medical publications, 2002
- 8 Feldtkeller E., Khan M.A., van der Heijde D., van der Linden S., Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis // *Rheumatol Int.* - 2003. - No 23. - P. 61-66
- 9 Дильманова Д.С., Исаева Б.Г. Мусабаева Д.Е. Динамика клинических показателей анкилозирующего спондилита на фоне лечения биосимиляром инфликсимаба - фламмегисом // *Медицина (Алматы).* - 2015. - №10 (160). - С. 35-38
- 10 Kalden J.R. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases // *Arthritis Res.* - 2002. - Vol. 4 (Suppl. 2). - P. 534-540
- 11 Morales-Lara M.J., Conesa-Zamora P., Garca-Simon M.S., et al. Association between the FCGR3A V158F polymorphism and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients // *Scandinavian Journal of Rheumatology.* - 2010. - Vol. 39, No. 6. - P. 518-520
- 12 José Francisco Zambrano-Zaragoza, Juan Manuel Agraz-Cibrian, et al. Ankylosing Spondylitis: From Cells to Genes // *International Journal of Inflammation Volume 2013, Article ID 501653, 16 pages* <http://dx.doi.org/10.1155/2013/501653>
- 13 Tak P.P. and Kalden J.R. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics // *Arthritis Research and Therapy.* - 2011. - Vol. 13, No. 1, article S5
- 14 Chou C.T., Huo A.P., Chang H.N., Tsai C.Y., Chen W.S. and Wang H.P. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives // *Archives of Medical Research.* - 2007. - Vol. 38, No. 2. - P. 190-195
- 15 Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis // *Eur J Med Res.* - 2000. - No 5. - P. 507-511
- 16 Rodríguez-Reyna T.S., Martínez-Reyes C., Yamamoto-Furusho J.K. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 15(44). - P. 5517-5524. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.5517>
- 17 Stolwijk C., et al. // *Ann Rheum Dis.* - 2015. - No 74. - P. 65-73. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203582
- 18 Rudwaleit M., van der Heijde D., Khan M.A., et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early // *Ann Rheum Dis.* - 2004. - No 63. - P. 535-543. doi: 10.1136/ard.2003.011247
- 19 De Groot V., Beckerman H., Lankhous J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: A critical review of available methods // *Journal of Clinical Epidemiology.* - 2003. - Vol. 56 (3). - P. 221-229
- 20 Brophy S., Pavy S., Lewis P., Taylor G., Bradbury L., Robertson

## REFERENCES

- 1 Nosonov EL. *Rossiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya.* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR Media; 2019. P. 58-86
- 2 Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:65-73
- 3 Siba P. Raychaudhuri, Atul Deodhar. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *Journal of Autoimmunity.* 2014;48-49:128e133.
- 4 Carmen Stolwijk, Marloes van Onna, Annelies Boonen, and Astrid van Tubergen. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care & Research.* 2016;68(9):1320-1331.DOI 10.1002/acr.22831. American College of Rheumatology.
- 5 Issaeva BG, Saparbaeva MM, et al. Dynamics of the prevalence of major rheumatic diseases in the Republic of Kazakhstan for 2012-2016. *Meditisina = Medicine (Almaty).* 2018;3(189):17-22 (In Russ.)
- 6 Maghraoui EI, Abdellah. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications *European Journal of Internal Medicine.* ;22(6):554-560
- 7 Kahn MA. Ankylosing spondylitis: the facts. Oxford medical publications, 2002
- 8 Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61-66
- 9 Dilmanova DS., Issaeva BG. et al. Dynamics of clinical indicators of ankylosing spondylitis during treatment with infliximab biosimilar - flammegis. *Meditisina=Medicine (Almaty).* 2015;10(160): 35-38 (In Russ.)
- 10 Kalden JR. Emerging role of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Res.* 2002;4(2):534-540
- 11 Morales-Lara MJ, Conesa-Zamora P, Garca-Simon MS, et al. Association between the FCGR3A V158F polymorphism and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2010;39(60):518-520
- 12 José Francisco Zambrano-Zaragoza, Juan Manuel Agraz-Cibrian, et al. Ankylosing Spondylitis: From Cells to Genes. *International Journal of Inflammation.* 2013;16 Article ID 501653, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/501653>
- 13 Tak PP and Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Research and Therapy.* 2011;13(1):S5
- 14 Chou CT, Huo AP, Chang HN., Tsai CY, Chen WS, and Wang H.P. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives. *Archives of Medical Research.* 2007;38(2):190-195
- 15 Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res.* 2000;5:507-511
- 16 Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(44):5517-5524 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/5517.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.5517>
- 17 Stolwijk C, et al. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:65-73. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203582
- 18 Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:535-543. doi: 10.1136/ard.2003.011247
- 19 De Groot V, Beckerman H, Lankhous J, Bouter LM. How to measure comorbidity: A critical review of available methods (2003) *Journal of Clinical Epidemiology.* 2003;56(3):221-229
- 20 Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, Lovell C, Calin A. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in

D, Lovell C., Calin A. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors // *The Journal of Rheumatology*. - Dec 2001. - Vol. 28 (12). - P. 2667-2673

21 Chorus A.M.J., Miedema H.S., Boonen A., et al. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2003. - No 62. - P. 1178-1184

22 Khan M.A. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases // *Clin Exp Rheumatol*. - 2002. - Vol. 20 (Suppl. 28). - S6-S10

23 Khan M.A. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment // *Ann Rheum Dis*. - 2002. - Vol. 61 (suppl III). - iii3-7

24 Feldtkeller E., Khan M., van der Heijde D., et al. // *Rheumatol Int*. - 2003. - No 23. - P. 61. <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0237-4>

25 Peluso R., DiMinno M., Iervolino S., et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment // *Clin Dev Immunol*. - 2013. - 631408. doi:10.1155/2013/631408.

26 Каратеев А.Е., Галушко Е.А. Поражение кишечника у больных спондилоартритами // *Научно-практическая ревматология*. - 2015. - Т. 53 (2). - С. 190-199

27 Reveille J.D. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis // *Clin Rheumatol*. - 2015. - Vol. 34 (6). - P. 1009-1018. doi:10.1007/s10067-015-2949-3

28 Jesús Sanz Sanz, Xavier Juanola Roura, Daniel Seoane-Mato, Miguel Montoro, Fernando Gomollón. Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology // *Reumatología Clínica (English Edition)*. - 2018. - Vol. 14, No 2. - P. 68-74

29 Walsham N.E., Sherwood R.A. Faecal calprotectin in inflammatory bowel disease // *Clin Exp Gastroenterol*. - 2016. - No 9. - P. 21-29

30 Klingberg E., Carlsten H., Hilme E., et al. Calprotectin in ankylosing spondylitis—frequently elevated in feces, but normal in serum // *Scand J Gastroenterol*. - 2012. - Vol. 47 (4). - P. 435-444

31 Oktayoglu P., Bozkurt M., Mete N., et al. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life // *J Investig Med*. - 2014. - Vol. 62 (6). - P. 880-884

32 Turina M.C., Yeremenko N., Paramarta J.E., et al. Calprotectin (S100A8/ 9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis // *Arthritis Res Ther*. - 2014. - Vol. 16 (4). - P. 413

33 Cypers H., Varkas G., Beeckman S., et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*. - 2016. - Vol. 75 (7). - P. 1357-1362

34 Salvarani C., Vlachonikolis I.G., van der Heijde D.M., Fornaciari G., Macchioni P., Beltrami M., Olivieri I., Di Gennaro F., Politi P., Stockbrügger R.W., Russel M.G. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients // *Scand J Gastroenterol*. - 2001. - No 36. - P. 1307-1313

35 van Praet L., Jacques P., van den Bosch F., and Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. - 2012. - Vol. 8, No. 5. - P. 288-295

36 Rothfuss K.S., Stange E.F., and Herrlinger K.R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases // *World Journal of Gastroenterology*. - 2006. - Vol. 12, No. 30. - P. 4819-4831

37 Vucelic B. Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures // *Dig Dis*. - 2009. - Vol. 27 (3). - P. 269-77. doi: 10.1159/000228560. Epub 2009 Sep 24

38 Matzkies F.G., Targan S.R., Berel D., Landers C.J., Reveille J.D., McGovern D.P., Weisman M.H. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study // *Arthritis Res Ther*. - 2012. - Vol. 14 (6). - R261. doi: 10.1186/ar4106.

39 Foell D., Wittkowski H., Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage // *Gut*. - 2009. - No 58. - P. 859-68

40 Van Rheeën P.F., Van de Vijver E., Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis // *BMJ*. - 2010. - No 341. - c3369

spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors // *The Journal of Rheumatology*. Dec 2001;28(12):2667-2673

21 Chorus AMJ, Miedema HS, Boonen A, et al. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62:1178-1184

22 Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases // *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(28):S6-S10

23 Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. // *Ann Rheum Dis*. 2002;61(III):iii3-7

24 Feldtkeller E, Khan M, van der Heijde D, et al. // *Rheumatol Int*. 2003;23:61. <https://doi.org/10.1007/s00296-002-0237-4>

25 Peluso R, DiMinno M, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. // *Clin Dev Immunol*. 2013;631408. doi:10.1155/2013/631408

26 Galushko EA. The intestinal damage in patients with spondyloarthritis. // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190-199 (In Russ.)

27 Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. // *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1009-1018. doi:10.1007/s10067-015-2949-3

28 Jesús Sanz Sanz, Xavier Juanola Roura, Daniel Seoane-Mato, Miguel Montoro, Fernando Gomollón. Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology. // *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2018;14(2):68-74

29 Walsham NE, Sherwood RA. Faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. // *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:21-29

30 Klingberg E, Carlsten H, Hilme E, et al. Calprotectin in ankylosing spondylitis—frequently elevated in feces, but normal in serum. // *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(4):435-444

31 Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, et al. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. // *J Investig Med*. 2014;62(6):880-884.

32 Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, et al. Calprotectin (S100A8/ 9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. // *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):413

33 Cypers H, Varkas G, Beeckman S, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. // *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1357-1362

34 Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, Olivieri I, Di Gennaro F, Politi P, Stockbrügger RW, Russel MG. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. // *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:1307-1313

35 van Praet L, Jacques P, van den Bosch F, and Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. // *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(5):288-295

36 Rothfuss KS, Stange EF and Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. // *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(30):4819-4831

37 Vucelic B. Inflammatory bowel diseases: controversies in the use of diagnostic procedures. // *Dig Dis*. 2009;27(3):269-77. doi: 10.1159/000228560. Epub 2009 Sep 24

38 Matzkies FG, Targan SR, Berel D, Landers CJ, Reveille JD, McGovern DP, Weisman MH. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. // *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R261. doi: 10.1186/ar4106.

39 Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. // *Gut*. 2009;58:859-68.

40 Van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. // *BMJ*. 2010;341:c3369.