

Иммуновоспалительная коморбидность: клинические и патогенетические аспекты сочетания воспалительных заболеваний кишечника и спондилоартритов

Бабаева А. Р.¹, Осадчук М. А.², Солоденкова К. С.², Калинина Е. В.¹, Видикер Р. В.¹

¹ ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131, Волгоград, Павших Борцов пл., 1, Россия

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Трубецкая ул., 8/2, Россия

Для цитирования: Бабаева А. Р., Осадчук М. А., Солоденкова К. С., Калинина Е. В., Видикер Р. В. Иммуновоспалительная коморбидность: клинические и патогенетические аспекты сочетания воспалительных заболеваний кишечника и спондилоартритов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 115–124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-115-124

Бабаева Аида Руфатовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии

Осадчук Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского

Солоденкова Карина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ИКМ им. Н. В. Склифосовского

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

Видикер Раиса Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

✉ Для переписки:

Бабаева Аида Руфатовна
arbabaeva@list.ru

Резюме

Проблема коморбидности приобретает все большее значение в современной медицине и здравоохранении. К числу коморбидной взаимоотноотягающей патологии можно отнести сочетание воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и спондилоартритов (СпА), генез которых тесно связан с иммунным воспалением. В реальной клинической практике нередко имеет место поздняя диагностика указанных коморбидных процессов, что отражается на качестве и эффективности лечения и ухудшает исходы заболеваний.

С целью привлечения внимания специалистов разного профиля к иммуновоспалительной коморбидности в статье представлены актуальные данные об ассоциации между ВЗК и СпА с анализом частоты поражения суставов и позвоночника при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК), а также частоты выявления поражений кишечника при различных фенотипах СпА. Показано, что суставные поражения при ВЗК и кишечные при СпА, как правило, возникают при тяжелых и среднетяжелых формах указанных заболеваний, протекающих с высокой либо умеренной активностью. HLA B27 генотип более характерен для лиц с манифестным СпА, в т.ч. развившемся на фоне ВЗК. Сочетание ВЗК и СпА обусловлено сходными нарушениями иммунорегуляции, функционального состояния клеток нативного и адаптивного иммунитета, дисбалансом цитокинов. Эти механизмы стали основанием для применения биологической и таргетной терапии при ВЗК и СпА, а также при их сочетании. Показано, что примерно у половины резистентных к стандартным препаратам пациентов может быть достигнута клиническая ремиссия на биологической терапии.

Таким образом, для объективизации тяжести иммуновоспалительного процесса и улучшения исходов целесообразно своевременно диагностировать наиболее вероятную коморбидную патологию и учитывать этот фактор для оптимизации лечения.

Ключевые слова: коморбидность, иммунное воспаление, язвенный колит, болезнь Крона, спондилоартрит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-115-124>

Immuno-mediated comorbidity: clinical and pathogenetic aspects of the inflammatory bowel diseases and spondyloarthritis association

A. R. Babaeva¹, M. A. Osadchuk², K. S. Solodenkova², E. V. Kalinina¹, R. V. Vidiker¹¹ Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russia² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

For citation: Babaeva A. R., Osadchuk M. A., Solodenkova K. S., Kalinina E. V., Vidiker R. V. Immuno-mediated comorbidity: clinical and pathogenetic aspects of the inflammatory bowel diseases and spondyloarthritis association. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 115–124. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-115-124

✉ *Corresponding author:***Aida R. Babaeva**
arbabaeva@list.ru**Aida R. Babaeva**, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Faculty Therapy; ORCID: 0000-0002-7588-8089,
Scopus Author ID: 7005848648, Researcher ID: B-2656-2017**Mikhail A. Osadchuk**, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Outpatient Therapy; ORCID: 0000-0003-0485-6802,
Scopus Author ID: 6701741609, Researcher ID: B-9896-2018**Karina S. Solodenkova**, MD, Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy; ORCID: 0000-0003-3131-5737,
Scopus Author ID: 35338131300, Researcher ID: ABA-6147-2020**Elena V. Kalinina**, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy; ORCID: 0000-0002-1762-6056**Raisa V. Vidiker**, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy; ORCID: 0000-0002-6150-2093,
Scopus Author ID: 5720-3727

Summary

Background. The problem of comorbidity is becoming increasingly important in modern medicine and healthcare. A combination of inflammatory bowel diseases (IBD) and spondyloarthritis (SpA), the genesis of which is closely related to immune inflammation, can be attributed to the number of comorbid mutually aggravating pathology. In real clinical practice, there is often a late diagnosis of these comorbid processes, which affects the quality and effectiveness of treatment and worsens the outcomes of diseases.

Aim. In order to attract the attention of specialists of various profiles to immuno-inflammatory comorbidity, the article presents current data on the association between IBD and SpA with an analysis of the frequency of joint and spine lesions in ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), as well as the frequency of detection of intestinal lesions in various SpA phenotypes.

Basic provisions. It has been shown that joint lesions in IBD and intestinal lesions in SpA, as a rule, occur in severe and moderate forms of these diseases, occurring with high or moderate activity. The HLA B27 genotype is more typical for individuals with manifest SpA, including developed against the background of IBD. The combination of IBD and SpA is caused by similar disorders of immunoregulation, the functional state of cells of native and adaptive immunity, and an imbalance of cytokines. These mechanisms have become the basis for the use of biological and targeted therapy in IBD and SpA, as well as in their combination. It has been shown that approximately half of patients resistant to standard drugs can achieve clinical remission on biological therapy.

Conclusions. Thus, in order to objectify the severity of the immuno-inflammatory process and improve outcomes, it is advisable to diagnose the most likely comorbid pathology in a timely manner and take this factor into account to optimize treatment.

Keywords: comorbidity, immune-mediated inflammation, ulcerative colitis, Crohn's disease, spondyloarthritis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Иммуновоспалительные процессы лежат в основе широкого спектра заболеваний внутренних органов, эндокринной системы, органов кроветворения, нервной системы, опорно-двигательного аппарата.

Иммунное воспаление, характеризующееся иммунопатологическими реакциями, с гиперпродукцией медиаторов воспаления, является ведущим механизмом патогенеза при данных заболеваниях,

относящихся к разным медицинским специальностям. Вместе с тем в клинической практике достаточно часто наблюдаются сочетания поражений различных органов и систем, особенно при аутоиммунных процессах. Даже при заболеваниях с недоказанной аутоиммунной природой такая коморбидность не является редкостью. Особый интерес представляет сочетание воспалительных поражений кишечника и позвоночника, в связи с медицинской и социальной значимостью указанной патологии. Следует отметить, что в последние десятилетия наблюдается четкая тенденция к повышению заболеваемости как язвенным колитом и болезнью Крона, так и спондилоартритами, с типичным для этих нозологий дебютом в молодом возрасте [1, 2, 3]. И воспалительные заболевания кишечника, и спондилоартриты приводят к тяжелым структурным и функциональным нарушениям, которые определяют прогноз и неблагоприятные исходы, снижают качество и продолжительность жизни пациентов [3, 4, 5]. Тесная связь между указанными заболеваниями подтверждается тем фактом, что среди различных форм спондилоартритов выделяется отдельный вариант, обусловленный воспалительными заболеваниями кишечника [5].

Как известно, общий термин «воспалительные заболевания кишечника» обозначает хронические персистирующие либо рецидивирующие воспалительные поражения кишечника и объединяет такие заболевания, как язвенный колит и болезнь Крона. Язвенный колит (ЯК) характеризуется диффузным неспецифическим воспалением, которое непрерывно поражает слизистую толстой кишки, начиная с ректальной зоны, и приводит к эрозиям и язвам [2, 3]. Болезнь Крона (БК), в отличие от ЯК, характеризуется несмежным распределением гранулематозного воспаления с вовлечением всех слоев кишечной стенки и образованием стриктур и фистул [2, 4].

Спондилоартриты (СпА) представляют собой иммуновоспалительные ревматические заболевания, характеризующиеся преимущественным поражением позвоночника, суставов конечностей и периартикулярных структур. Обширная группа СпА объединяет такие заболевания, как анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), периферический СпА, нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (нр-аксСпА), недифференцированный СпА, артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), реактивный артрит, ювенильный идиопатический артрит и даже передний увеит, при котором имеет место только поражение глаз при наличии воспалительной боли в спине [5, 6, 7].

Следует подчеркнуть, что разные фенотипы СпА, как самостоятельные нозологические единицы, имеют универсальные костно-мышечные проявления. Прежде всего, это основной признак СпА – хроническая воспалительная боль в спине. Наряду с этим имеет место сакроилеит, олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, энтезит, дактилит. Частым клиническим компонентом являются внескелетные проявления в виде поражения кожи: рецидивирующая сыпь, псориаз; поражения глаз: увеит, эписклерит, конъюнктивит; поражения кишечника: колит [5, 10].

Общие иммунологические и воспалительные характеристики СпА обуславливают перекрестные клинические синдромы. Типичным иммунологическим феноменом СпА является отсутствие ревматоидного фактора (РФ), представляющего собой антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулина G и обнаруживаемого в крови при ревматоидном артрите и ряде других ревматических заболеваний. Доказанный генетический маркер СпА – это тканевой антиген HLA B27, который выявляется у большей части пациентов, а при АС частота его обнаружения достигает 90% [11].

Клинические аспекты ассоциации ВЗК и СпА

Ассоциация между АС и ВЗК, впервые отмеченная в зарубежных работах середины прошлого века, активно изучается и в настоящее время. При этом частота обнаружения ВЗК у пациентов с АС в более ранних публикациях разных авторов существенно различалась: от 17–18% по данным британских исследователей до 3,8% по данным группы авторов из Нидерландов [12]. Что касается более поздних публикаций, включающих обзорные статьи, то в них приведена частота ВЗК при АС от 6% до 14% [13]. Вместе с тем, по данным масштабного популяционного исследования, выполненного в Тайване, в когорте из 3003 пациентов с АС в период с 2005 по 2012 год ВЗК были зарегистрированы лишь у 18 человек, что составило 1,41% [14]. Следует подчеркнуть, что указанные различия вполне объяснимы, т.к. в анализируемых работах были применены различные подходы к учету заболеваемости и распространенности ВЗК в популяциях пациентов с АС. Так, при проведении скрининга пациентов с АС на ВЗК и в результате последующего мониторинга в течение 5-летнего периода,

было показано, что клинически манифестная БК развилась у 1,5%, а лимфоцитарный колит у 0,5% пациентов. При этом субклиническая БК по данным эндоскопии имела место в 3% случаев, а субклинический хронический колит у 2% пациентов с АС [15].

При оценке взаимосвязи ПсА и ВЗК было показано, что верифицированный на основании клинических, лабораторных и эндоскопических данных диагноз ВЗК был установлен у 3,3% пациентов с ПсА, при этом преобладающей формой оказалась БК, затем по частоте следовал недифференцированный колит и самой редкой формой оказался ЯК [16]. Приведенные результаты согласуются с британским исследованием R. Charlton et al., в котором была проведена сравнительная оценка риска развития ВЗК и увеита в выборке из 6783 пациентов с ПсА. Авторами установлено, что при ПсА достоверно возрастает риск возникновения БК и увеита, тогда как в отношении ЯК отличия по сравнению с общей популяцией и группой пациентов с псориазом оказались недостоверными [17].

Что касается тяжести СпА, в т.ч. ПсА, то по данным разных исследований, у пациентов с ВЗК ревматические процессы протекают тяжелее, при этом связи между манифестацией ВЗК и применением биологической терапии установлено не было. В мультицентровом исследовании I. Gonzalez-Mazon et al., что у пациентов с аксиальным СпА развитие ВЗК наблюдалось в 6,4% случаев и было ассоциировано с более частой манифестацией псориаза. При этом в группе пациентов с акСпА и наличием ВЗК антиген HLA B27 определялся реже, чем в группе акСпА без кишечных поражений: 46% против 72%. В этой же работе показано, что пациенты с сочетанием акСпА и ВЗК чаще получали стандартные иммунодепрессанты и биологические агенты [18].

Рассматривая проблему иммуновоспалительной коморбидности, необходимо остановиться и на другом аспекте: развитии поражений суставов и позвоночника на фоне ВЗК. В одной из классических работ, посвященных этому вопросу, было показано, что в когорте из 109 пациентов с ВЗК (58 с ЯК и 51 с БК) периферический артрит имел место у 14 пациентов (12,8%), рентгенологический сакроилеит был диагностирован у 11 человек (10,1%), а достоверный диагноз АС был установлен у 4 пациентов (3,7%). Частота обнаружения антигена HLA B27 у пациентов с ВЗК составила 18,9% в группе ЯК и 3,9% в группе БК [19]. Что касается клинических проявлений суставной патологии, то периферический артрит характеризовался моно- и асимметричным олигоартритом с поражением суставов нижних конечностей. Манифестация артрита, как правило, совпадала с активностью основного заболевания. При поражении аксиального скелета и сакроилеите чаще выявлялся HLA B27, так, половина пациентов с АС были HLA B27-позитивными. При этом следует отметить, что у пациентов с рентгенологически доказанным сакроилеитом не всегда была характерная симптоматика [20].

Костно-мышечные проявления у 234 пациентов с ВЗК были проанализированы в исследовании V. Fernandes et al. Среди пациентов с ВЗК было 172 человека с ЯК и 62 человека с БК, получавших стандартную терапию иммунодепрессантами (азатиоприн 39,7%, месалазин 26,5%, инфликсимаб – 28,2%) и глюкокортикоидами (45,3%). Предшествующий псориаз имел место у 6,8%, передний увеит у 2,1% пациентов с ВЗК. Несмотря на достаточно активную терапию у значительной части пациентов были выявлены периферические (в 32,5% случаев) либо аксиальные симптомы (в 41,9% случаев), характерные для СпА. При этом 11,1% пациентов имели рентгенологически подтвержденный сакроилеит, а у 9,3% сакроилеит был диагностирован при КТ либо МРТ. Достоверному диагнозу аксиального СпА соответствовало 18,8% пациентов, периферическому СпА – 2,1% пациентов, таким образом, ассоциация ВЗК и СпА была выявлена в 20,9%. Полученные авторами результаты говорят о высоком уровне иммуновоспалительной коморбидности при ВЗК [21].

Важность своевременной и адекватной оценки костно-мышечных симптомов при ВЗК отмечена в целом ряде исследований, выполненных

в последние годы. По данным мета-анализа, проведенного M. Kaggeman, частота возникновения СпА при ВЗК в среднем составляет 13%, однако с учетом отсутствия типичных рентгенологических признаков поражения суставов и позвоночника на ранних стадиях СпА, диагностика этого заболевания оказывается поздней [22]. Ввиду того, что типичным проявлением аксиального СпА является воспалительная боль в спине либо боль в области крестцово-подвздошных сочленений, специалисты из разных стран считают необходимым учитывать эти симптомы у пациентов с ВЗК, а для объективизации сакроилеита применять МРТ на ранних стадиях [23].

Масштабный систематизированный обзор британских авторов свидетельствует о том, что сакроилеит по данным клинического и инструментального исследования, включающего КТ, МРТ и магниторезонансную энтерографию, может быть обнаружен в среднем у 17,4% пациентов с ЯК и 18,6% пациентов с БК. На основании проведенного анализа баз данных PubMed, Embase, Cochrane database 1990 по 2018 год авторы пришли к заключению, что акСпА является достаточно частым ревматическим процессом, развивающимся на фоне БК и ЯК. Вместе с тем в реальной клинической практике типична гиподиагностика поражения аксиального скелета при ВЗК ввиду недооценки значимости клинических симптомов и отсутствия инструментального подтверждения сакроилеита. В связи с этим рекомендуется шире применять МРТ илеосакральных сочленений и позвоночника для своевременной диагностики акСпА у пациентов с ВЗК [24].

Ассоциация ВЗК и СпА характеризуется более тяжелым течением обоих иммуновоспалительных процессов: в целом ряде работ было показано, что индексы, применяемые для оценки активности, ВЗК и СпА были выше в тех группах, где имело место сочетание указанных заболеваний по сравнению с группами без данной коморбидности [15, 17, 23]. Кроме того, при сочетании ВЗК и АС частота выявления HLA B27 существенно выше, чем при изолированных формах ВЗК. Так, в группе БК+АС позитивными по антигену HLA B27 оказались 52,6% пациентов против 3,9% в группе БК без АС; в группе ЯК+АС таких пациентов было 66,7% против 19% в группе ЯК без АС [20].

Что касается последовательности развития каждого из рассматриваемых процессов, то согласно данным V. Dekker-Saeys et al. в 34% случаев симптомы АС предшествовали симптомам ВЗК, у 40% пациентов они возникли одновременно и у 26% пациентов первыми были признаки ВЗК [20]. Следует отметить, что в данной работе учитывали субъективные проявления рассматриваемых заболеваний. В то же время отсутствие симптомов не исключает развитие субклинического иммунопатологического процесса, который может быть диагностирован на основании лабораторных и инструментальных исследований. В связи с этим истинную последовательность дебюта каждого компонента коморбидной патологии не всегда представляется возможным. Обращает на себя внимание тот факт, что в большинстве

анализируемых публикаций частота обнаружения СпА при ВЗК превышает частоту регистрации ВЗК у лиц с АС и другими формами СпА [13, 25]. Вместе с тем имеются доказательства того, что

у половины пациентов, имеющих СпА, обнаружены микроскопические признаки кишечного воспаления, в последующем 7% из этой категории лиц развивают ВЗК [26].

Патогенетические аспекты ассоциации ВЗК и СпА

В последние годы активно обсуждаются этиопатогенетические аспекты иммуновоспалительной коморбидности. Как известно, в развитии различных иммуноопосредованных заболеваний играют роль общие факторы риска, в т.ч. генетические. Сходство иммунопатологических механизмов определяет и достаточно частый феномен перекрестных синдромов [27].

ВЗК, как и целый ряд других иммуновоспалительных процессов, рассматриваются как мультифакториальные заболевания в развитии которых играют роль различные факторы риска: генетические, микробные, средовые. Сочетанное воздействие факторов риска приводит к устойчивой активации иммунной системы. Как известно, в норме слизистая кишки находится в состоянии «контролируемого воспаления», регулируемого иммунокомпетентными клетками, преимущественно Т-лимфоцитами (Th1, Th2, Th3, Th9, Th17, Treg). ВЗК возникают вследствие нарушения иммунологического баланса, прежде всего ассоциированного с механизмами приобретенного иммунитета, определяющего реакцию макроорганизма на собственные тканевые антигены. Однако с учетом роли кишечной флоры в генезе ВЗК большое значение имеют и нарушения врожденного иммунитета, поскольку именно это звено обеспечивает эффективную противoinфекционную защиту и элиминацию патогена. Баланс врожденного и приобретенного иммунитета приобретает особое значение в поддержании гомеостаза микроэкосистемы [28, 29].

Как известно, нарушения врожденного иммунитета, прежде всего, связаны с альтерацией фагоцитоза, реализуемого макрофагами и стволовыми клетками. Фагоцитоз как сложный биологический процесс обеспечивает не только захват и деградацию патогена с последующей его элиминацией, но и активацию Т-лимфоцитов, регулирующих клеточный и гуморальный иммунный ответ. Нарушения фагоцитоза могут быть обусловлены генетическими дефектами. В настоящее время установлено, что мутация гена ATG16L1, относящегося к семейству генов, регулирующих фагоцитоз, ассоциирована с БК. Другой возможный механизм поломки – это структурные и/или функциональные нарушения со стороны специфических рецепторов антиген-представляющей клетки (макрофага, дендритной клетки), ответственных за распознавание патогена. К таким рецепторам относятся толл-подобные рецепторы (toll-like receptors – TLR) и нуклеотид-связывающий олигомеризующий домен (nucleotide-binding oligomerization domains – NOD). В связи с этим мутация генов, кодирующих данные структуры, может привести к серьезным нарушениям противoinфекционной защиты. При ВЗК, главным образом, при БК, обнаружена мутация гена, кодирующего белок NOD2 – внутриклеточный

сенсор, который действует как мощный активатор и регулятор воспаления. Дефицит NOD2 ведет к дисбалансу процессов патоген-индуцированного воспаления в слизистой кишки с последующим развитием хронического иммуновоспалительного процесса [28, 30].

Безусловно, сложный иммунопатогенез ВЗК не сводится только к нарушениям процессов фагоцитоза и связанного с ним воспаления. Важную роль играет и цитокиновый дисбаланс, проводящий к гиперэкспрессии провоспалительных агентов, поддерживающих хроническое воспаление [31, 32]. При ВЗК имеет место активация Т-лимфоцитарного звена, прежде всего Th1 и Th2, причем традиционного БК ассоциировали с гиперактивацией Th1, а ЯК – с Th2 [29]. В настоящее время эта парадигма пересмотрена, ввиду многообразия биологических эффектов цитокинов (ФНО α , ТФР β , ИФН γ), вырабатываемых этим клетками. Особый интерес представляет роль ИЛ-17, продуцируемого Th17, в реализации локального воспаления в слизистой кишки [26]. Наряду с этим цитокином при ВЗК имеет место гиперэкспрессия ИЛ22 и ИЛ23, также участвующих в повреждении кишечного эпителия. Было установлено, что ИЛ23 активирует систему STAT (signaling transducer and activator of transcription) Т-клеток памяти, которая обеспечивает передачу провоспалительного сигнала от рецептора к ядру клетки, а также стимулирует продукцию ИФН γ . В свою очередь, ИФН γ является мощным стимулятором синтеза провоспалительных агентов макрофагальной природы, в т.ч. ФНО α . Следует отметить, что цитокины, вырабатываемые Th1 и Th2, также стимулируют антиген-представляющие клетки к секреции широкого спектра провоспалительных цитокинов: ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ12, ИЛ18 (Th1) и ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9 (Th2) [13, 28].

Цитокиновый дисбаланс вследствие нарушенной иммунорегуляции имеет место и при различных клинических вариантах Сп А. В инициации и поддержании иммунного ответа принципиальную регуляторную роль играют CD4+ Т-хелперы (Th), причем, различные субпопуляции Т-хелперов отвечают за определенные механизмы иммунопатологических реакций [5, 29]. Активированные Th1-клетки синтезируют ИФН- γ и преимущественно опосредуют клеточные иммунные реакции. Th2-клетки секретируют ИЛ4 и ИЛ13 и в большей степени влияют на реализацию гуморального иммунного ответа. Особый интерес представляет субпопуляция Th17, которая вырабатывает широкий спектр цитокинов: ИЛ-17А, ИЛ-17Е, ИЛ21, ИЛ-22. Установлено, что активация этой субпопуляции играет важную роль в патогенезе иммуновоспалительного процесса, прежде всего, при СпА [29, 30]. Секретируемый субпопуляцией Th17 цитокин ИЛ17А рассматривается как ключевой медиатор

иммунного воспаления при СпА [31, 32]. Было показано, что этот цитокин усиливает экспрессию других медиаторов воспаления и хемокинов, стимулирует синтез матриксных металлопротеаз, а также дифференцировку остеокластов за счет активации синтеза RANKL или экспрессии RANK на предшественниках остеокластов. Указанный механизм объясняет влияние ИЛ-17А на процессы суставной деструкции при ревматических заболеваниях, прежде всего, при ПсА [33, 34]. Наряду с этим ИЛ-17А является доказанным стимулятором остеопролиферации и остеогенеза при СпА усиливая дифференцировку остеобластов из стволовых мезенхимальных клеток с последующей активацией дифференцированных остеобластов под влиянием системы JAK2/STAT3 [35].

Для всех форм СпА характерна гиперактивация цитокиновой оси ИЛ-23/17, хотя различные фенотипы СпА демонстрируют неодинаковый ответ на ингибирование данных цитокинов [32, 36]. Установлено, что гиперэкспрессия ИЛ-17А ассоциирована с манифестацией кожных, суставных и системных проявлений, в т.ч. ВЗК, при СпА. При этом увеличение концентрации циркулирующего ИЛ-17А коррелирует с активностью и тяжестью патологического процесса, а хороший ответ на лечение, в т.ч. с применением ингибиторов ФНО- α , сочетается со снижением этого цитокина в крови. Напротив, у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО- α , обнаружено увеличение циркулирующих Th17-клеток и уровня ИЛ-17А. Следует подчеркнуть, что единственным доказанным предиктором резистентности к ингибиторам ФНО α является высокий базальный уровень ИЛ-17. Вместе с тем, несмотря на гиперэкспрессию ИЛ-17 в пораженных тканях при ВЗК и увеите, применение ингибиторов ИЛ-17 не всегда приводит к существенному улучшению при указанных клинических проявлениях СпА [37]. Более того, появились сообщения, что ингибирование ИЛ17 негативно отражается на функциональном состоянии эпителиального барьера кишечника, а, следовательно, может привести к развитию ВЗК [34].

Биологическая и таргетная терапия ВЗК и СпА

Иммунопатологические механизмы развития ВЗК и СпА представляют серьезный научно-практический интерес и в связи с актуальным поиском новых подходов к патогенетической терапии этих заболеваний. Доказанная роль провоспалительных цитокинов, прежде всего, ФНО- α , стала основанием для применения ингибиторов этого цитокина в лечении ВЗК и СпА [3, 4, 44].

Первым препаратом антицитокинового действия, который существенно изменил парадигму лечебной стратегии иммуновоспалительных процессов в гастроэнтерологии и ревматологии, стал инфликсимаб, первоначально предложенный для лечения ревматоидного артрита, а затем одобренный как эффективный биологический агент для терапии широкого спектра ревматических заболеваний и ВЗК. Инфликсимаб представляет собой гуманизированное химерное монокло-

В связи с этим аспекты безопасности ингибирования ИЛ17 при СпА в плане возможного развития ВЗК активно обсуждались в последние годы. Группой исследователей из разных стран Европы, США и Канады был проведен анализ результатов более 20-ти клинических исследований, в которых применялся ингибитор ИЛ17 секукинумаб для лечения псориаза, ПсА и АС. Согласно полученным данным, лечение секукинумабом не привело к увеличению частоты регистрации новых случаев ЯК либо БК в когорте из 7355 пациентов [26].

С клинических позиций оценка цитокинового статуса у пациентов с ВЗК, в т.ч. при наличии суставных поражений, представляет практический интерес. С одной стороны, обнаружение типичных для ВЗК и СпА маркеров может быть полезным для объективизации диагноза. С другой стороны, уровень провоспалительных цитокинов ассоциирован с активностью заболевания и может рассматриваться как предиктор быстрого прогрессирования процесса [38, 39]. Наряду с цитокинами в качестве иммунологических маркеров наличия и тяжести ВЗК предлагаются факторы роста (G-CSF, GM-CSF), хемокины (MCP-1, MIP1 β), факторы адгезии (MadCAM1), ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ASCA – антитела к *Saccharomyces cerevisiae*. Обнаружение ANCA и ASCA рассматривается как предиктор системных внекишечных проявлений ВЗК [38, 40].

Биомаркерами активного воспаления и тканевых повреждений, как известно, являются матриксные металлопротеазы, лактоферрин, кальгранулин С, кальпротектин. Указанные белки определяются в биологических средах в повышенной концентрации, отражая тяжесть заболевания. Что касается фекального кальпротектина, то он выступает как предиктор рецидива ВЗК, а у лиц со СпА как предиктор развития поражения кишечника [41, 42]. Вероятность возникновения суставных поражений при ВЗК отражает такой маркер как хрящевой гликопротеин 39: повышение его уровня наблюдалось у пациентов с клинически манифестным артритом [43].

нальное антитела против ФНО α . Применение инфликсимаба позволило значительно повысить эффективность лечения ВЗК: по усредненным данным ремиссия может быть достигнута у 45–70% пациентов с тяжелым течением ЯК и БК [2, 8, 9]. Еще одним ингибитором ФНО α , широко используемым в клинической практике, является адалимумаб – полностью гуманизированное моноклональное антитело к ФНО α . Следует отметить, что адалимумаб, как препарат для подкожных инъекций, имеет преимущество в плане возможности применения в амбулаторной практике. Неслучайно из всего арсенала ингибиторов ФНО α адалимумаб оказался самым популярным за рубежом [10, 39]. Позже арсенал антицитокиновых агентов пополнился такими ингибиторами ФНО α , как цертолизумаб-пэгол (пэгелированная форма полностью гуманизированных антител к ФНО α)

и голимумаб (человеческое IgG1 антитело к ФНО α). Оба указанных препарата продемонстрировали свою эффективность и достаточную хорошую переносимость. Более того, цертолизумаба-пэгол разрешен к применению у беременных ввиду низкой проницаемости этого препарата через плацентарный барьер [39].

К антагонистам ФНО α относится и этанерцепт, который представляет собой не моноклональное антитело, а растворимый рецептор ФНО α , блокирующий активность этого цитокина. Полученный с помощью генно-инженерных технологий, этот препарат обладает меньшей иммуногенностью, чем моноклональные антитела. Этанерцепт широко применяется для лечения ревматических процессов, в т.ч. у детей, однако он не продемонстрировал эффективности при ВЗК [2].

В связи с тем, что патогенез ВЗК связан с гиперэкспрессией таких цитокинов как ИЛ12/23, арсенал антицитокиновых агентов пополнился моноклональным антителом к субъединице p40, общей для ИЛ12 и ИЛ23. Ингибитор ИЛ12/23 устекинумаб, первоначально одобренный для лечения псориаза и ПсА, в настоящее время разрешен для лечения ВЗК [45]. Наряду с ингибиторами ФНО α он включен в действующие международные рекомендации по лечению ЯК и БК. Устекинумаб рассматривается как альтернатива ингибиторам ФНО α при плохой переносимости или вторичной неэффективности препаратов из этой группы [2, 8, 9].

Развитие воспаления при ВЗК обусловлено миграцией иммунокомпетентных клеток в очаг поражения. Этот процесс регулируется различными медиаторами, прежде всего, молекулами адгезии – интегринами. Селективная блокада этих молекул рассматривается как новое и многообещающее направление в биологической терапии ВЗК. В настоящее время для лечения ВЗК применяются анти-интегриновые моноклональные антитела (анти- α 4): натализумаб, ведолизумаб. Указанные препараты блокируют миграцию Т-клеток в кишечник, они работают как селективный барьер для CD4+, CD45RO+ субпопуляций Т-лимфоцитов. Для лечения БК одобрены натализумаб и ведолизумаб, для лечения ЯК – ведолизумаб [2, 8, 9]. В результате клинических испытаний было установлено, что при ЯК ведолизумаб позволяет достигнуть ремиссии в 33–50% случаев [46, 47].

По мере получения новых научных данных о вкладе определенных молекул в патогенез ВЗК

и других иммуновоспалительных процессов разрабатываются новые биологические агенты, ингибирующие эти молекулы, т.е. количество терапевтических мишеней увеличивается с каждым годом. Так, рассматривается возможность блокирования молекул адгезии (ICAM-1), комплексного ингибирования интегринов α 4 β 7 и α E β 7, блокирования ко-стимуляции Т-лимфоцитов путем использования полученного с помощью биотехнологий белка цитотоксических Т-лимфоцитов CTLA-4 [28, 48]. Следует отметить, что некоторые из указанных препаратов уже проходят клинические испытания, а блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепт широкого применяется в ревматологической практике [39].

Еще одним новым и весьма перспективным направлением в фармакотерапии иммуновоспалительных процессов является применение так называемых таргетных препаратов, к которым относятся ингибиторы янус-киназ. Препараты из этой группы блокируют передачу сигнала от рецептора клетки к ее ядру путем ингибирования системы JAK-STAT, обеспечивающей активацию клетки и репликацию ядерного материала. Первым препаратом, зарегистрированным в РФ в 2013 году, был тофацитиниб, разрешенный для лечения ревматоидного артрита при неэффективности метотрексата. В настоящее время тофацитиниб одобрен для лечения псориаза, ПсА и ЯК и нашел свое применение в реальной клинической практике [49, 50]. В отличие от генно-инженерных биологических препаратов, тофацитиниб представляет собой малую молекулу и выпускается в таблетированной форме. В связи с этим безусловным преимуществом тофацитиниба является отсутствие иммуногенности, постинъекционных и анафилактических реакций, возможных при парентеральном введении биопрепаратов.

Тофацитиниб включен в международные клинические рекомендации по лечению ЯК и БК как альтернатива биологическим агентам у пациентов, резистентных к стандартной терапии [2, 8, 9]. При достаточно высокой эффективности отмечена хорошая переносимость тофацитиниба, возможность его комбинированного применения с традиционными препаратами для лечения ВЗК и ревматических заболеваний [49, 50, 51]. Ввиду того, что и при ВЗК, и при СпА может возникнуть необходимость в хирургическом лечении, преимуществом тофацитиниба является возможность его отмены всего за неделю до планируемой операции.

Заключение

Общность патогенетических механизмов ВЗК и ряда ревматических процессов, прежде всего, СпА, явилась той серьезной научной базой, которая легла в основу сходных терапевтических подходов. Сближают эти иммуновоспалительные заболевания и близкие по стратегии алгоритмы ведения пациентов. В обоих случаях цель лечения – достижение стойкой ремиссии и предупреждение рецидивов. Первая фаза лечения активного заболевания предполагает применение традиционных болезнью-модифицирующих

препаратов – стандартных иммунодепрессантов при необходимости в комбинации с глюкокортикоидами. При отсутствии ответа необходим переход к биологическим агентам либо препаратам таргетного действия. Тактика ведения зависит от активности иммуновоспалительного процесса, тяжести структурных повреждений, наличия системных проявлений, коморбидной патологии, риска развития неблагоприятных исходов, а также нежелательных явлений от применяемой фармакотерапии.

В заключение следует еще раз подчеркнуть большое клиническое значение сочетанной иммуновоспалительной патологии, влияющей на течение каждого из ассоциированных заболеваний, на вероятность развития осложнений, на эффективность и переносимость проводимой терапии. Своевременная и правильная диагностика таких

внекишечных проявлений, как СПА у пациентов с ВЗК, и выявление воспалительных поражений кишечника при СПА чрезвычайно важно для объективизации прогноза, выбора оптимальной тактики ведения, применения наиболее эффективных и безопасных фармакотерапевтических опций с позиции персонифицированной медицины.

Литература | References

- Bernstein C.N., Eliakim A., Fedail S., et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines inflammatory bowel disease: update August 2015. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016;50(1):803–818. doi: 10.1097/MCG.0000000000000660
- Nakase H., Uchino M., Shinzaki S., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *Gastroenterology*. 2021;56:489–526. doi: 10.1007/s00535-021-01784-1
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(1):48–65. (In Russ.) ID:24154150
Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015;25(1):48–65. ID:24154150
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganiyeva D.I., et al. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.) doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. doi 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
- Mazurov V.I., Gaydukova I.Z. The modern concept of spondyloarthritis. *Opinion leader*. 2019;9(27):18–29. (In Russ.) ID: 44120644
Мазуров В.И., Гайдукова И.З. Современная концепция спондилоартритов. *Opinion leader*. 2019;9(27):18–29. ID: 44120644
- Van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R., et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
- Smolen J.S., Schols M., Braun J., et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis to target: 2017 update of recommendations by international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(3):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734corr1
- Feuerstein J., Isaacs K., Schneider Y., et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:1450–1461. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.006^{10.1053/j.gastro.2020.01.006}
- Feuerstein J.D., Ho E.Y., Shmidt E., et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2496–2508. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.022
- Köhm M., Schmalzing M., Schwaneck E., et al. Characterization of patients with Inflammatory Bowel Disease in the ankylosing spondylitis cohort prior and during adalimumab treatment: data from a large German non-interventional study *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:883. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.5464
- Rudwaliet M., Landewé R., Akkoc N., et al. The assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70:25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645
- Meuwissen S.G.M., Dekker-Saeyns B.J., Agenant D., et al. Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. I. Prevalence of inflammatory bowel disease in patients suffering spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1978;37:30–32. doi: 10.1136/ard.37.1.30
- Fragoulis G.E., Liava C., Daoussis D., et al. Inflammatory Bowel Disease and spondyloarthropathies: from pathogenesis to treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 2019; 25(18): 2162–76 doi: 10.3748/wjg.v25.i18.2162
- Shih-Wei Lai, Yu-Hung Kuo, Kuan-Fu Liao. Incidence of Inflammatory Bowel Disease in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:144. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216362.
- Klingberg E., Strid H., Ståhl A., et al. A longitudinal study of gut inflammation and the development of Inflammatory Bowel Disease in Ankylosing Spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75:322. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.3589
- Sanchez-Bilbao L., Martinez-Lopez I., Palmou-Fontana N. et al. Inflammatory Bowel Disease in psoriatic arthritis. study of 306 patients from a single university center. Prevalence, clinical features and relationship to biologic therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020; 79: 1719. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4806
- Charlton R., Green A., Shaddick G., et al. Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Clinical and epidemiological research*. 2018;77(2):277–280. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212328
- González-Mazón I., Rueda-Gotor J., Ferraz-Amaro I., et al. Comparison of carotid subclinical atherosclerosis and structural damage in axial spondylitis with and without concomitant Inflammatory Bowel Disease. A multicenter study with 886 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:977–978. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.909
- Dekker-Saeyns B.J., Meuwissen S.G.M., Berg-Loonen M.V.D., et al. II. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1978;37:33–35. doi: 10.1136/ard.37.1.33

20. Dekker-Saeyns B.J., Meuwissen S.G.M., Berg-Loonen M.V.D., et al. III. Clinical characteristics and result of histocompatibility typing (HLA B27) in 50 patients with both ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1978;37:36–41. doi: 10.1136/ard.37.1.36
21. Fernandes B.M., Bernardes M., Gonçalves D.R., et al. Musculoskeletal manifestations in a cohort of 234 Inflammatory Bowel Disease patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:919–920. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.
22. Karreman V.C., Luime J.J., Hazes J.M.W., et al. The incidence and prevalence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systemic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11:5:631–642. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199
23. Okano T., Inui K., Koji Mandai K., Yamada Y., et al. Prevalence and severity of clinical and imaging axial spondyloarthritis in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:1827. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3587
24. Evans J., Sapsford M., Raine T., et al. Prevalence of undiagnosed axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease: systematic literature review and primary research study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:1822–1823. doi:10.1136/annrheumdis-2019-eular.5779
25. Farisoğulları B., Keskin O., Usta B., et al. The importance of musculoskeletal symptom questioning in Inflammatory Bowel Diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:1272–1273. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1232
26. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:473–479. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214273
27. Holm Nielsen S., Stahly A., Regner E.H., et al. Identification of patients affected with ankylosing spondylitis and Inflammatory Bowel Disease overlap using collagen biomarker. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:748. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1206
28. Bruno Rafael Ramos de Mattos, Maellin Pereira Gracindo Garcia, Julia Bier Nogueira, et al. Inflammatory Bowel Disease: an overview of immune mechanisms and biological treatments. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:493012. doi:10.1155/2015/493012
29. Silva F., Bruno L., Rodrigues B., Ayrizono M. et al. The immunological basis of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016; 2016:2097274. doi:10.1155/2016/2097274
30. Degasperis G.R. Mucosal Immunology in the Inflammatory Bowel Diseases. Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *IntechOpen*. 2019. doi:10.5772/intechopen.90037
31. Nasonov E.L. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin-17. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68–86. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
- Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68–86. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
32. Calvo I., Ibaranguoitia O., Montero D., et al. Frequency and characteristics of inflammatory bowel disease in spondyloarthritis with biological therapy. study of 270 patients from the same center. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:1238–1239. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.4427
33. Gravallese E.M., Schett G. Effects of the IL23-IL17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(11):631–640. doi: 10.1038/s41584-018-0091-8
34. Gonagle D.G., Innes I.B., Kirkham B.W., et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(9):1167–1178. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215356
35. Jo S., Wang S.E., Lee Y.L., et al. IL17A induces osteoblast differentiation by activating JAK2/STAT3 in ankylosing spondylitis. *Arthritis Research and Therapy*. 2018;20(1):115. doi: 10.1186/s13075-018-1582-3
36. Lee Y.H., Song G.G. Association between interleukin-23R polymorphism and ankylosing spondylitis susceptibility: an updated meta-analysis. *Z Rheumatologie*. 2019;78(3):272–280. doi: 10.1007/s00393-018-0472-z
37. van Tok M.N., van Duivenvoorde L.M., Kramer I., et al. Interleukin 17A inhibition diminishes inflammation and new bone formation in experimental spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(4):612–625. doi: 10.1002/art.40770
38. Kozlova I.V., Kudishina M.M., Pahomova A.L. Biomarkers of the inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(9):4–9. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9
- Козлова И. В., Кудишина М. М., Пахомова А. Л. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(9):4–9. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9
39. Dubinina T.V., Gaydukova I.Z., Sokolova V.D., et al. Effectiveness and safety of biologics for the treatment of ankylosing spondylitis: Systematic literature review and network meta-analysis of treatments approved in the Russian Federation. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):646–657. (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2020-646-657
- Дубинина Т. В., Гайдукова И. З., Соколова В. Д. и соавт. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов для лечения анкилозирующего спондилита: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):646–657. doi: 10.47360/1995-4484-2020-646-657
40. Konovich Ye. A., Shirokikh K. Ye., Shapina M. V., Khalif I. L. Colonic growth factors (G-CSF, GM-CSF) and chemokines (MCP-1, MIP-1 β) in severe ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26(5):74–81 doi:10.22416/1382-4376-2016-26-5-74-81
- Коневич Е. А., Широких К. Е., Шапина М. В., Халиф И. Л. Факторы роста (G-CSF, GM-CSF) и хемокины (MCP-1, MIP-1 β) при тяжелой форме язвенного колита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2016; 26(5):74–81 doi:10.22416/1382-4376-2016-26-5-74-81
41. Yardimci G.K., İçaçan O.C., Kabadayi G., et al. Can fecal calprotectin predict future development of Inflammatory Bowel Disease in axial spondyloarthritis patients? Treasure real-life data. *Annals of the Rheumatic Diseases*.

- 2020; 79:1146–1147. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.6238
42. Kulakova P., Lukina G., Alexandrova E., et al. The role of serum calprotectin in the diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80:772. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3584
43. Punzi L., Podswiadek M., D'Inca R., et al. Serum human cartilage glycoprotein 39 as a marker of arthritis associated with inflammatory bowel disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2003;62:1224–1226. doi: 10.1136/ard.2002.004408
44. Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):75–82. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-75-82
- Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В. Современная фармакотерапия псориазического артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):75–82. doi: 10.14412/1995-4484-2019-75-82
45. Nasonov E.L., Korotaeva T.V., Dubinina T.V., Lila A.M. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400–406. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
- Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Ли́ла А.М. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400–406. doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406
46. Dubash S., Marianayagam T., Al-Araimi T., et al. Emergence of severe spondyloarthropathy-related enthesal pathology following successful vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):963–968. doi: 10.1093/rheumatology/key267
47. Khalif I.L., Shapina M.V. Vedolizumab for inflammatory bowel diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26(6):92–100 (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-92-100
- Халиф И. Л., Шапина М.В. Применение ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2016; 26(6):92–100. doi: 10.22416/1382-4376-2016-6-92-100
48. Richard N., Hazel E.M, Nigil Haroon N., et al. Simultaneous inhibition of a4/b7 integrin and tumour necrosis factor-a in concomitant spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:86. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212819
49. Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62–79. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Ли́ла А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62–79. doi: 10.14412/1995-4484-2020-62-79
50. Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part II). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):214–224. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2020-214-224
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Ли́ла А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть II). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):214–224. doi: 10.14412/1995-4484-2020-214-224
51. Gubar E.E., Korsakova Yu.L., Loginova E. Yu., et al. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134–140 (In Russ.) doi: 10.47360/1995-4484-2021-134-140
- Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. и соавт. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориазическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):134–140. doi: 10.47360/1995-4484-2021-134-140