

Поздняя стадия аксиального спондилоартрита: отсроченная диагностика и выявление потенциальных предикторов прогрессирования заболевания

Е.С. Юшина, Е.В. Зонова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены данные литературы, посвященные поздней стадии аксиального спондилоартрита (аксСпА). Помимо характерных рентгенологических проявлений, для пациентов с поздней стадией свойственно формирование сагиттального дисбаланса и контрактурных деформаций позвоночника, что потенциально может привести к инвалидизации, потере трудоспособности и ухудшению качества жизни. Одной из причин развития поздней стадии по-прежнему остается запоздалая диагностика. Несмотря на появление критериев ASAS в 2009 г., постановка диагноза задерживается на несколько лет во всем мире. В связи с этим предпринимаются попытки выделить факторы поздней диагностики, например, такие как женский пол, молодой возраст дебюта заболевания, HLA-B27-отрицательный результат, наличие псориаза, увеита и т.д., однако до сих пор однозначного мнения на этот счет нет. Важно отметить, что предметом обсуждения являются ранняя диагностика и раннее лечение; для доказательства их положительного влияния на пациентов с аксСпА требуется проведение грамотно спланированных долгосрочных исследований. Исходя из данных о важности сохранения трудоспособности, функционального статуса у лиц трудоспособного и детородного возраста, страдающих аксСпА, стоит вопрос о целесообразности изучения предикторов формирования поздней стадии заболевания и, следовательно, неблагоприятных функциональных исходов. По литературным данным наиболее подходящими кандидатами могли бы стать склеростин, Dickkopf-1 (Dkk-1) и висфатин. Требуется разработка параметров, ассоциированных с возможностью использования потенциальных маркеров, для составления тактики ведения пациентов с прогрессирующим течением спондилоартрита в инвалидизирующее состояние.

Ключевые слова: поздняя стадия аксиального спондилоартрита, поздняя диагностика, предикторы прогрессии аксиального спондилоартрита, склеростин, висфатин, диккопф.

Образец цитирования: Юшина Е.С., Зонова Е.В. Поздняя стадия аксиального спондилоартрита: отсроченная диагностика и выявление потенциальных предикторов прогрессирования заболевания // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(3):136-153. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-3-136-153

Advanced axial spondyloarthritis: delayed diagnosis and identification of potential predictors of disease progression

E.S. Yushina, E.V. Zonova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

This review summarizes literature data on advanced axial spondyloarthritis (axSpA). In addition to the characteristic radiological manifestations, patients with advanced axSpA are characterized by sagittal imbalance and contracture-related deformities of the spine, which can potentially lead to disability, loss of working capacity and a decrease in the quality of life. Delayed diagnosis remains one of the reasons for advanced stage development. Despite the introduction of the ASAS

Поступила в редакцию 23.01.2024
Прошла рецензирование 04.03.2024
Принята к публикации 31.03.2024

Автор, ответственный за переписку
Юшина Елена Сергеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: elena.s@yushchina.ru

Received 23.01.2024
Revised 04.03.2024
Accepted 31.03.2024

Corresponding author
Elena S. Yushina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: elena.s@yushchina.ru

criteria in 2009, diagnosis is delayed for several years worldwide. In this regard, attempts are being made to identify factors for delayed diagnosis, for example, female gender, young age of the disease onset, HLA-B27 negativity, presence of psoriasis, uveitis, etc., but there is still no unequivocal opinion on this issue. It is important to note that the subject of discussion is early diagnosis and early treatment; well-designed long-term studies are required to prove their positive impact on patients with axSpA. Based on the data on the importance of preserving working capacity and functional status in people of working and childbearing age suffering from axSpA, there is a question about the advisability of studying predictors of the formation of the advanced stage of the disease and, consequently, unfavorable functional outcomes. According to the literature, the most suitable candidates would be sclerostin, Dickkopf-1 (Dkk-1) and visfatin. The development of parameters associated with the possibility of using potential markers is required to formulate tactics for the management of patients with progression of spondyloarthritis into a disabling condition.

Keywords: advanced stage of axial spondyloarthritis, delayed diagnosis, predictors of axial spondyloarthritis progression, sclerostin, visfatin, Dickkopf.

Citation example: Yushina E.S., Zonova E.V. Advanced axial spondyloarthritis: delayed diagnosis and identification of potential predictors of disease progression. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(3):136-153. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-3-136-153

ВВЕДЕНИЕ

Спондилоартриты (СПА) – группа воспалительных ревматических заболеваний, главными общими признаками которых являются воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах (КПС) и позвоночнике. В число дополнительных, объединяющих данную группу проявлений входят периферический олигоартрит, поражающий преимущественно суставы нижних конечностей, энтезит, дактилит, увеит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), а также генетическая предрасположенность и наличие антигена HLA-B27. На сегодняшний день к группе СПА относят следующие состояния: анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит, артриты, ассоциированные с ВЗК, и недифференцированный СПА [1]. Ключевым симптомом у пациентов с вышеперечисленными нозологиями является хроническая боль в спине. Учитывая этот факт и сложившуюся потребность в простоте и скорости диагностики данного состояния, Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) в 2009 г. разработало критерии воспалительной боли в спине (ВБС). Тот же год стал переломным в понимании и изучении СПА, так как обществом ASAS были предложены классификационные критерии для аксиального спондилоартрита (акс-СПА) [2], а в 2011 г. – для периферического СПА [3]. Таким образом, в обширной группе СПА в настоящее время выделяют две основные клинические разновидности: аксиальную и периферическую. С тех пор особое внимание стало уделяться изучению именно аксСПА, характеризующегося преимущественным поражением осевого скелета

INTRODUCTION

Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory rheumatic diseases, the common symptoms of which are inflammatory changes in the sacroiliac joints (SIJ) and the spine. Additional unifying manifestations of this group include peripheral oligoarthritis, predominantly affecting the joints of the lower extremities, enthesitis, dactylitis, uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease (IBD), as well as genetic predisposition and the presence of human leucocyte antigen (HLA-B27). To date, the SpA group includes the following conditions: ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), reactive arthritis, arthritis associated with IBD, and undifferentiated SpA [1]. The key symptom in patients with the above nosologies is chronic back pain. Considering this fact and the current need for easy and quick diagnosis of this condition, the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) developed criteria for inflammatory back pain (IBP) in 2009. The same year became a turning point in the understanding and study of SpA, as the ASAS proposed classification criteria for axial spondyloarthritis (axSpA) [2], and in 2011 – for peripheral SpA [3]. Thus, in the vast group of SpA, two main clinical varieties are distinguished currently: axial and peripheral. Since then, special attention has been paid to the study of axSpA, which is characterized by predominant lesion of the axial skeleton (spine, SIJ). The structure of axSpA, in turn, includes non-radiological axSpA (nr-axSpA) and AS (nowadays, the latter is called radiological axSpA (r-axSpA)) [4–6].

The prevalence of axSpA is known mainly through the prism of AS. The prevalence of the latter, in turn, is associated with the detection of

(позвоночник, КПС). В структуре аксСпА, в свою очередь, выделяют нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и АС (последний стали называть рентгенологическим аксСпА (р-аксСпА)) [4–6].

О распространенности аксСпА известно в основном через призму АС. Распространенность последнего, в свою очередь, ассоциирована с обнаружением антигена HLA-B27 в определенной популяции и характеризуется постепенным нарастанием от экватора (0%) к приарктическим регионам (25–40 %). Установлено, что данный показатель среди жителей средних широт и европеоидной расы находится в диапазоне от 0.1 до 0.2 % [7]. Существуют данные по распространенности АС, которая в Северной Америке составляет 0.32 %, в Латинской Америке – 0.1 %, в Европе – 0.24 %, в Азии – 0.17 %, в Африке – 0.07 % [8]. После выделения обществом ASAS аксСпА в качестве отдельной нозологии стали появляться исследования, в которых изучалась распространенность не АС, а непосредственно аксСпА с использованием критериев ASAS, которая составила в США 0.72 % [9], во Франции – 0.32 % [10], в Норвегии – 0.13 % [11]. Однако в отечественной литературе до сих пор нет точных данных о распространенности вышеперечисленных нозологий. Статистика Минздрава РФ предоставляет информацию лишь по общей группе спондилопатий, что составляет 125 600 больных, среди которых на АС приходится примерно 44 %. По данным, полученным в ходе интервью с экспертами, определен средний показатель распространенности нр-аксСпА – 30 % от числа случаев АС [12]. В зарубежных источниках говорится об одинаковой частоте АС и нр-аксСпА по отношению друг к другу [13]. Таким образом, точной информации о распространенности АС и нр-аксСпА в России до сих пор нет. Однако, несмотря на кажущуюся низкую значимость эпидемиологических данных, пациенты с аксСпА соответствуют трудоспособному возрасту, испытывая ограничения в повседневной жизни, что требует внимательного подхода к диагностике и лечению. Все это говорит о том, что актуальность данного заболевания не уменьшается и по-прежнему вызывает интерес в научном медицинском сообществе.

МНОГООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ аксСпА

Особенно интересна клиническая картина аксСпА, которая привлекает внимание клиницистов и ученых своей мультифакториальной и раз-

HLA-B27 in a certain population and is characterized by a gradual increase from the equator (0%) to subarctic regions (25–40%). It has been found that this indicator among residents of mid-latitudes and Caucasian race ranges from 0.1 to 0.2% [7]. There are data on the prevalence of AS, which in North America is 0.32%, in Latin America – 0.1%, in Europe – 0.24%, in Asia – 0.17%, in Africa – 0.07% [8]. After the ASAS has identified axSpA as a separate nosology, studies began to appear that assessed the prevalence not of AS, but of axSpA itself, using the ASAS criteria, which amounted to 0.72% in the USA [9], in France – 0.32% [10], in Norway – 0.13% [11]. However, in the domestic literature there is still no accurate data on the prevalence of the abovementioned nosologies. The statistics from the Ministry of Health of the Russian Federation provide information only on the general group of spondylopathies, which amounts to 125 600 patients, of which AS accounts for approximately 44%. According to data obtained during interviews with experts, the average prevalence rate of nr-axSpA was determined to be 30% of the number of AS cases [12]. Foreign sources report the same frequency of AS and nr-axSpA in relation to each other [13]. Thus, there is still no accurate information on the prevalence of AS and nr-axSpA in Russia. However, despite the seemingly low significance of epidemiological data, patients with axSpA are of working age, experiencing limitations in daily life, which requires an attentive approach to diagnosis and treatment. All this suggests that the relevance of this disease is not diminishing and still arouses interest in the scientific medical community.

THE VARIETY OF THE axSpA CLINICAL PICTURE

The clinical picture of axSpA is especially interesting, attracting the attention of clinicians and scientists due to its multifactorial and heterogeneous nature. It is known that the pathogenesis is influenced by a whole set of genetic, immunologic, infectious and other factors [14], and the wide range of clinical symptoms of axSpA can be verified by returning to the abovementioned ASAS classification criteria [15]. The Russian clinical recommendations, in turn, directly point to several groups of clinical signs. In addition to inflammation in the spine and SIJ, the presence of extra-axial and extraskelatal manifestations is possible. Extra-axial lesions include pathology of the musculoskeletal system related directly to the disease, namely arthritis and enthesitis, dactyli-

нородной природой. Известно, что на патогенез влияет целая совокупность генетических, иммунологических, инфекционных и прочих факторов [14], а в богатстве клинических симптомов аксСпА можно удостовериться, возвращаясь к вышеупомянутым классификационным критериям ASAS [15]. В российских клинических рекомендациях, в свою очередь, непосредственно указывают на несколько групп клинических признаков. Помимо воспаления в позвоночнике и КПС возможно наличие внеаксиальных и внескелетных проявлений. К внеаксиальным поражениям относят патологию опорно-двигательного аппарата, напрямую связанную с заболеванием, а именно артрит и энтезит, дактилит. Группа внескелетных поражений довольно разнообразна и включает увеит, псориаз, ВЗК, IgA-нефропатию, поражение аорты, нарушения проводящей системы сердца. Стоит отметить, что осложнения данного заболевания также отличаются многообразием (например, шейно-грудной кифоз, амилоидоз, контрактуры, подвывих атлантоаксиального сустава и др.) [16]. Соответственно, картина аксСпА может быть представлена широким спектром проявлений – от легких, «малосимптомных», практически не беспокоящих пациента, до более тяжелых, приводящих к инвалидизации буквально за несколько лет.

Нарушение функции характерно для аксСпА, но особенно для пациентов с поздним статусом, так как именно на этой финальной клинической стадии процесс анкилозирования движется к завершению, а следовательно, ведет к деформациям и снижению качества жизни.

ПОЗДНЯЯ СТАДИЯ аксСпА

Ни в зарубежной, ни в отечественной литературе нет развернутого определения термина «поздняя стадия аксСпА». Данное понятие встречается лишь в клинической классификации аксСпА, где выделяют следующие стадии по рентгенологической картине: 1) дорентгенологическая; 2) развернутая; 3) поздняя. Последняя подразумевает под собой наличие достоверного сакроилиита (двусторонний второй стадии и выше или односторонний третьей стадии и выше по Келлгрэну) и четких структурных изменений в позвоночнике (сакроилиит в сочетании с синдесмофитами) [16]. Встречающееся в статьях понятие «поздняя стадия аксСпА» описывает состояние пациента, при котором формируется анкилоз в КПС и/или в каких-либо отделах позвоночника.

В клинической практике на поздних стадиях аксСпА в большинстве случаев возникают дефор-

тис. The group of extraskeletal lesions is quite diverse and includes uveitis, psoriasis, IBD, IgA nephropathy, aortic lesions, and disorders of the cardiac conduction system. It is worth noting that the complications of this disease are also diverse (for example, cervicothoracic kyphosis, amyloidosis, contractures, atlantoaxial subluxation, etc.) [16]. Accordingly, the picture of axSpA can be represented by a wide range of manifestations – from mild, asymptomatic, virtually not bothering a patient, to more severe ones, leading to disability in just a few years.

Functional impairment is characteristic of axSpA, but especially for patients with advanced stage, since it is at this final clinical stage that the ankylosing process moves towards completion, and therefore leads to deformities and reduced quality of life.

ADVANCED STAGE OF axSpA

Neither in foreign nor in domestic literature, there is a detailed definition of the term “advanced stage of axSpA”. This concept is found only in the clinical classification of axSpA, where the following stages are distinguished according to the radiological picture: 1) pre-radiological; 2) developed; 3) advanced. The latter implies the presence of definite sacroiliitis (bilateral grade 2 and above or unilateral grade 3 and above according to the Kellgren-Lawrence system) and definite structural changes in the spine (sacroiliitis combined with syndesmophytes) [16]. The term “advanced axSpA” found in articles describes the patient’s condition in which ankylosis is formed in the SIJ and/or in any parts of the spine.

In clinical practice, in most cases, spinal deformities, such as flattening of lumbar lordosis or increased thoracic kyphosis, occur at the advanced stages of axSpA. This can lead to structural and functional impairments, as well as a decrease in quality of life [17]. In addition, in advanced axSpA, severe sagittal imbalance and contracture-related deformities of the spine are noted, which may be an additional cause of back pain. Impaired extension in the cervical spine with limited gaze (especially when looking forward), as well as neurological disorders develop [18]. Complications such as difficulty walking, abdominal organ movement restriction, and pulmonary dysfunction may occur in patients with severe kyphotic deformities of axSpA [19]. In addition, axSpA sufferers may have difficulty in lying or standing position, which seriously impairs their daily activities and quality of life [20]. The main manifestations of the late stage of the disease are [21]:

- feeling of stiffness;
- restriction of chest movement;
- back and/or joint pain;

мации позвоночника, такие как исчезновение поясничного лордоза или увеличение грудного кифоза. Это может привести к структурным и функциональным нарушениям, а также к ухудшению качества жизни [17]. Кроме того, на поздних стадиях аксСпА отмечается тяжелый сагитальный дисбаланс, контрактурные деформации позвоночника, что может быть дополнительной причиной боли в спине. Развивается изменение разгибания в шейном отделе позвоночника с ограничением взора (особенно при взгляде вперед), а также неврологические нарушения [18]. Такие осложнения, как трудности при ходьбе, ограничение объема движений органов брюшной полости и дисфункция легких, могут возникать у пациентов с аксСпА с тяжелыми кифотическими деформациями [19]. Помимо этого, страдающие аксСпА могут испытывать затруднения в положении лежа или стоя, что серьезно ухудшает их повседневную деятельность и качество жизни [20]. Основными проявлениями поздней стадии заболевания являются [21]:

- чувство скованности;
- ограничение движения грудной клетки;
- боль в спине и/или суставах;
- усталость;
- плохой сон;
- наличие косметического дефекта.

Большинство из вышеперечисленных симптомов нередко ведут к ограничению функциональных возможностей, потере трудоспособности, смене рабочего места или раннему выходу на пенсию, что подтверждается во многих зарубежных исследованиях. В статье Е. Nikiphorou, S. Ramiros собрана информация о таких исследованиях в разных странах [22]. Например, по данным французского исследования доля пациентов с 20-летней продолжительностью болезни, досрочно прекративших трудовую деятельность, составляет 36 %. В Финляндии оценивали группу пациентов с 10-летней продолжительностью АС и группу с длительностью более 25 лет. В первом случае сообщалось о 5 %, во втором – о 30 % утраты возможности работы по специальности. По данным испанского исследования показатель нетрудоспособности пациентов с аксСпА составляет 26 %. Средний возраст выхода на пенсию в турецком исследовании составил 36 ± 4.2 года. Кросс-секционные данные по 17 регионам Италии показали, что 21 % пациентов был вынужден сменить или оставить работу по причине своей болезни. Таким образом, данные о прекращении трудовой деятельности по болезни сильно различаются в разных странах, например, 16 % в Вели-

- fatigue;
- sleep deprivation;
- cosmetic defect.

Most of the abovementioned symptoms often lead to limitation in functional capabilities, disability, change of occupation or early retirement, which is confirmed in many foreign studies. Nikiphorou, Ramiros have collected information about such studies in different countries [22]. For example, according to French data, a proportion of patients with a 20-year duration of the disease who stopped working early was 36%. In Finland, a group of patients with a 10-year duration of AS and a group with a duration of more than 25 years were evaluated. Loss of opportunity to work in the profession in the first group was reported to be 5%, in the second – 30%. According to a Spanish study, the disability rate of patients with axSpA is 26%. The mean age of retirement in the Turkish study was 36 ± 4.2 years. Cross-sectional data from 17 regions of Italy showed that 21% of patients were forced to change or leave their jobs due to their illness. Thus, the data on sickness-related work termination vary widely across countries, e.g. 16% in the UK, 48% in France, and 52% in the Netherlands [22], which depends on the choice of an assessment method due to the lack of a single standardized approach.

In Russia, there are the following data on this matter. According to the results of a multicenter cross-sectional study by Volnukhin et al. among 330 patients from 24 Russian cities with an average duration of AS of 15 years, 51.5% of patients were officially pronounced disabled. It was also revealed that 90 (27%) of the total number of patients with AS had disability group III, 76 (23%) – group II, 4 (1.2%) – group I. The mean age of patients who received a disability status was 46.3 years [23]. Later, a study was performed by Podryadnova et al., according to the results of which 56.4% of patients were assigned a disability group I, II or III – 2.3, 24 and 30%, respectively. The mean age of patients with lost or limited ability to work was 36.7 ± 9.7 years. Among the patients with disability, 55 (44.4%) continued to work [24]. According to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, almost 50% of patients become disabled on average at the age of 40 years – already 7 years after the diagnosis of AS [25]. Thus, the abovementioned data once again confirm that axSpA (AS in particular) is a disease that causes serious damage to patients, predominantly of young working age. It is known that typically, the onset of AS occurs at 16–30 years of age [25], the peak incidence is registered at 25–35 years of age [16], and disability occurs approximately between 36 and

кобритании, 48 % во Франции и 52 % в Нидерландах [22], что зависит от выбора метода оценки в связи с отсутствием единого стандартизованного подхода.

В России имеются следующие данные на этот счет. По результатам многоцентрового одномоментного исследования Е.В. Волнухина и соавт. среди 330 пациентов из 24 российских городов со средней длительностью АС 15 лет 51.5 % больных официально были признаны инвалидами. Также было выявлено, что у 90 (27 %) от общего количества пациентов с АС была установлена III группа инвалидности, у 76 (23 %) – II, у 4 (1.2 %) – I. Средний возраст пациентов, достигших статуса инвалидности, составил 46.3 года [23]. Позже было проведено исследование М.В. Подрядновой и соавт., по результатам которого как инвалиды освидетельствованы 56.4 % больных I, II и III группы инвалидности – 2.3, 24 и 30 % соответственно. Средний возраст пациентов с утраченной или ограниченной трудоспособностью составил 36.7 ± 9.7 года. Среди пациентов, имеющих инвалидность, 55 (44.4 %) продолжали работать [24]. По данным НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой почти 50 % больных становятся инвалидами в среднем в возрасте 40 лет уже через 7 лет после диагностики АС [25]. Таким образом, вышеизложенные данные в очередной раз подтверждают, что аксСпА (АС в частности) является заболеванием, наносящим серьезный ущерб пациентам преимущественно молодого трудоспособного возраста. Известно, что наиболее часто дебют АС приходится на 16–30 лет [25], пик заболеваемости – на 25–35 лет [16], а инвалидность наступает приблизительно в промежутке от 36 до 46 лет, как уже было сказано ранее. В связи с этим возникает логичный вопрос о сроках постановки диагноза, поскольку промедление в диагностике может привести к более высокой активности заболевания, формированию структурных повреждений, снижению функциональной активности, потере трудоспособности и ухудшению качества жизни пациентов. Помимо этого, не стоит забывать об экономическом бремени аксСпА, так как при своевременной постановке диагноза и вовремя начатом лечении прямые и косвенные затраты на таких пациентов будут значительно снижены [12, 26].

ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА АС

До появления критериев ASAS диагностика АС задерживалась в европейских странах в среднем на 5–10 лет [27], в России, по данным Е.В. Волнухина и соавт., – на 9 лет [23]. Однако

46 years of age, as mentioned earlier. In this regard, a logical question arises about the timeliness of diagnosis, since a delay can result in a higher disease activity, development of structural lesions, reduced functional activity, loss of work capacity, and a decrease in quality of life of patients. In addition, we should not forget about the economic burden of axSpA, since with timely diagnosis and timely treatment, direct and indirect costs for such patients will be significantly reduced [12, 26].

DELAYED DIAGNOSIS OF AS

Before the ASAS criteria were introduced, the diagnosis of AS was delayed in European countries by an average of 5–10 years [27], in Russia, according to Volnukhin et al., for 9 years [23]. However, after the introduction of these criteria, diagnosis has improved significantly: the median delay in diagnosis worldwide began to range from 2 to 6 years (for example, in the UK, it now requires 5–6 years, in Turkey – from 2 to 6 years, in Germany – 2.3–5 years, in India – an average of 3 years) [28, 29]. In Russia, a similar analysis using the new ASAS criteria has not been conducted. There is a reference to the reduction in the period from the onset of the disease to diagnosis from 8.4 to 3.5 years, i.e. almost 2 times, after conducting educational programs on early detection of AS for primary care doctors in Kazan. But at that time, the Russian version of the modified New York criteria (1984) was used [30]. Thus, the problem of late diagnosis persists throughout the world, regardless of the patient's country of residence [29].

FACTORS AND REASONS FOR DELAYED DIAGNOSIS

Many researchers have aimed to identify factors that could influence the delay of diagnosis in patients with axSpA. For example, in a large European study, EMAS (European Map of Axial Spondyloarthritis), which involved 2652 patients from 13 countries, it was found that young age at onset, female gender, high number of related medical professionals seen before the diagnosis were the parameters associated with late diagnosis of axSpA [28]. In the study by Redeker et al., female gender and young age at onset of symptoms were confirmed as factors for late diagnosis. But, in addition, scientists noted HLA-B27 negativity and the presence of psoriasis as equally important factors in delayed diagnosis [31]. It should be said that to date, many such studies have been conducted to investigate the role of factors and their possible association with delayed diagnosis. The

после внедрения вышеуказанных критериев диагностика значительно улучшилась: медиана задержки постановки диагноза во всем мире стала формироваться в интервале от 2 до 6 лет (например, в Великобритании теперь требуется 5–6 лет, в Турции – от 2 до 6 лет, в Германии – 2.3–5 лет, в Индии – в среднем 3 года) [28, 29]. В России подобный анализ с использованием новых критериев ASAS не проводился. Есть упоминание о сокращении периода от начала заболевания до установления диагноза с 8.4 до 3.5 года, т.е. почти в 2 раза, после проведения образовательных программ по раннему выявлению АС для врачей первичного звена в г. Казани. Но на тот момент была использована Российская версия модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984 г.) [30]. Таким образом, проблема поздней диагностики сохраняется во всем мире вне зависимости от страны проживания пациента [29].

ФАКТОРЫ И ПРИЧИНЫ ПОЗДНЕЙ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Многие исследователи ставили перед собой цель выделить факторы, которые могли бы оказать влияние на задержку в постановке диагноза пациентам с аксСпА. Так, например, в крупном европейском исследовании EMAS (European Map of Axial Spondyloarthritis), в котором участвовало 2652 пациента из 13 стран, было выявлено, что молодой возраст в дебюте, женский пол, длительное хождение по смежным специалистам были параметрами, связанными с поздней диагностикой аксСпА [28]. В исследовании I. Redeker et al. женский пол и молодой возраст при появлении симптоматики подтвердились как факторы несвоевременной диагностики. Но, помимо этого, ученые отмечали HLA-B27-отрицательный результат и наличие псориаза в качестве не менее важных факторов в запоздалой постановке диагноза [31]. Следует сказать, что на сегодняшний день проведено немало таких исследований, направленных на изучение роли факторов и их возможной связи с задержкой диагностики. Наиболее актуальным систематическим обзором, в котором объединены все имеющиеся статьи, посвященные данной проблематике, стал обзор С.А. Hay et al. В общей сложности в нем собраны 45 исследований, в которых суммарно сообщалось о 47 различных факторах. Все они были разделены на 16 категорий. Большинство из них исследовались только один раз в одном исследовании, но 7 факторов встречались более чем в пяти отдельных исследованиях: пол, HLA-B27-

most relevant systematic review, which includes all available articles on this issue, was the review by Hay et al. In total, it comprises 45 studies that have summarized 47 different factors. All of them were divided into 16 categories. Most of them were examined only once in a single study, but 7 factors were found in more than five separate studies: gender, HLA-B27 status, radiographic detection of sacroiliitis (radiological and non-radiological axSpA), age of disease onset, family history of axSpA, presence or absence of uveitis at disease onset, as well as presence or absence of peripheral arthritis. The results differed from those of the studies cited earlier: of these factors, gender and family history do not seem to influence the diagnosis delay. As for the rest five parameters, the authors of the review considered the evidence for the association between these factors and delayed diagnosis to be contradictory or limited [29].

Other researchers are not only searching factors, but are trying to identify a number of reasons that would explain why there is a delay in making the correct diagnosis. All currently known reasons for delayed diagnosis [30, 32, 33] can be divided into 3 groups:

1) *nosological* (determined by the characteristics of the disease itself):

- diversity of the clinical picture of axSpA at the onset (i.e. in addition to IBP and involvement of the axial skeleton, joints, entheses and individual organs (eyes, gastrointestinal tract, etc.) may be affected);
- asymptomatic course of axSpA at the onset (i.e. a scanty set of symptoms that could force the patient to seek medical attention);
- slow development (up to several years) of radiological signs of sacroiliitis;
- slow development (up to several years) of structural changes in the axial skeleton from the moment the symptoms of IBP appear;
- back pain mimicking other conditions (after exercise, trauma, due to disc herniation, protrusion, etc.);

2) *medical* (due to the doctor's educational level):

- low level of awareness of this disease among primary care physicians, who consider axSpA a rare pathology and an exclusively male disease, and are also unaware of the ASAS criteria for IBP;
- low level of awareness of axSpA among doctors of related specialties (on average, patients are consulted by 6–8 specialists before being seen by a rheumatologist);

3) *personal* (determined by the patient himself):

- individual peculiarities of the body which affect the course of the disease (all patients

принадлежность, выявление сакроилиита на рентгенограмме (рентгенологический и нерентгенологический аксСпА), возраст дебюта заболевания, семейный анамнез аксСпА, наличие или отсутствие увеита в начале болезни, а также наличие или отсутствие периферического артрита. В результате были получены данные, отличающиеся от данных исследований, приведенных ранее: из этих факторов пол и семейный анамнез, по-видимому, не влияют на задержку диагностики. Что касается остальных пяти параметров, то авторы обзора считают данные об ассоциации между этими факторами и задержкой диагностики противоречивыми или ограниченными [29].

Другие ученые занимаются не только поиском факторов, а стараются выделить ряд причин, которые бы объяснили, почему происходит задержка постановки правильного диагноза. Все известные на сегодняшний день причины поздней постановки диагноза [30, 32, 33] можно разделить на 3 группы:

1) *нозологические* (обусловленные особенностями самой болезни):

- разнообразие клинической картины аксСпА в дебюте (т.е. помимо ВБС и вовлечения осевого скелета, возможно поражение суставов, энтезисов и отдельных органов (глаз, ЖКТ и т.д.);
- малосимптомное течение аксСпА в дебюте (т.е. скудный набор симптомов, который мог бы заставить пациента обратиться за медицинской помощью к врачу);
- медленное развитие (до нескольких лет) рентгенологических признаков сакроилиита;
- медленное развитие (до нескольких лет) структурных изменений в аксиальном скелете с момента возникновения симптомов ВБС;
- мимикрия боли в спине под другие состояния (после физической нагрузки, травмы, по причине грыжи межпозвоночного диска, протрузий и т.д.);

2) *врачебные* (обусловленные образованностью врача):

- низкий уровень осведомленности о данной болезни у врачей первичного звена, которые называют аксСпА редкой патологией и исключительно мужским заболеванием, а также не знают о критериях ВБС, разработанных ASAS;
- низкий уровень осведомленности об аксСпА у врачей смежных специальностей (в

have a different set of symptoms and different rates of progression of axSpA);

- low level of responsibility for one's health;
- low compliance.

It is worth noting that these reasons may overlap with each other, and also have a mutual influence on late diagnosis. Subsequently, patients do not receive optimal treatment and are therefore at risk of deterioration of condition and potential complications [34]. Thus, it is crucial to continue work to identify reliable factors and causes of delayed diagnosis in order to identify errors in the work of medical professionals and further create recommendations for the management such patients.

THE NEED FOR EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF axSpA

As mentioned above, the advanced stage of axSpA implies presence of spinal deformities, which can subsequently lead to structural and functional disorders in the organism. But it is quite difficult to predict in advance how significant the deformities and sagittal imbalance will be in an individual patient.

It is also important to realize that radiological changes in the axial skeleton are formed rather slowly, and several years may pass from the first clinical manifestations to the radiological signs of sacroiliitis, which is one of the reasons for late diagnosis [32]. This, in turn, leads to more significant functional impairment, higher healthcare costs, and poorer quality of life, highlighting the importance of early diagnosis of axSpA [26, 35]. Along with the latter, the question about the feasibility of initiating early therapy for axSpA arises. With the advent of different classes of drugs developed to treat patients with rheumatologic diseases, there is a trend towards timely intervention at reversible stages to potentially prevent the development of functional impairment and radiographic changes. This concept is known as the "window of opportunity" and has been validated in rheumatoid arthritis [36, 37]. However, the application of this concept in early management of patients with axSpA is controversial, which highlighted by recently published reviews [38, 39] that analyzed studies examining the effect of early therapy on the outcomes of axSpA.

First, it is worth noting that in the studies analyzed, the concept "early axSpA" is interpreted differently. And despite the fact that the term "early therapy" is confidently used in the scientific literature, an unambiguous definition of the term "early axSpA" that would be used in research has not existed for a long time [40]. Therefore, the ASAS developed a consensus in 2023, which formulated a definition of

среднем пациенты консультируются у 6–8 специалистов, прежде чем попадают к ревматологу);

3) *персональные* (обусловленные самим пациентом):

- индивидуальные особенности организма, которые сказываются на течении заболевания (у всех пациентов разный набор симптомов и разная скорость прогрессии аксСпА);
- низкий уровень ответственности за свое здоровье;
- низкая комплаентность.

Стоит отметить, что названные причины могут пересекаться друг с другом, а также оказывать взаимное влияние на несвоевременную постановку диагноза. Впоследствии пациенты не получают оптимального лечения и, следовательно, подвержены риску развития ухудшения состояния и потенциальных осложнений [34]. Таким образом, крайне важно продолжать работу по выявлению достоверных факторов и причин поздней диагностики для выявления ошибок в работе медицинских специалистов и дальнейшего создания рекомендаций по работе с такими пациентами.

НЕОБХОДИМОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ аксСпА

Как уже было сказано выше, поздняя стадия аксСпА подразумевает под собой наличие деформаций позвоночника, которые впоследствии могут привести к структурным и функциональным нарушениям в организме. Но предположить заранее, насколько выраженными будут деформации и сагиттальный дисбаланс у отдельно взятого пациента, довольно трудно.

Важно также понимать, что рентгенологические изменения в аксиальном скелете формируются довольно медленно, и с момента появления первых клинических проявлений до рентгенологических признаков сакроилиита может пройти несколько лет, что является одной из причин несвоевременной постановки диагноза [32]. Это, в свою очередь, приводит к более значимым функциональным нарушениям, высоким затратам со стороны системы здравоохранения и ухудшению качества жизни, что подчеркивает важность ранней диагностики аксСпА [26, 35]. Наряду с последней встает вопрос о целесообразности инициации ранней терапии при аксСпА. С появлением разных классов лекарственных препаратов, созданных для лечения пациентов с ревматологическими заболеваниями, наблюдается

early axSpA: duration of axial symptoms (cervical/thoracic spine/back/gluteal pain or morning stiffness) is up to 2 years, regardless of the presence or absence of radiological changes [41]. This will allow researchers to design studies correctly, compare the results obtained in relation to early and later stages of the disease, and therefore obtain more reliable data for understanding the effect of early treatment.

Secondly, positive treatment results have been observed only in nr-axSpA with a symptom duration of less than 5 years [39]. However, the fate of these patients with nr-axSpA after treatment is discontinued is unknown. There is evidence that within 2–10 years, nr-axSpA can progress to r-axSpA in 10–40% of cases [42].

Third, although there is no difference in the effect of treating patients with early versus advanced stage axSpA in the reviews presented [38, 39], this does not mean that treating patients at the early stages is no longer necessary. As is known, after diagnosis, the main goal of treatment is to achieve the highest possible quality of life for patients by controlling symptoms and inflammation, preventing progressive structural damage, and maintaining/normalizing body functions [43]. For example, a large Czech study demonstrated the effectiveness of TNF- α inhibitors and the positive effect of therapy on inflammation and disease activity specifically with early intervention [44]. In addition, the quality of life of patients is also affected by fatigue, sleep problems and psychosomatic disorders, the likelihood of which increases with a delayed diagnosis of axSpA [45]. In recent American study further reported the detrimental psychological consequences of late diagnosis in most patients, which could have been avoided with the earlier diagnosis and treatment [46]. However, the potential harm of overdiagnosis and, therefore, inadequate treatment should not be overlooked; therefore, it is important for clinicians to be able to differentiate between other conditions that may present with similar symptoms to axSpA [47].

Thus, the impact of early detection and timely intervention on preventing the development of irreversible structural damage, improving quality of life, and reducing the burden of disease may be crucial in the management of patients with axSpA and should be further researched.

PROGRESSION OF axSpA TO THE ADVANCED STAGE AND IDENTIFICATION OF POTENTIAL PREDICTORS

As mentioned above, typical for the advanced stage is the process of ankylosing in the axial skele-

тенденция к своевременному вмешательству на обратимых стадиях с целью потенциального предотвращения развития функциональных нарушений и рентгенологических изменений. Данная концепция известна под названием «окно возможностей» и нашла свое подтверждение в отношении ревматоидного артрита [36, 37]. Однако применение этой концепции при ведении пациентов с аксСпА на ранних стадиях является спорным, что подчеркивается в недавно опубликованных обзорах [38, 39], в которых анализировались исследования, посвященные влиянию ранней терапии на исходы аксСпА.

Во-первых, стоит отметить, что в проанализированных исследованиях понятие «ранний аксСпА» трактуется по-разному. И несмотря на то, что термин «ранняя терапия» уверенно употребляется в научной литературе, однозначного определения «ранний аксСпА», которое использовалось бы при проведении исследований, длительное время не существовало [40]. В связи с этим международное общество ASAS в 2023 г. разработало консенсус, в котором сформулировало определение раннего аксСпА: продолжительность аксиальных симптомов (боль в шейном/грудном отделе/спине/ягодицах или утренняя скованность) составляет до 2 лет вне зависимости от наличия или отсутствия рентгенологических изменений [41]. Это позволит ученым грамотно планировать исследования, сравнивать полученные результаты в отношении ранней и более поздней стадий заболевания, а значит, получить более надежные данные для понимания эффекта от раннего лечения.

Во-вторых, положительные результаты терапии наблюдались лишь при нр-аксСпА с длительностью симптомов менее 5 лет [39]. Однако дальнейшая судьба этих пациентов с нр-аксСпА при прекращении лечения неизвестна. Есть данные о том, что в течение 2–10 лет нр-аксСпА может прогрессировать до р-аксСпА в 10–40 % случаев [42].

В-третьих, несмотря на отсутствие различий в эффекте лечения пациентов на ранней и более поздней стадии аксСпА в представленных обзорах [38, 39], это не означает, что лечить пациентов на ранних сроках больше нет необходимости. Как известно, после постановки диагноза основной целью лечения является достижение максимально возможного качества жизни пациентов с помощью контроля симптомов и воспаления, предотвращения прогрессирующих структурных повреждений, а также сохранения/нормализации функций организма [43]. Так, например,

тон, after which the only way to help such patients is surgery, and therefore, modern biologics or targeted drugs are no longer effective in this situation. In turn, there is no data on the incidence of spinal deformities requiring surgical treatment. The progression of the disease is primarily associated with bone tissue proliferation which is manifested by the growth of syndesmophytes and the ankylosing process in the spine and joints. However, it is still unknown what factors lead to the development and progression of disabling changes of the axial skeleton in patients with axSpA. An important problem of advanced axSpA is the lack of clear recommendations on predictors of SpA progression, methods of activity monitoring, highlighting the characteristics of the disease to prevent progression to the surgical stage. However, before talking about potential predictors, it is necessary to focus on the features of the pathophysiological processes of axSpA.

Today, it is believed that the cause of axSpA progression is an osteoproliferative phenomenon, which is characterized by the presence of osteoclastic and osteoblastic mechanisms. One of the most important manifestations of axSpA is bone formation (BF) which is accompanied by the process of bone resorption. Like many inflammatory diseases, in this situation there is an imbalance of these pathophysiological processes, which leads to the appearance of enthesophytes, syndesmophytes, ankylosis and, simultaneously, bone erosions in axSpA [48, 49]. Such predisposition of the skeleton is associated with an abnormal immune response to mechanical stress and associated repetitive tissue microdamage, followed by excessive tissue repair and remodeling [50]. Thus, it is currently believed that BF is an excessive tissue response to mechanical stress and inflammation, as well as an imbalance between activation and inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [48, 51]. Wnt/ β -catenin pathway signaling is regulated by various inhibitors. The best known are sclerostin and the Dickkopf (Dkk) family of secreted proteins, namely Dkk-1 [52].

Sclerostin, a glycoprotein encoded by the *SOST* gene, is an important protein in the response to mechanical stress, expressed mainly by mature osteocytes, shortens the lifespan of osteoblasts by activating apoptosis, and is a regulator of bone formation by inhibiting the canonical Wnt signaling pathway [52, 53]. Sclerostin reduces the level of osteoprotegerin, which has a catabolic effect through stimulation of the formation and activity of osteoclasts [54]. Various studies have shown that the lower serum sclerostin levels are associated with radiographic progression in patients with axSpA

крупное чешское исследование продемонстрировало эффективность ингибиторов ФНО- α и положительное влияние терапии на воспаление и активность заболевания именно при раннем вмешательстве [44]. Помимо этого, на качество жизни пациентов также влияют утомляемость, проблемы со сном и психосоматические расстройства, вероятность возникновения которых повышается с более запоздалой постановкой диагноза аксСпА [45]. Недавнее американское исследование дополнительно отметило у большинства пациентов пагубные психологические последствия поздней диагностики, которых можно было бы избежать при более ранней постановке диагноза и лечении [46]. Однако не стоит забывать о потенциальном вреде чрезмерной диагностики и, следовательно, неадекватного лечения, поэтому врачам важно уметь дифференцировать другие состояния, которые могут проявляться сходными симптомами с аксСпА [47].

Таким образом, влияние раннего выявления и своевременного вмешательства на предотвращение развития необратимых структурных повреждений, улучшение качества жизни, снижение бремени болезни может иметь решающее значение при ведении пациентов с аксСпА и требует дальнейшего изучения.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ аксСпА В ПОЗДНУЮ СТАДИЮ И ВЫДЕЛЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕДИКТОРОВ

Как уже было сказано выше, типичным для поздней стадии является процесс анкилозирования в аксиальном скелете, по завершении которого единственным способом помочь таким пациентам является хирургическое вмешательство, а значит, современные биологические или таргетные препараты в данной ситуации уже бессильны. В свою очередь, данных о частоте формирования деформаций позвоночника, требующих хирургического лечения, нет. Прогрессирование заболевания первоочередно связано с пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов и процессом анкилозирования позвоночника и суставов. Однако до сих пор неизвестно, какие факторы приводят к развитию и прогрессированию инвалидизирующих изменений аксиального скелета у пациентов с аксСпА. Важной проблемой поздней стадии аксСпА является отсутствие четких рекомендаций по предикторам прогрессирования СпА, методам контроля активности с выделением особенностей течения заболевания для предотвращения

compared with healthy controls [55, 56]. Another potential predictor of progression could be the Dkk-1 protein. It is also an antagonist of the Wnt/ β -catenin pathway, is involved in bone formation through the regulation of proliferation and differentiation of osteoblasts and osteoclasts, and also activates sclerostin, inhibiting additionally the Wnt pathway [57]. It is worth noting that the level of Dkk-1 positively correlates with the level of sclerostin and with markers of systemic inflammation (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein) [58]. In addition, at high levels of Dkk-1, syndesmophytes were not detected and, as a rule, a low mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) was observed. Thus, in the study by Klingberg et al. [59], AS patients with zero mSASSS had higher Dkk-1 values compared to those with mSASSS >20. In turn, in another German study, a high level of Dkk-1 was a predictor of the absence of syndesmophyte formation [60]. Interesting data regarding Dkk-1 were obtained in a recent study, which has found that patients with axSpA had decreased Dkk-1 expression, but an increased osteoblast activity and mineralization capacity [61]. All these data suggest that the Wnt signaling pathway may contribute to the formation of syndesmophytes in axSpA, and high levels of Dkk-1 and sclerostin, on the contrary, indicate a low probability of ankylosis progression in patients with axSpA.

Adipokine visfatin can be considered as a third potential predictor [62]. It is known that visfatin promotes matrix mineralization of osteoblasts and also suppresses the development of osteoclasts during formation and differentiation [63], which may explain the association observed with radiological progression of AS [64]. Syrbe et al. showed an association of the higher visfatin levels with the worse radiographic mSASSS after 2 years [65]. These results were confirmed in another cohort of patients with AS: changes in visfatin levels were associated with mSASSS progression over 4 years [64]. Thus, it can be assumed that patients prone to progression of axSpA will have low levels of sclerostin and Dkk-1, but high levels of visfatin.

CONCLUSION

AxSpA, with its diverse clinical picture and not always predictable course, continues to arouse great interest among modern doctors and scientists. Do not forget that this nosology occurs mainly among the working-age population. In delayed diagnosis and the advanced stage, patients are prone to higher disease activity, formation of structural lesion, which can lead to disability, loss of working capacity and

прогрессирования в хирургическую стадию. Однако, прежде чем говорить о потенциальных предикторах, необходимо обратиться к особенностям патофизиологических процессов аксСпА.

На сегодняшний день считается, что причиной прогрессирования аксСпА является остеопролиферативный феномен, который характеризуется наличием остеокластических и остеобластических механизмов. Одним из самых важных проявлений аксСпА является новообразование костной ткани (НОКТ), которое сопровождается процессом костной резорбции. Подобно многим воспалительным заболеваниям, в данной ситуации наблюдается дисбаланс этих патофизиологических процессов, который приводит к появлению энтезофитов, синдесмофитов, анкилоза и одновременно костных эрозий при аксСпА [48, 49]. Такая предрасположенность скелета связана с аномальным иммунным ответом на механический стресс и связанными с ним повторяющимися микроповреждениями тканей, за которыми следуют чрезмерная репарация и ремоделирование тканей [50]. Таким образом, в настоящее время считается, что НОКТ – это чрезмерная реакция тканей на механический стресс и воспаление, а также нарушение баланса между активацией и торможением сигнального пути Wnt/ β – катенин [48, 51]. Сигнализация пути Wnt/ β – катенин регулируется различными ингибиторами. Наиболее известными являются склеростин и семейство секретируемых белков Dickkopf (Dkk), а именно Dkk-1 [52].

Склеростин – гликопротеин, кодируемый геном *SOST*, является важным белком реакции на механический стресс, экспрессируется в основном зрелыми остеоцитами, сокращает продолжительность жизни остеобластов путем активации апоптоза и является регулятором формирования костной ткани за счет ингибирования канонического Wnt-сигнального пути [52, 53]. Склеростин снижает уровень остеопротегерина, что оказывает катаболическое действие через стимулирование образования и активности остеокластов [54]. Различные исследования показали, что более низкий уровень склеростина в сыворотке крови связан с рентгенографическим прогрессированием у пациентов с аксСпА по сравнению со здоровыми людьми [55, 56]. Другим потенциальным предиктором прогрессирования мог бы стать белок Dkk-1. Он также является антагонистом пути Wnt/ β – катенин, участвует в формировании костной ткани через регуляцию пролиферации и дифференцировки остеобластов и остеокластов, а также активирует склеростин, создавая дополни-

te decreased quality of life. Attempts are being made to identify factors for delayed diagnosis, for example, female gender, young age at the onset of the disease, HLA-B27 negativity, the presence of psoriasis, uveitis, etc., but there are still no unambiguous data on this matter. Simultaneously, the feasibility of early diagnosis and early therapy is discussed; well-designed long-term studies are required to demonstrate their beneficial effects for patients with axSpA. Also, recently, the question of identifying potential predictors of axSpA progression has been raised quite often. The most suitable candidates would be sclerostin, Dkk-1 and visfatin. The development of parameters associated with the possibility of being used as potential markers of the progressive course of SpA into a disabling condition continues and requires development due to the high social significance of axSpA as a disease in subjects of the prime working age and childbearing age.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

тельное ингибирование Wnt-пути [57]. Стоит отметить, что уровень Dkk-1 положительно коррелирует с уровнем склеростина и с маркерами системного воспаления (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок) [58]. Кроме того, при высоких уровнях Dkk-1 не выявлялись синдесмофиты и, как правило, наблюдался низкий mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score). Так, в исследовании E. Klingberg et al. [59] больные AC с mSASSS, равным 0, имели более высокие показатели Dkk-1 по сравнению с теми, у кого mSASSS был >20. В свою очередь, в другом немецком исследовании высокий уровень Dkk-1 был предиктором отсутствия образования синдесмофитов [60]. Интересные данные относительно Dkk-1 были получены в одном из последних исследований, в котором было обнаружено, что у пациентов с аксСпА снижена экспрессия Dkk-1, но при этом повышена активность остеобластов и способность к минерализации [61]. Все эти данные свидетельствуют о том, что сигнальный путь Wnt может способствовать образованию синдесмофитов при аксСпА, а высокие уровни Dkk-1 и склеростина, наоборот, говорят о низкой вероятности прогрессирования анкилоза у пациентов с аксСпА.

В качестве третьего потенциального предиктора можно рассмотреть адипокин висфатин [62]. Известно, что висфатин способствует

матричной минерализации остеобластов, а также подавляет развитие остеокластов на стадиях формирования и дифференцировки [63], что может объяснить наблюдаемую связь с рентгенологическим прогрессированием АС [64]. В исследовании U. Sytbe et al. была отмечена связь повышенного уровня висфатина с ухудшением рентгенографического показателя mSASSS через 2 года [65]. Эти результаты были подтверждены при анализе другой когорты пациентов с АС: изменение уровня висфатина было связано с ростом показателя mSASSS на 4 или более пункта в течение 4 лет [64]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов, склонных к прогрессированию аксСпА, будут выявлены низкие уровни склеростина и Dkk-1, но при этом высокие показатели висфатина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевание аксСпА со своей многообразной клинической картиной и не всегда предсказуемым течением продолжает вызывать огромный интерес у врачей и ученых современности. Не стоит забывать, что данная нозология встречается преимущественно среди населения трудоспособного возраста. В случае запоздалой диагностики и формирования поздней стадии пациенты склонны к более высокой активности заболевания, формированию структурных повреж-

дений, которые могут привести к инвалидизации, потере трудоспособности и ухудшению качества жизни. Предпринимаются попытки выделить факторы поздней диагностики, например, такие как женский пол, молодой возраст дебюта заболевания, HLA-B27-отрицательный результат, наличие псориаза, увеита и т.д., однако до сих пор однозначных данных на этот счет нет. Одновременно обсуждается целесообразность ранней диагностики и ранней терапии; для доказательства их положительного влияния на пациентов с аксСпА требуется проведение грамотно спланированных долгосрочных исследований. Также в последнее время довольно часто поднимается вопрос о выявлении потенциальных предикторов прогрессирования аксСпА. Наиболее подходящими кандидатами могли бы стать склеростин, Dkk-1 и висфатин. Разработка параметров, ассоциированных с возможностью использования как потенциальных маркеров прогрессирующего течения СпА в инвалидизирующее состояние, продолжается и требует развития в связи с высокой социальной значимостью аксСпА как заболевания лиц наиболее трудоспособного и детородного возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khan M.A. Update on spondyloarthropathies // *Ann. Intern. Med.* 2002;136(12):896-907. DOI: 10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00011.
2. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection // *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(6):777-783. DOI: 10.1136/ard.2009.108233.
3. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general // *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(1):25-31. DOI: 10.1136/ard.2010.133645.
4. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Спондилоартриты: некоторые аспекты патогенеза и диагностики // *Клиницист.* 2019;13(3-4):10-14. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-10-14.
5. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22(4):375-380. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc.
6. Clunie G., Horwood N. Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features? // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2020;12:1759720X20969260. DOI: 10.1177/1759720X20969260.

REFERENCES

1. Khan M.A. Update on spondyloarthropathies. *Ann. Intern. Med.* 2002;136(12):896-907. DOI: 10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00011.
2. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(6):777-783. DOI: 10.1136/ard.2009.108233.
3. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(1):25-31. DOI: 10.1136/ard.2010.133645.
4. Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Spondyloarthritis: aspects of pathogenesis and diagnostics. *Clinician.* 2019;13(3-4):10-14. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-10-14. (In Russ.)
5. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010;22(4):375-380. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc.
6. Clunie G., Horwood N. Loss and gain of bone in spondyloarthritis: what drives these opposing clinical features? *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2020;12:1759720X20969260. DOI: 10.1177/1759720X20969260.

7. Stolwijk C., Boonen A., van Tubergen A., Reveille J.D. Epidemiology of spondyloarthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012;38(3):441-476. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.09.003.
8. 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;73(8):1455-1461. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205178.
9. Strand V., Rao A.C., Shillington A.C. et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013;65(8):1299-1306. DOI: 10.1002/acr.21994.
10. Costantino F., Talpin A., Said-Nahal R. et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: Results of the GAZEL cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(4):689-693. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204436.
11. Bakland G., Alsing R., Singh K. et al. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27 // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013;65(3):448-453. DOI: 10.1002/acr.21804.
12. Ли́ла А.М., Дубинина Т.В., Древалъ Р.О. и др. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации // *Современная ревматология*. 2022;16(1):20-25. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25.
13. Mease P., Deodhar A. Differentiating nonradiographic axial spondyloarthritis from its mimics: a narrative review // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022;23(1):240. DOI: 10.1186/s12891-022-05073-7.
14. Alexander M. Ankylosing spondylitis pathogenesis and pathophysiology // *Ankylosing Spondylitis – Recent Concepts* / ed. by J.B. Armas. 2023. DOI: 10.5772/intechopen.109164.
15. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68(2):ii1-ii44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
16. Анкилозирующий спондилит. Клинические рекомендации / Ассоциация ревматологов России. 2018. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ (дата обращения: 03.06.2024).
17. Braun J., Sieper J. Ankylosing spondylitis // *Lancet*. 2007;369(9570):1379-1390. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
18. Hu W., Yu J., Liu H. et al. Y shape osteotomy in ankylosing spondylitis, a prospective case series with minimum 2 year follow-up // *PLoS One*. 2016;11(12):e0167792. DOI: 10.1371/journal.pone.0167792.
19. Chang K.W., Chen Y.Y., Lin C.C. et al. Closing wedge osteotomy versus opening wedge osteotomy in ankylosing spondylitis with thoracolumbar kyphotic deformity // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(14):1584-1593. DOI: 10.1097/01.brs.0000170300.17082.49.
20. Shin J.K., Lee J.S., Goh T.S., Son S.M. Correlation between clinical outcome and spinopelvic parameters in
7. Stolwijk C., Boonen A., van Tubergen A., Reveille J.D. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012;38(3):441-476. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.09.003.
8. 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;73(8):1455-1461. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205178.
9. Strand V., Rao A.C., Shillington A.C. et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013;65(8):1299-1306. DOI: 10.1002/acr.21994.
10. Costantino F., Talpin A., Said-Nahal R. et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: Results of the GAZEL cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(4):689-693. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204436.
11. Bakland G., Alsing R., Singh K. et al. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013;65(3):448-453. DOI: 10.1002/acr.21804.
12. Lila A.M., Dubinina T.V., Dreval R.O. et al. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(1):20-25. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25. (In Russ.)
13. Mease P., Deodhar A. Differentiating nonradiographic axial spondyloarthritis from its mimics: a narrative review. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022;23(1):240. DOI: 10.1186/s12891-022-05073-7.
14. Alexander M. (2023). Ankylosing spondylitis pathogenesis and pathophysiology. In Armas J.G. (ed.) *Ankylosing spondylitis – Recent Concepts*. DOI: 10.5772/intechopen.109164.
15. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-ii44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
16. Ankylosing spondylitis. Clinical recommendations / Association of Rheumatologists of Russia. 2018. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/ (accessed 03.06.2024).
17. Braun J., Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-1390. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
18. Hu W., Yu J., Liu H. et al. Y shape osteotomy in ankylosing spondylitis, a prospective case series with minimum 2 year follow-up. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167792. DOI: 10.1371/journal.pone.0167792.
19. Chang K.W., Chen Y.Y., Lin C.C. et al. Closing wedge osteotomy versus opening wedge osteotomy in ankylosing spondylitis with thoracolumbar kyphotic deformity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(14):1584-1593. DOI: 10.1097/01.brs.0000170300.17082.49.
20. Shin J.K., Lee J.S., Goh T.S., Son S.M. Correlation between clinical outcome and spinopelvic parameters in

- ankylosing spondylitis // *Eur. Spine J.* 2014;23(1):242-247. DOI: 10.1007/s00586-013-2929-8.
21. Klassen A.F., Miller A., Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder // *Pediatrics*. 2004;114(5):e541-e547. DOI: 10.1542/peds.2004-0844.
 22. Nikiphorou E., Ramiro S. Work disability in axial spondyloarthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020;22(9):55. DOI: 10.1007/s11926-020-00932-5.
 23. Волнухин Е.В., Галушко Е.А., Бочкова А.Г. и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1) // Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-49. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1272.
 24. Подряднова М.В., Балабанова Р.М., Урумова М.М., Эрдес Ш.Ф. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда // Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513-519. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-513-519.
 25. Лила А.М., Древал Р.О., Шипицын В.В. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации // Современная ревматология. 2018;12(3):112-119. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119.
 26. Yi E., Ahuja A., Rajput T. et al. Clinical, economic, and humanistic burden associated with delayed diagnosis of axial spondyloarthritis: a systematic review // *Rheumatol. Ther.* 2020;7(1):65-87. DOI: 10.1007/s40744-020-00194-8.
 27. Feldtkeller E., Khan M.A., van der Heijde D. et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis // *Rheumatol. Int.* 2003;23(2):61-66. DOI: 10.1007/s00296-002-0237-4.
 28. Garrido-Cumbrera M., Navarro-Compán V., Bundy C. et al. Identifying parameters associated with delayed diagnosis in axial spondyloarthritis: data from the European map of axial spondyloarthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):705-712. DOI: 10.1093/rheumatology/keab369.
 29. Hay C.A., Packham J., Ryan S., Mallen C.D. et al. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review // *Clin. Rheumatol.* 2022;41(7):1939-1950. DOI: 10.1007/s10067-022-06100-7.
 30. Лапшина С.А., Мясоутова Л.И., Мухина Р.Г., Салихов И.Г. Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани // Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):183-186. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-183-186.
 31. Redeker I., Callhoff J., Hoffmann F. et al. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data // *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1634-1638. DOI: 10.1093/rheumatology/kez090.
 32. Румянцева Д.Г., Эрдес Ш.Ф. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни // Современная ревматология. 2014;52(2):183-186. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-183-186.
 - in ankylosing spondylitis. *Eur. Spine J.* 2014;23(1):242-247. DOI: 10.1007/s00586-013-2929-8.
 21. Klassen A.F., Miller A., Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;114(5):e541-e547. DOI: 10.1542/peds.2004-0844.
 22. Nikiphorou E., Ramiro S. Work disability in axial spondyloarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020;22(9):55. DOI: 10.1007/s11926-020-00932-5.
 23. Volnukhin E.V., Galushko E.A., Bochkova A.G. et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part I). *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-49. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1272. (In Russ.)
 24. Podryadnova M.V., Balabanova R.M., Urumova M.M., Erdes Sh.F. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):513-519. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-513-519. (In Russ.)
 25. Lila A.M., Dreval R.O., Shipitsyn V.V. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-119. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119. (In Russ.)
 26. Yi E., Ahuja A., Rajput T. et al. Clinical, economic, and humanistic burden associated with delayed diagnosis of axial spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol. Ther.* 2020;7(1):65-87. DOI: 10.1007/s40744-020-00194-8.
 27. Feldtkeller E., Khan M.A., van der Heijde D. et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* 2003;23(2):61-66. DOI: 10.1007/s00296-002-0237-4.
 28. Garrido-Cumbrera M., Navarro-Compán V., Bundy C. et al. Identifying parameters associated with delayed diagnosis in axial spondyloarthritis: data from the European map of axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):705-712. DOI: 10.1093/rheumatology/keab369.
 29. Hay C.A., Packham J., Ryan S., Mallen C.D. et al. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review. *Clin. Rheumatol.* 2022;41(7):1939-1950. DOI: 10.1007/s10067-022-06100-7.
 30. Lapshina S.A., Myasoutova L.I., Mukhina R.G., Salikhov I.G. Effectiveness of educational programs on early diagnosis of ankylosing spondylitis for primary care physicians in Kazan. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):183-186. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-183-186. (In Russ.)
 31. Redeker I., Callhoff J., Hoffmann F., et al. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(9):1634-1638. DOI: 10.1093/rheumatology/kez090.
 32. Rumyantseva D.G., Erdes Sh.F. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10. (In Russ.)

- 2019;13(4):4-10. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10.
33. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):43-48. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1415.
34. Barnett R., Ingram T., Sengupta R. Axial spondyloarthritis 10 years on: still looking for the lost tribe // *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(14):iv25-iv37. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa472.
35. Mennini F.S., Viti R., Marcellusi A. et al. Economic evaluation of spondyloarthritis: economic impact of diagnostic delay in Italy // *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2018;10:45-51. DOI: 10.2147/CEOR.S144209.
36. van Nies J.A.B., Krabben A., Schoones J.W. et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review // *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(5):861-870. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.
37. Burgers L.E., Raza K., Van Der Helm-Van Mil A.H. Window of opportunity in rheumatoid arthritis-Definitions and supporting evidence: From old to new perspectives // *RMD Open*. 2019;5(1):e000870. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000870.
38. Benavent D., Capelusnik D., Ramiro S. et al. Looking through the window of opportunity in axial spondyloarthritis? // *Joint Bone Spine*. 2023;90(6):105603. DOI: 10.1016/j.jbspin.2023.105603.
39. Capelusnik D., Benavent D., van der Heijde D. et al. Treating spondyloarthritis early: does it matter? Results from a systematic literature review // *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1398-1409. DOI: 10.1093/rheumatology/keac532.
40. Benavent D., Capelusnik D., van der Heijde D. et al. How is early spondyloarthritis defined in the literature? Results from a systematic review // *Semin. Arthritis Rheum.* 2022;55:152032. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.152032.
41. Navarro-Compán V., Benavent D., Capelusnik D. et al. ASAS consensus definition of early axial spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2023;ard-2023-224232. DOI: 10.1136/ard-2023-224232.
42. Protopopov M., Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018;14(6):525-533. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1477591.
43. Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update // *Ann. Rheum. Dis.* 2022;82(1):19-34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.
44. Milota T., Hurnakova J., Pavelka K. et al. Delayed treatment with a tumor necrosis factor alpha blocker associated with worse outcomes in patients with spondyloarthritis: data from the Czech National Registry ATTRA // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2022;14:1759720X221081649. DOI: 10.1177/1759720X221081649.
45. Ogdie A., Benjamin Nowell W., Reynolds R. et al. Real-world patient experience on the path to diagnosis of ankylosing spondylitis // *Rheumatol. Ther.* 2019;6(2):255-267. DOI: 10.1007/s40744-019-0153-7.
46. Dube C.E., Lapane K.L., Ferrucci K.A. et al. Personal experiences with diagnostic delay among axial spondyloarthritis patients: a qualitative study. *Rheumatol. Ther.* 2021;8(2):1015-1030. DOI: 10.1007/s40744-019-0153-7.
33. Dubinina T.V., Erdes Sh.F. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):43-48. DOI: 10.14412/1995-4484-2010-1415. (In Russ.)
34. Barnett R., Ingram T., Sengupta R. Axial spondyloarthritis 10 years on: still looking for the lost tribe. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv25-iv37. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa472.
35. Mennini F.S., Viti R., Marcellusi A. et al. Economic evaluation of spondyloarthritis: economic impact of diagnostic delay in Italy. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2018;10:45-51. DOI: 10.2147/CEOR.S144209.
36. van Nies J.A.B., Krabben A., Schoones J.W. et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(5):861-870. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.
37. Burgers L.E., Raza K., Van Der Helm-Van Mil A.H. Window of opportunity in rheumatoid arthritis-Definitions and supporting evidence: From old to new perspectives. *RMD Open*. 2019;5(1):e000870. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000870.
38. Benavent D., Capelusnik D., Ramiro S. et al. Looking through the window of opportunity in axial spondyloarthritis? *Joint Bone Spine*. 2023;90(6):105603. DOI: 10.1016/j.jbspin.2023.105603.
39. Capelusnik D., Benavent D., van der Heijde D. et al. Treating spondyloarthritis early: does it matter? Results from a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1398-1409. DOI: 10.1093/rheumatology/keac532.
40. Benavent D., Capelusnik D., van der Heijde D. et al. How is early spondyloarthritis defined in the literature? Results from a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2022;55:152032. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.152032.
41. Navarro-Compán V., Benavent D., Capelusnik D. et al. ASAS consensus definition of early axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2023;ard-2023-224232. DOI: 10.1136/ard-2023-224232.
42. Protopopov M., Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018;14(6):525-533. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1477591.
43. Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2022;82(1):19-34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.
44. Milota T., Hurnakova J., Pavelka K. et al. Delayed treatment with a tumor necrosis factor alpha blocker associated with worse outcomes in patients with spondyloarthritis: data from the Czech National Registry ATTRA. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2022;14:1759720X221081649. DOI: 10.1177/1759720X221081649.
45. Ogdie A., Benjamin Nowell W., Reynolds R. et al. Real-world patient experience on the path to diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Ther.* 2019;6(2):255-267. DOI: 10.1007/s40744-019-0153-7.
46. Dube C.E., Lapane K.L., Ferrucci K.A. et al. Personal experiences with diagnostic delay among axial spondyloarthritis patients: a qualitative study. *Rheumatol. Ther.* 2021;8(2):1015-1030. DOI: 10.1007/s40744-019-0153-7.

- loarthritis patients: a qualitative study // *Rheumatol. Ther.* 2021;8(2):1015-1030. DOI: 10.1007/s40744-019-0153-7.
47. Landewé R.B.M. Overdiagnosis and overtreatment in rheumatology: a little caution is in order // *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(10):1394-1396. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213700.
48. Эрдеc Ш.Ф., Коротаева Т.В. Прогрессирование аксиального спондилоартрита // *Современная ревматология.* 2021;15(3):7-14. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-7-14.
49. Rossini M., Viapiana O., Adami S. et al. Focal bone involvement in inflammatory arthritis: the role of IL17 // *Rheumatol Int.* 2016;36(4):469-482. DOI: 10.1007/s00296-015-3387-x.
50. McGonagle D., Stockwin L., Isaaks J., Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. Additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites // *J. Rheumatol.* 2001;28(10):2155-2159.
51. Delgado-Calle J., Sato A.Y., Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone // *Bone.* 2017;96:29-37. DOI: 10.1016/j.bone.2016.10.007.
52. Baron R., Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton // *Endocrinology.* 2007;148(6):2635-2643. DOI: 10.1210/en.2007-0270.
53. Omran A., Atanasova D., Landgren F., Magnusson P. Sclerostin: from molecule to clinical biomarker // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):4751. DOI: 10.3390/ijms23094751.
54. Ito N., Prideaux M., Wijenayaka A.R. et al. Sclerostin directly stimulates osteocyte synthesis of fibroblast growth factor-23 // *Calcif Tissue Int.* 2021;109(1):66-76. DOI: 10.1007/s00223-021-00823-6.
55. Perrotta F.M., Ceccarelli F., Barbati C. et al. Serum sclerostin as a possible biomarker in ankylosing spondylitis: a case-control study // *J. Immunol. Res.* 2018;2018:9101964. DOI: 10.1155/2018/9101964.
56. 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;60(11):3257-3262. DOI: 10.1002/art.24888.
57. Wu M., Chen M., Yang J. et al. Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis // *Clin. Chim. Acta.* 2018;481:177-183. DOI: 10.1016/j.cca.2018.03.010.
58. Sakellariou G.T., 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;84(3):309-315. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.05.008.
59. 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;41(7):1349-1356. DOI: 10.3899/jrheum.131199.
60. Heiland G.R., Appel H., Poddubnyy D. et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syn-desmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71(4):572-574. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200216.
47. Landewé R.B.M. Overdiagnosis and overtreatment in rheumatology: a little caution is in order. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(10):1394-1396. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213700.
48. Erdes Sh.F., Korotaeva T.V. Progression of axial spondyloarthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(3):7-14. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-7-14. (In Russ.)
49. Rossini M., Viapiana O., Adami S. et al. Focal bone involvement in inflammatory arthritis: the role of IL17. *Rheumatol Int.* 2016;36(4):469-482. DOI: 10.1007/s00296-015-3387-x.
50. McGonagle D., Stockwin L., Isaaks J., Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. Additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J. Rheumatol.* 2001;28(10):2155-2159.
51. Delgado-Calle J., Sato A.Y., Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone.* 2017;96:29-37. DOI: 10.1016/j.bone.2016.10.007.
52. Baron R., Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology.* 2007;148(6):2635-2643. DOI: 10.1210/en.2007-0270.
53. Omran A., Atanasova D., Landgren F., Magnusson P. Sclerostin: from molecule to clinical biomarker. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):4751. DOI: 10.3390/ijms23094751.
54. Ito N., Prideaux M., Wijenayaka A.R. et al. Sclerostin directly stimulates osteocyte synthesis of fibroblast growth factor-23. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(1):66-76. DOI: 10.1007/s00223-021-00823-6.
55. Perrotta F.M., Ceccarelli F., Barbati C. et al. Serum sclerostin as a possible biomarker in ankylosing spondylitis: a case-control study. *J. Immunol. Res.* 2018;2018:9101964. DOI: 10.1155/2018/9101964.
56. 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;60(11):3257-3262. DOI: 10.1002/art.24888.
57. Wu M., Chen M., Yang J. et al. Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2018;481:177-183. DOI: 10.1016/j.cca.2018.03.010.
58. Sakellariou G.T., 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;84(3):309-315. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.05.008.
59. 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;41(7):1349-1356. DOI: 10.3899/jrheum.131199.
60. Heiland G.R., Appel H., Poddubnyy D. et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syn-desmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71(4):572-574. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200216.
61. Daoussis D., Kanellou A., Panagiotopoulos E., Papa-christou D. DKK-1 is underexpressed in mesenchymal stem cells from patients with ankylosing spondylitis

61. Daoussis D., Kanellou A., Panagiotopoulos E., Papanichou D. DKK-1 is underexpressed in mesenchymal stem cells from patients with ankylosing spondylitis and further downregulated by IL-17 // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(12):6660. DOI: 10.3390/ijms23126660.
62. Toussiot E. The influence of adipokines on radiographic damage in inflammatory rheumatic diseases // *Biomedicines*. 2023;11(2):536. DOI: 10.3390/biomedicines11020536.
63. Moschen A.R., Geiger S., Gerner R., Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease // *Mutat. Res.* 2010;690(1-2):95-101. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.06.012.
64. Rademacher J., Siderius M., Gellert L. et al. Baseline serum biomarkers of inflammation, bone turnover and adipokines predict spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy // *Semin. Arthritis Rheum.* 2022;53:151974. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.151974.
65. 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;67(3):678-685. DOI: 10.1002/art.38968.
- and further downregulated by IL-17. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(12):6660. DOI: 10.3390/ijms23126660.
62. Toussiot E. The Influence of adipokines on radiographic damage in inflammatory rheumatic diseases. *Biomedicines*. 2023;11(2):536. DOI: 10.3390/biomedicines11020536.
63. Moschen A.R., Geiger S., Gerner R., Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin and its role in inflammation-related bone disease. *Mutat. Res.* 2010;690(1-2):95-101. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.06.012.
64. Rademacher J., Siderius M., Gellert L. et al. Baseline serum biomarkers of inflammation, bone turnover and adipokines predict spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy. *Semin. Arthritis Rheum.* 2022;53:151974. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.151974.
65. 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;67(3):678-685. DOI: 10.1002/art.38968.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8529-4105.

Юшина Елена Сергеевна – аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7781-3593.

ABOUT THE AUTHORS

Elena V. Zonova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8529-4105.

Elena S. Yushina – Post-graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7781-3593.