

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕКАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

ДАВЫДОВ ДЕНИС АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5524-1616; Scopus Author ID: 57217159189; Researcher ID: JWP-2975-2024; аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, тел.: +7 (981) 765-27-21. E-mail: davydov.rheum@gmail.com

МАРЧЕНКО ВАЛЕРИЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-2440-7222; Scopus Author ID: 57206419660; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: marchvn@mail.ru

КУЗНЕЦОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5318-354X; Scopus Author ID: 57205585994; канд. мед. наук, врач Лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: lariwar@mail.ru

ЛАПИН СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4998-3699; Scopus Author ID: 7006205727; канд. мед. наук, заведующий Лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: svlapin@mail.ru

РУБИНШТЕЙН АРТЕМ АРКАДЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-8493-5211; Scopus Author ID: 57417440100; ординатор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: arrubin6@mail.ru

ЩУКИНА ОКСАНА БОРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8402-0743; Scopus Author ID: 35761206900; докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8. E-mail: burmao@gmail.com

Реферат. Введение. Спондилоартриты представлены различными хроническими заболеваниями, включая классический аксиальный спондилоартрит и спондилоартрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, включая болезнь Крона. Диагностика последнего может быть затруднена в связи с наличием хронического субклинического воспаления кишечника при классическом аксиальном спондилоартрите, характеризующегося повышением концентрации фекального кальпротектина в 40–70 % случаев. Важную роль в патогенезе болезни Крона играет эозинофильное воспаление в кишечнике, которое можно обнаружить с помощью фекального эозинофильного нейротоксина. **Цель.** Исследовать различия в концентрациях фекальных кальпротектина и эозинофильного нейротоксина у пациентов с аксиальным спондилоартритом, болезнью Крона, а также их сочетанием, и установить значение данных биомаркеров в дифференциальной диагностике «классического» и ассоциированного с болезнью Крона вариантов аксиального спондилоартрита. **Материалы и методы.** Обследовано 16 пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона (группа А), 29 пациентов с аксиальным спондилоартритом (группа В), 25 пациентов с болезнью Крона (группа С). Исследовались концентрации кальпротектина и эозинофильного нейротоксина в стуле методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка проведена с использованием непараметрических критериев, метода логистической регрессии, ROC-кривой. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено статистически значимое повышение медиан концентраций фекального кальпротектина (критерий Краскела-Уоллиса – 8,624; $p = 0,013$) и эозинофильного нейротоксина (критерий Краскела-Уоллиса – 6,605; $p = 0,037$) в группе А. Для обоих фекальных маркеров различия были статистически значимы в сравнении с пациентами из группы В (кальпротектин: U-критерий – 13,395; $p = 0,026$; эозинофильный нейротоксин: U-критерий – 11,406; $p = 0,038$). Концентрация фекального кальпротектина 177,28 мкг/г и выше позволила правильно классифицировать пациентов групп А и В в 76,2% случаев, а уровень эозинофильного нейротоксина 0,745 мкг/г и выше – в 78,6% случаев; площадь под ROC-кривой для кальпротектина составила 0,903 ($p = 0,001$), для эозинофильного нейротоксина – 0,882 ($p = 0,002$). Комбинированная модель логистической регрессии с концентрациями фекального кальпротектина 120,32 мкг/г и выше и эозинофильного нейротоксина 0,700 мкг/г и выше имела диагностическую точность 84,0% (чувствительность – 87,5%, специфичность – 77,8%). **Выводы.** Комбинированное исследование фекального кальпротектина и эозинофильного нейротоксина с пороговыми концентрациями 120,32 мкг/г и 0,700 мкг/г, соответственно, позволяет более точно дифференцировать классический аксиальный спондилоартрит и аксиальный спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона, чем изолированная оценка данных маркеров.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, эозинофильный нейротоксин, эозинофильный белок X, фекальный кальпротектин.

Для ссылки: Давыдов Д.А., Марченко В.Н., Кузнецова Д.А., [и др.]. Прогностическое значение фекальных маркеров в диагностике аксиального спондилоартрита, ассоциированного с болезнью Крона // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 6. – С.28–36. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).28-36.

PROGNOSTIC VALUE OF FECAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS ASSOCIATED WITH CROHN'S DISEASE

DAVYDOV DENIS A., ORCID ID: 0000-0002-5524-1616; Scopus Author ID: 57217159189; Researcher ID: JWP-2975-2024, Postgraduate Student, Hospital Therapy Department, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. Tel.: +7 (981) 765-27-21. E-mail: davydov.rheum@gmail.com

MARCHENKO VALERIY N., ORCID ID: 0000-0002-2440-7222; Scopus Author ID: 57206419660; Dr. sc. med., Professor, Hospital Therapy Department, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: marchvn@mail.ru

KUZNETSOVA DARIA A., ORCID ID: 0000-0001-5318-354X; Scopus Author ID: 57205585994; Cand. sc. med., Physician at the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: lariwar@mail.ru

LAPIN SERGEY V., ORCID ID: 0000-0002-4998-3699; Scopus Author ID: 7006205727; Cand. sc. med., Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: svlapin@mail.ru

RUBINSTEIN ARTEM A., ORCID ID: 0000-0002-8493-5211; Scopus Author ID: 57417440100; Resident, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: arrubin6@mail.ru

SHCHUKINA OKSANA B., ORCID ID: 0000-0001-8402-0743; Scopus Author ID: 35761206900. MD, Dr. sc. med., Professor, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., 197022 Saint Petersburg, Russia. E-mail: burmao@gmail.com

Abstract. Introduction. Spondyloarthritis is presented by various chronic diseases, including classical axial spondyloarthritis and spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases, particularly Crohn's disease. Diagnosis of the latter one may be difficult due to chronic subclinical intestinal inflammation in classic axial spondyloarthritis characterized by the increased fecal calprotectin levels in 40–70% of cases. Gut eosinophilic inflammation to be detected by fecal eosinophilic neurotoxin plays an important role in the Crohn's disease pathogenesis. **Aim.** To examine differences in the fecal calprotectin and eosinophilic neurotoxin concentrations in patients with axial spondyloarthritis, Crohn's disease, and their combination and to establish the significance of biomarkers in the differential diagnosis of classical and Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis. **Materials and Methods.** 16 patients with axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease (group A), 29 patients with axial spondyloarthritis (group B), and 25 patients with Crohn's disease (group C) were examined. Calprotectin and eosinophil-derived neurotoxin in feces were studied by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was carried out using nonparametric criteria, logistic regression, and ROC-curve. **Results and Discussion.** A statistically significant increase in the median concentrations of fecal calprotectin (Kruskal-Wallis criterion – 8.624; $p = 0.013$) and eosinophil-derived neurotoxin (Kruskal-Wallis criterion – 6.605; $p = 0.037$) was found in group A. For both fecal markers, the differences were significant as compared to patients from group B (fecal calprotectin: U-test – 13.395; $p = 0.026$; eosinophil-derived neurotoxin: U-test – 11.406; $p = 0.038$). The value of calprotectin in stool of 177.28 $\mu\text{g/g}$ and above have allowed to correctly classify patients of groups A and B in 76.2% of cases, and the level of eosinophilic neurotoxin of 0.745 $\mu\text{g/g}$ and above – in 78.6% of cases; the area under the ROC-curve has been 0.903 ($p = 0.001$) for fecal calprotectin and 0.882 ($p = 0.002$) for eosinophil-derived neurotoxin. Combined model with fecal calprotectin 120.32 $\mu\text{g/g}$ and above and eosinophil-derived neurotoxin 0.700 $\mu\text{g/g}$ and above have had an accuracy of 84.0% (sensitivity – 87.5%, specificity – 77.8%). **Conclusions.** A combined study of fecal calprotectin and eosinophil-derived neurotoxin with the cut-off levels of 120.32 $\mu\text{g/g}$ and 0.700 $\mu\text{g/g}$, respectively, allows differentiating Crohn's disease-associated and classical axial spondyloarthritis more accurately than an isolated assessment of these markers.

Keywords: axial spondyloarthritis, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, eosinophil-derived neurotoxin, eosinophilic protein X, fecal calprotectin.

For reference: Davydov DA, Marchenko VN, Kuznetsova DA, et al. Prognostic value of fecal markers in the diagnosis of axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17(6): 28-36. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).28-36.

Обоснование. Спондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими/магнитно-резонансно-томографическими (МРТ) и генетическими особенностями [1]. Одним из наиболее изученных заболеваний в данной группе является аксиальный спондилоартрит (АксСпА), который, согласно современным представлениям, подразделяется на нерентгенографический и рентгенографический, известный также как анкилозирующий спондилит (АС) или болезнь Бехтерева. Первые подробные описания «классического» АС были представлены в 1890-ых гг. В.М. Бехтеревым, А. Штрюмпелем и П. Мари. В дальнейшем было обнаружено, что среди больных СпА несколько

чаще, чем в популяции, встречаются симптомы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), которые в настоящее время представлены болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК). Концепция СпА, включающая варианты, ассоциированные с ВЗК, была закреплена в классификации V.Wright и J.M.Moll еще в 1974-1976 гг. В 2009 г. наличие у пациента ВЗК было включено в качестве одного из критериев классификации АксСпА Международного общества по изучению СпА (Assessment in SpondyloArthritis international Society, ASAS) [2-3].

Распространенность ВЗК во всем мире в среднем составляет 50–200 случаев на 100 тыс. населения, а по некоторым данным, может превышать 300 случаев на 100 тыс. населения. У 50% больных ВЗК в течение жизни развивается по крайней мере одно

внекишечное проявление с поражением любых систем органов, в том числе опорно-двигательного аппарата, риск вовлечения которого увеличивается более чем в 5 раз при поражении кожи, глаз и печени (первичный склерозирующий холангит). У 2-16% пациентов с ВЗК обнаруживают аксиальное поражение скелета, при этом несколько чаще этот вариант встречается при БК [4-9].

Как и другие заболевания «семейства» СпА, ВЗК-ассоциированный вариант характеризуется преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов. Воспалительная боль в спине, являющаяся характерным проявлением «классического» АксСпА, у пациентов с ВЗК-ассоциированным АксСпА встречается до 53% случаев, и имеет сопоставимые диагностические характеристики для выявления воспалительного поражения осевого скелета у больных ВЗК в сравнении с обычной популяцией с хронической болью в спине [9, 10]. При этом не существует отдельных критериев ВЗК-ассоциированного АксСпА. Обычно у пациентов с доказанными БК или ЯК диагноз устанавливается на основании Нью-Йоркских модифицированных критериев 1984 г. для АС или классификационных критериев ASAS 2009 г. для нерентгенографического аксСпА [4,11].

Труднее диагностировать заболевание в ситуации, когда развитие СпА предшествует манифестации ВЗК, что встречается в 10-15% случаев. Более того, клинические и рентгенологические признаки ВЗК-ассоциированного АксСпА сходны с соответствующими проявлениями «классического» АксСпА, что также затрудняет своевременную диагностику. Также примерно у 50% больных СпА преимущественно в терминальном отделе подвздошной кишки обнаруживают различные микроскопические признаки воспаления кишечника, одним из гистологических вариантов которого является хроническое воспаление, имитирующее раннюю стадию БК. Отражением субклинического воспаления слизистой оболочки кишечника при СпА служит тот факт, что у 40-70% пациентов с АксСпА выявляют повышение концентрации фекального кальпротектина (fecal calprotectin, FC), коррелирующей с суставной активностью [12-14]. Исходя из этих данных, сочетание БК и аксСпА можно рассматривать в качестве удобной модели для изучения патогенетической оси «кишечник-суставы» в развитии различных вариантов СпА.

Исследования последних лет указывают на то, что помимо клеток адаптивного иммунного ответа в патогенезе ВЗК важную роль могут играть эозинофильные гранулоциты. В различные фазы воспалительной активности при БК и ЯК обнаруживали свидетельства повышения не только количества эозинофилов в слизистой оболочке кишечника, но и секретируемых в их гранулах белков, таких как эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин (eosinophil-derived neurotoxin, EDN), эозинофильная пероксидаза и другие. Непосредственно модулируя активность фибробластов путем секреции трансформирующего фактора роста β , эозинофилы могут регулировать процессы фиброза в толще кишечника, что явля-

ется ключевым звеном в контексте формирования фибростенотических осложнений БК [15,16]. Таким образом, маркеры эозинофильного воспаления в кишечнике могут оказаться полезны в качестве вспомогательного неинвазивного метода диагностики ВЗК, в том числе БК.

Цель работы. Исследовать различия в концентрациях фекальных маркеров FC и EDN у пациентов с АксСпА, БК, а также их сочетанием. Установить значение данных биомаркеров в дифференциальной диагностике «классического» АксСпА (без ВЗК) и БК-ассоциированного АксСпА (БК-АксСпА).

Материалы и методы. Обследовали 16 пациентов с БК-АксСпА (группа А), 29 – с «классическим» АксСпА (группа В) и 25 – с БК (группа С). Диагноз АксСпА устанавливался на основании классификационных критериев ASAS 2009 г. (для нерентгенографического аксСпА) или Модифицированных Нью-Йоркских критериев 1984 г. (для АС); критерием включения было активное течение заболевания, оцениваемое по валидированным индексам активности и/или наличию остеоита при магнитно-резонансной томографии (МРТ, аппарат Signa 1.5T, GE Hangwei Medical Systems Co.Ltd, Китай). Диагноз БК устанавливал врач-гастроэнтеролог, специализирующийся на ведении пациентов с ВЗК, на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных; критерием включения было активное течение БК на основании клинических, лабораторных и/или эндоскопических данных. В группу А включали при одновременном удовлетворении критериев включения для групп В и С. Критерии исключения: наличие анамнеза злокачественных новообразований, хронические инфекционные заболевания, наличие других ревматологических заболеваний (согласно соответствующим классификационным критериям).

Исследовали скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ) в крови, у пациентов с АксСпА оценивали наличие носительства человеческого лейкоцитарного антигена В27 (HLA-B27). Из фекальных маркеров воспаления методом количественного иммуноферментного анализа исследовали FC с использованием тест-системы BÜHLMANN fCAL ELISA (BÜHLMANN Laboratories AG, Швейцария) и EDN с использованием тест-системы IDK EDN ELISA (Immundiagnostik AG, Германия).

Суставную активность при АксСпА оценивали по Батскому индексу активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI), Счету активности при АС (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) с расчетом по СРБ. Качество жизни у пациентов с АксСпА исследовали с помощью соответствующего опросника (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, ASQoL). Функциональный статус при АксСпА оценивался по Батскому метрологическому индексу АС по 10-балльной шкале (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index 10, BASMI-10) и Батскому функциональному индексу при АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI). Клиническую активность БК определяли по индексам Беста (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) и Харви-Брэдшоу.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета программы Statistics 26 (IBM SPSS, США). Значимыми считали различия с достоверностью $p < 0,05$. Использовали методы описательной статистики. Для сравнения медиан использовали тест Краскела-Уоллиса с попарным сравнением по U-критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для решения задачи классификации применяли ROC-анализ с построением ROC-кривой, а также метод бинарной логистической регрессии.

Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (протокол № 8 от 26.11.2021). Все испытуемые подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты.

Характеристика исследуемых групп.

Не выявили различий в медианах возраста (критерий Краскела-Уоллиса = 2,848; $p = 0,241$) и продолжительности заболевания (критерий Краскела-Уоллиса = 3,660; $p = 0,160$) между исследуемыми группами. Значения СОЭ и СРБ в группах испытуемых также не имели статистически значимых различий (табл. 1).

Особенности течения аксиального спондилоартрита.

Носительство антигена HLA-B27 встречалось у 79,3% испытуемых группы В и лишь у 50,0% – группы А (критерий $\chi^2 = 4,133$; $p = 0,042$). Вероятность отрицательного результата типирования антигена

HLA-B27 у пациентов с БК-АкксСпА была примерно в 3,8 раз выше, чем у пациентов с АкксСпА (отношение шансов – 3,833; 95% доверительный интервал: 1,014-14,487). На момент исследования достоверный сакроилиит по результатам рентгенографии выявили у 51,7% пациентов с АкксСпА и 31,3% с БК-акксСпА (критерий $\chi^2 = 1,751$; $p = 0,186$), а по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) – у 58,6% и 75,0% (критерий $\chi^2 = 1,207$; $p = 0,272$), соответственно. Показатели распространенности артрита, энтезита и ВБС у пациентов с АкксСпА и БК-акксСпА были сопоставимы и составили 48,3% и 37,5% (критерий $\chi^2 = 0,485$; $p = 0,486$), 27,6% и 31,3% (критерий $\chi^2 = 0,067$; $p = 0,795$), 58,6% и 62,5% (критерий $\chi^2 = 0,065$; $p = 0,799$), соответственно. При сравнении медиан индексов активности выявлено статистически значимо более высокие уровни BASDAI и ASQoL у испытуемых группы А в сравнении с группой В, в то время как активность по ASDAS была сопоставима в обеих группах. В свою очередь, степень функциональных ограничений не различалась в двух группах как по результатам опросника BASFI, так и по данным метрологического индекса BASMI (табл. 1).

Особенности течения болезни Крона.

В группе А фибростенотическую форму БК обнаружили у 12,5% против 40,0% в группе С, однако данные различия оказались статистически незначимы (критерий $\chi^2 = 3,564$; $p = 0,059$). Воспалительная форма БК была у 87,5% и 60,0%, соответственно. Перианальное поражение выявили у 18,8% испытуемых с БК-акксСпА и 40,0% с БК без спондилоартрита (критерий $\chi^2 = 2,035$; $p = 0,154$), тяжелое течение

Таблица 1

Сравнение количественных параметров исследуемых групп

Table 1

Comparison of quantitative parameters in the groups studied

Группа	БК-АкксСпА (n=16)		АкксСпА (n=29)		БК (n=25)		Статистическая значимость*
	М	Q ₁ -Q ₃	М	Q ₁ -Q ₃	М	Q ₁ -Q ₃	
Возраст, лет	36	24-42	38	32-47	34	26-46	$p = 0,241$
Длительность заболевания, лет	7	3-12	11	5-17	6	3-11	$p = 0,160$
СОЭ, мм/ч	17	9-24	17	10-33	16	10-26	$p = 0,977$
СРБ, мг/л	4,00	0,40-16,63	9,68	0,90-30,79	1,94	1,23-11,49	$p = 0,329$
BASDAI	4,5	3,7-6,0	2,8	1,6-3,4	-	-	$p = 0,010$
ASDAS	3,01	2,21-3,36	2,80	1,56-3,47	-	-	$p = 0,816$
BASFI	4,3	2,5-5,9	2,1	0,7-4,5	-	-	$p = 0,234$
BASMI-10	2,1	1,2-3,0	1,8	1,0-2,4	-	-	$p = 0,628$
ASQoL	11	7-17	6	2-7	-	-	$p = 0,046$
CDAI	151	115-177	-	-	147	84-222	$p = 0,818$
Индекс Харви-Брэдшоу	4	2-6	-	-	6	3-10	$p = 0,321$

*Примечание. Для сравнения медиан 2 групп использовали U-критерий Манна-Уитни, 3 групп – критерий Краскела-Уоллиса с post-hoc критерием Манна-Уитни.

АкксСпА – аксиальный спондилоартрит; БК – болезнь Крона; БК-АкксСпА – аксиальный спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI – Bath's Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI-10 – Bath's Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CDAI – Crohn's Disease Activity Index; EDN – эозинофильный нейротоксин в стуле; FC – фекальный кальпротектин; М – медиана; Q₁-Q₃ – верхний и нижний квартили.

axSpA – axial spondyloarthritis; CD – Crohn's disease; CD-axSpA – axial spindyloarthritis associated with Crohn's disease; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASQoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI – Bath's Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASMI-10 – Bath's Ankylosing Spondylitis Metrology Index; CDAI – Crohn's Disease Activity Index; EDN – eosinophilic-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin; М – median; Q₁-Q₃ – the lower quartile and the upper quartile.

БК – у 43,8% и 60,0%, соответственно (критерий $\chi^2 = 1,036$; $p = 0,309$). При этом различные хирургические вмешательства по поводу БК в анамнезе были у 44,0% пациентов группы С, в то время как в группе А случаев хирургического лечения не обнаружено (критерий $\chi^2 = 9,621$; $p = 0,002$). Стероидзависимое течение БК было у 43,8% испытуемых с БК-АкксПА и 20,0% с БК (критерий $\chi^2 = 2,658$; $p = 0,103$), стероидрезистентное течение выявили у 8,0% пациентов с БК и ни у одного – с БК-АкксПА (критерий $\chi^2 = 1,346$; $p = 0,246$). Также не обнаружили статистически значимых различий в величине клинических индексов активности Харви Брэдшоу и CDAI между испытуемыми двух групп (табл. 1).

Оценка фекальных маркеров воспаления.

Повышение концентрации FC более 50 мкг/г обнаружили у 100% испытуемых с БК-акксПА, у 69,0% пациентов с классическим акксПА и у 88,0% пациентов с БК. Повышенная концентрация EDN (более 0,36 мкг/г) была у 87,5% испытуемых в группе А, у 48,3% – в группе В и в 72,0% - в группе С. При сравнении групп по критерию Краскела-Уоллиса выявили статистически значимые различия медиан концентраций FC (статистика критерия = 8,624; $p = 0,013$) и EDN (статистика критерия = 6,605; $p = 0,037$). Парное сравнение продемонстрировало статистически значимое повышение FC и EDN у пациентов с БК-АкксПА в сравнении с изолированным течением АкксПА. Средние уровни обоих фекальных маркеров воспаления не имели статистически значимых различий между испытуемыми из групп В и С (табл. 2).

Произвели ROC-анализ для определения значимости измерения концентрации фекальных маркеров воспаления, а именно FC и EDN, в классификации «классического» и БК-ассоциированного АкксПА. Использование FC с пороговой концентрацией 177,28 мкг/г и выше позволило правильно классифицировать пациентов из групп А и В с чувствительностью 77,3% и специфичностью 75,0%, диагностическая точность теста составила 76,2%.

В свою очередь, модель, использующая уровень отсечки EDN 0,745 мкг/г, позволяет обнаружить БК при АкксПА с чувствительностью 70,8% и специфичностью 88,9%, при этом данная модель правильно классифицировала заболевание в 78,6% случаев. ROC-кривая двух моделей представлена на рисунке 1. Площадь под кривой для FC составила 0,903 (95% доверительный интервал: 0,776-1,000; $p = 0,001$), для EDN – 0,882 (95% доверительный интервал: 0,750-1,000; $p = 0,002$).

С целью улучшения методов неинвазивной диагностики БК при АкксПА построили модель логистической регрессии, сочетающая оценку FC и EDN. Комбинированный тест с концентрациями FC 120,32 мкг/г и выше или EDN 0,700 мкг/г и выше продемонстрировал чувствительность 87,5% и специфичность 77,8% в классификации пациентов групп А и В, диагностическая точность теста составила 84,0%.

Обсуждение.

СПА характеризуются повышенным риском развития ВЗК, потенциально инвалидизирующих заболеваний, раннее выявление которых, в целом, способствует росту качества оказываемой медицинской помощи [17]. При этом диагностический поиск БК у пациентов с акксПА иногда связан с определенными трудностями. Не существует «золотого стандарта» или однозначных диагностических критериев БК, диагноз устанавливается на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [6]. Более того, важность раннего выявления ВЗК у данной категории пациентов обусловлена потенциальными как негативными последствиями, связанными с длительной терапией АкксПА, например, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ингибиторами интерлейкина-17, так и предполагаемым увеличением риска прогрессирования БК [18]. С этой целью ведутся работы по созданию и валидации наиболее точных и эконо-

Таблица 2

Сравнение фекальных маркеров в исследуемых группах

Table 2

Comparison of fecal markers in the groups studied

Группа	БК-АкксПА (n=16)		АкксПА (n=29)		БК (n=25)		Статистическая значимость (критерий Краскела-Уоллиса)
	М	Q ₁ -Q ₃	М	Q ₁ -Q ₃	М	Q ₁ -Q ₃	
FC, мкг/г	929,77	761,49-1193,27	125,39	49,93-309,97	356,36	120,32-1805,00	0.013*
EDN, мкг/г	2,30	1,19-7,67	0,39	0,10-0,56	1,94	0,40-3,22	0.037†

Примечание. Парное сравнение (U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони): *FC – БК-акксПА vs акксПА (U-критерий – 13.395; $p = 0.026$), АкксПА vs БК (U-критерий – 8.890; $p = 0.083$), БК-АкксПА vs БК (U-критерий – 4.505; $p = 1.000$); †EDN – БК-акксПА vs акксПА (U-критерий – 11.406; $p = 0.038$), АкксПА vs БК (U-критерий – 7.550; $p = 0.190$), БК-АкксПА vs БК (U-критерий – 3.856; $p = 1.000$). АкксПА – аксиальный спондилоартрит; БК – болезнь Крона; БК-АкксПА – аксиальный спондилоартрит, ассоциированный с болезнью Крона; EDN – eosinophilic-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin; M – медиана; Q₁-Q₃ – верхний и нижний квартили.

Pairwise comparison (Bonferroni-corrected Mann-Whitney U test): *FC – CD-axSpA vs axSpA (U test – 13.395; $p = 0.026$), axSpA vs CD (U test – 8.890; $p = 0.083$), CD-axSpA vs CD (U test – 4.505; $p = 1.000$); †EDN – CD-axSpA vs axSpA (U test – 11.406; $p = 0.038$), axSpA vs CD (U test – 7.550; $p = 0.190$) CD-axSpA vs CD (U test – 3.856; $p = 1.000$). axSpA – axial spondyloarthritis; CD – Crohn's disease; CD-axSpA – axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease; EDN – eosinophilic-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin; M – median; Q₁-Q₃ – the lower quartile and the upper quartile.

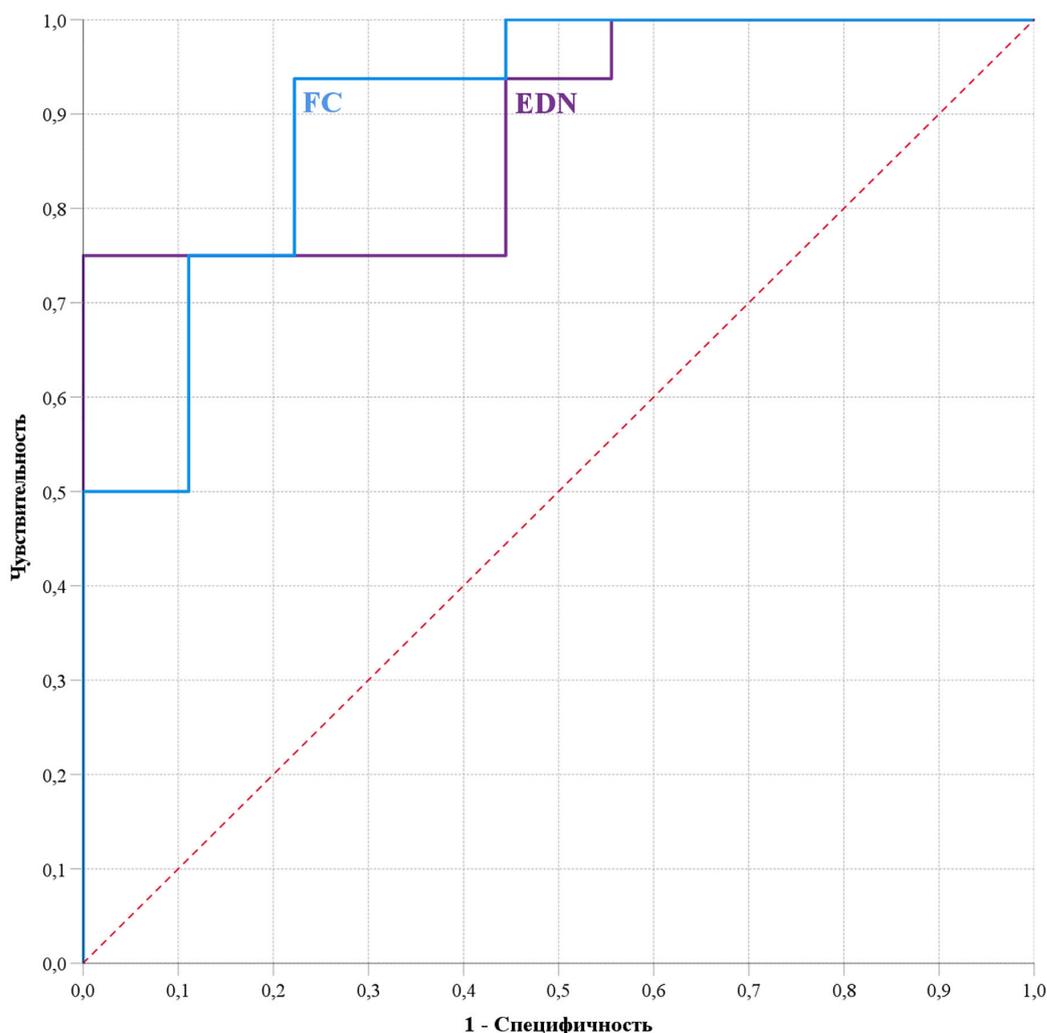


Рис. 1. ROC-кривые прогностической значимости измерения кальпротектина и эозинофильного нейротоксина в кале в дифференциальной диагностике между идиопатическим аксиальным спондилоартритом и аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона. EDN – eosinophil-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin.

Fig. 1. ROC-curves of the prognostic significance of the calprotectin and eosinophil-derived neurotoxin in feces in the differential diagnosis between idiopathic axial spondyloarthritis and Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis. EDN – eosinophil-derived neurotoxin; FC – fecal calprotectin.

мически целесообразных алгоритмов скрининга и диагностики ВЗК.

Начальным этапом диагностики сочетанной патологии служит клиническое подозрение на наличие заболевания и своевременное направление к специалисту. С этой позиции Группой итальянских экспертов по ВЗК-ассоциированному СпА по результатам систематического обзора и голосования предложено использовать систему «красных флагов». Так, для ревматолога, наблюдающего пациента с аксСпА, поводом для направления к гастроэнтерологу может послужить наличие у больного хотя бы одного из «больших» критериев, таких как хроническая диарея (изменение привычки опорожнения кишечника с жидким стулом и/или увеличением количества дефекаций в день продолжительностью >4 недель), хроническая абдоминальная боль (>3 месяцев), ректальные кровотечения (кроме кровоточения из геморроидальных вен), перианальные свищи или абсцессы (в прошлом или в настоящем), ночные симптомы (диарея или боли в животе), или 3 «малых

критериев» – немотивированной потери массы тела (>5% за последние 3 месяца), лихорадки (необъяснимой другими причинами и ассоциированной с повышением маркеров воспаления), семейного анамнеза ВЗК, анемии (необъяснимой другими причинами) и рецидивирующего афтозного стоматита [19].

Использование биомаркеров в диагностике ВЗК-АксСпА также имеет ряд особенностей. Известна роль исследования антигена HLA-B27 в диагностике АС и нерентгенографического АксСпА, при которых распространенность данного генетического маркера достигает 85-95%. В то же время частота носительства антигена HLA-B27 при ВЗК-аксСпА колеблется от 25% до 78%, в среднем составляя 50% [20]. Так как клинические характеристики «классического» и ВЗК-ассоциированного АксСпА идентичны, основываясь на различии в распространенности генетического маркера, некоторые авторы предлагают более тщательно обследовать на наличие ВЗК всех HLA-B27-негативных пациентов с аксСпА

в том числе с использованием колоноскопии [21]. В нашем исследовании также обнаружена меньшая распространенность носительства HLA-B27 среди пациентов с БК-аксСпА в сравнении с классическим аксСпА, что отражало повышение риска негативного результата типирования данного антигена у пациентов с сочетанной патологии более чем в 3,8 раз. И хотя полученные данные следует интерпретировать с осторожностью с учетом оценки только популяции пациентов с БК (а не ВЗК в целом), небольшого объема выборки и уровня значимости различия, приближающегося к случайному, в целом, результат может указывать на целесообразность практической рекомендации по скринингу ВЗК у пациентов с аксСпА, не ассоциированным с носительством антигена HLA-B27.

FC, как неинвазивный маркер кишечного воспаления, считается полезным инструментом в диагностике ВЗК и ведении пациентов с данными заболеваниями. Он позволяет дифференцировать активное и неактивное течение болезни, прогнозировать возможное обострение и мониторировать ответ на лечение. Однако прием некоторых лекарственных препаратов, в особенности НПВП, ацетилсалициловой кислоты в низких дозах и ингибиторов протонной помпы, может быть ассоциирован с более высокой концентрацией FC у людей с неизменной слизистой кишечника при колоноскопии [22, 23]. Кроме того, высокая распространенность субклинического воспаления ЖКТ при СпА служит важным фактором, ограничивающим диагностическую ценность FC в диагностике ВЗК в данной популяции. Так, в мета-анализе 2020 г. обнаружено не только повышение концентрации кальпротектина в стуле и крови у пациентов с АксСпА, но и положительная корреляция данных маркеров с СОЭ, СРБ и индексами BASDAI и BASFI. Авторы даже рассматривают их использование в качестве потенциальных маркеров диагностики и оценки активности заболевания [24]. В целом, частота повышения FC при АксСпА по данным разных исследований колеблется от 21,2% до 70,7%, что ассоциировано с воспалением слизистой кишечника на макроскопическом уровне в 41,7-100% случаев, а микроскопическом – в 11-80% случаев. Предлагаются различные уровни FC, скорректированные для популяции пациентов с СпА. Так, концентрация 132 мкг/г и выше обладала чувствительностью 66,7% и специфичностью 76,9% в диагностике ВЗК, а уровень 266 мкг/г – 100% и 78,7%, соответственно [25]. В нашем исследовании мы также продемонстрировали повышение FC выше 50 мкг/г у большинства пациентов с АксСпА. При этом концентрация FC 177,28 мкг/г и выше была ассоциирована с БК с сопоставимыми относительно невысокими показателями точности теста. В связи с этим одним из возможных путей улучшения неинвазивной диагностики ВЗК при СпА может стать поиск альтернативных маркеров поражения кишечника.

Несколькими исследованиями продемонстрировано, что при активном течении ВЗК в слизистой кишечника в повышенном количестве аккумулируются эозинофилы, которые при дегрануляции выделяют различные цитотоксические белки [26].

Тем не менее, данные об участии эозинофилов и ферментов их гранул в патогенезе ВЗК остаются противоречивыми. Одно из первых исследований по оценке уровня фекальных эозинофильных маркеров при ВЗК, проведенное Saitoh et al. в 1999 г., продемонстрировало значимое повышение уровня EDN и эозинофильного катионного белка у пациентов с БК и ЯК в активную фазу как в сравнении с неактивным течением ВЗК, так и контрольной группой. Более того, повышение обоих маркеров было ассоциировано с обострением заболевания в течение 3 месяцев при БК, но не ЯК. Также в одном из исследований концентрация EDN в стуле не только повышалась и положительно коррелировала с концентрацией FC, но и являлась предиктором полной ремиссии при нормализации показателя в течение 8 недель лечения, в особенности у пациентов с БК. С другой стороны, согласно исследованию Dainese и соавт. с участием 21 пациента с БК и 40 пациентов с ЯК, концентрации как EDN, так и эозинофильного катионного пептида в крови не имели корреляции с выраженностью инфильтрации слизистой кишечника эозинофилами, а также не показали себя в качестве возможных предикторов обострения у пациентов с ремиссией ВЗК. Более того в исследовании Amsoff и соавт. у 49 испытуемых с БК концентрация EDN в период ремиссии была статистически значимо выше, чем в период обострения, в отличие от пациентов с ЯК. Сами авторы объясняют это различием в цитокиновом микроокружении слизистой кишечника при БК и ЯК, по-разному влияющим на активацию эозинофилов [27-30]. Хотя данные неоднозначны, они не только указывают на роль эозинофильного воспаления в слизистой оболочке кишечника при ВЗК, в частности БК, но и демонстрируют потенциальную ценность исследования эозинофильных маркеров для практической медицины.

В нашем исследовании впервые продемонстрировали роль оценки фекального EDN в диагностике БК в популяции пациентов с АС и нерентгенографическим АксСпА. Как и в случае оценки FC, медиана концентрации EDN была несколько выше нижней границы нормы у пациентов с АксСпА (до 0,36 мкг/г). Примечательно, что статистически значимое повышение концентраций как FC, так и EDN наблюдалось у пациентов с БК-АксСпА, но не у пациентов с изолированным БК в сравнении с пациентами с «классическим» АксСпА. Кроме того обнаружено, что повышение EDN в стуле более 0,745 мкг/г у пациентов с АксСпА может быть ассоциировано с наличием БК, при этом в сравнении с оценкой FC специфичность теста оказалась на 13,9% выше, а чувствительность – на 6,5% ниже.

Далее провели оценку диагностической точности комбинированного теста, сочетающего FC и EDN, с целью обнаружения БК в популяции пациентов с АксСпА. Обнаружено, что доля правильно классифицированных случаев с помощью комбинации FC и EDN была выше, чем при изолированной оценке данных маркеров на 7,8% и 5,4%, соответственно.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, статистическая значимость полученных данных лимитирована малым объемом

выборки. Во-вторых, в исследование включались пациенты с уже установленными диагнозами БК и АксСпА в активной фазе на различных этапах лечения, что значительно влияет на разнородность выборки. Данная проблема может быть решена проведением проспективных исследований, направленных на изучение развития БК-АксСпА. И хотя следует учесть, что исследование маркеров кишечного воспаления не заменяет эндоскопических и морфологических методов в диагностике ВЗК, полученные данные свидетельствуют о потенциальной значимости комплексного исследования фекальных маркеров воспаления, а именно FC и EDN, в оценке предтестовой вероятности обнаружения БК в группе пациентов с аксСпА на «доинвазивном» этапе диагностического поиска.

Выводы.

У пациентов с БК-АксСпА выявлено статистически значимое повышение концентраций FC и EDN в стуле в сравнении с «классическим» АксСпА. При этом не обнаружили статистически значимых различий в концентрации обоих маркеров между пациентами с БК и «классическим» АксСпА.

Комбинация обоих неинвазивных маркеров с пороговыми концентрациями 120,32 мкг/г для FC и 0,70 мкг/г для EDN позволяет дифференцировать «классический» и ассоциированный с БК виды АксСпА с большей точностью (84,0%), чем изолированная оценка данных маркеров.

В популяции пациентов с АксСпА кандидатами на проведение комбинированного теста уровней фекальных маркеров воспаления (FC и EDN) следует рассматривать не только больных с типичными симптомами ВЗК, но и бессимптомных пациентов, не имеющих носительства антигена HLA-B27.

Необходимы дальнейшие исследования в области улучшения способов диагностики ВЗК-ассоциированных СпА, в частности БК-АксСпА.

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В., [и др.]. Спондилоартриты: современная терминология и определения // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №5. – С.84–88. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: sovremennaya terminologiya i opredeleniya [Spondyloarthritis: modern terminology and definitions]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]. 2019; 91 (5): 84–88. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Эрдес Ш.Ф. История анкилозирующего спондилита: путь от динозавров до ASAS // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 1. – С.110-114. [Erdes ShF. Istoriya ankiloziruyushchego spondilita: put' ot dinozavrov do ASAS [History of ankylosing spondylitis: the journey from dinosaurs to ASAS]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]. 2014; 52 (1): 110-114. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-110-114
3. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop. 2011; 2 (12): 107-115. DOI: 10.5312/wjo.v2.i12.07
4. Мазуров В.И. (ред.). Клиническая ревматология, 3-е издание, переработанное и дополненное: Руководство для врачей // Москва: Е-ното, 2021. – 696 с. [Mazurov VI. Klinicheskaya revmatologiya, 3-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe: Rukovodstvo dlya vrachej [Clinical rheumatology, 3rd edition, revised and enlarged: A guide for doctors]. Moskva: E-noto [Moscow, E-noto]. 2021; 696 p. (In Russ.)].
5. Caviglia GP, Garrone A, Bertolino C, et al. Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: A Population Study in a Healthcare District of North-West Italy. J Clin Med. 2023; 12 (2): 641. DOI: 10.3390/jcm12020641
6. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., [и др.]. Клинические рекомендации: Болезнь Крона (K50), взрослые // Колопроктология. – 2023. – Т. 22, №3. – С.10-49. [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Klinicheskie rekomendacii: Bolezn' Krona (K50), vzroslye [Clinical guidelines: Crohn's disease (K50), adults]. Koloproktologiya [Koloproktologia]. 2023; 22 (3): 10-49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
7. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2024; 18 (1): 1-37. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad108
8. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. Clin Dev Immunol. 2013; 2013. DOI: 10.1155/2013/631408
9. Гайнуллина Г.Р. О особенностях поражения суставов и энтезисов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18. // Казанский государственный медицинский университет. – Казань, 2022. – 24 с. [Gainullina GR. Osobennosti porazheniya sustavov i entezisov u patsientov s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika: avtoreferat dissertatsii na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata meditsinskikh nauk [Peculiarities of joint and enthesitis lesions in patients with inflammatory bowel diseases: abstract of a dissertation for the degree of candidate of medical sciences]. Kazan': Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitetavtoreferat [Kazan State Medical University]. 2022; 24 p. (In Russ.)].
10. Белоусова Е.Н., Одинцова А.Х., Протопопов М.С., Абдуганиева Д.И. Критерии воспалительной боли в спине ASAS: диагностическая значимость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 2. – С.175-179. [Belousova EN, Odintsova OH, Protopopov MS, Abduganieva DI. Kriterii vospalitel'noj boli v spine ASAS: diagnosticheskaya znachimost' u pacientov s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika [ASAS criteria for inflammatory back pain: diagnostic significance in patients with inflammatory bowel disease]. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]. 2019; 57 (2): 175-179. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-175-179
11. Schwartzman M, Ermann J, Kuhn KA, et al. Spondyloarthritis in inflammatory bowel disease cohorts: systematic literature review and critical appraisal of study designs. RMD Open. 2022; 8 (1): e001777. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001777
12. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory

- bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (44): 5517-5524. DOI: 10.3748/wjg.15.5517
13. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Спондилоартриты: некоторые аспекты патогенеза и диагностики // Клиницист. – 2019. – Т. 13, № 3–4. – С.10–14. [Shostak NA, Pravdyuk NG. Spondyloarthritis: nekotorye aspekty patogeneza i diagnostiki [Spondyloarthritis: aspects of pathogenesis and diagnostics]. *Klinitsist [The Clinician]*. 2019; 13 (3–4): 10–14. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-10-14
 14. Benfaremo D, Luchetti MM, Gabrielli A. Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease-Associated Spondyloarthritis: State of the Art and Unmet Needs. *J Immunol Res.* 2019; 2019: 8630871. DOI: 10.1155/2019/8630871
 15. Loktionov A. Eosinophils in the gastrointestinal tract and their role in the pathogenesis of major colorectal disorders. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (27): 3503-3526. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3503
 16. Jacobs I, Ceulemans M, Wauters L, et al. Role of Eosinophils in Intestinal Inflammation and Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease: An Overlooked Villain? *Front Immunol.* 2021; 12: 754413. DOI: 10.3389/fimmu.2021.754413
 17. Иванова Л.В., Акулинушкина Е.Ю., Лапшина С.А., Абдулганиева Д.И. Ранняя диагностика воспалительных заболеваний кишечника у пациентов со спондилоартритами // Практическая медицина. – 2023. – Т. 21, № 2. – С.54-57. [Ivanova LV, Akulinushkina EYu, Lapshina SA, Abdulganieva DI. Rannyya diagnostika vospalitel'nyh zabolevanij kishchnika u pacientov so spondyloartritami [Early diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with spondyloarthritis]. *Prakticheskaya medicina [Practical medicine]*. 2023; 21 (2): 54-57. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-54-57
 18. Щукина О.Б. Внекишечные проявления как фактор риска прогрессирования болезни Крона // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № S1. – С.131-131. [Shchukina OB. Vnekishechnye proyavleniya kak faktor riska progressirovaniya bolezni Krona [Extra-intestinal manifestations as a risk factor of progression of Crohn's disease]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia [Rheumatology Science and Practice]*. 2016; 54 (S1): 131-131. (In Russ.)].
 19. Felice C, Leccese P, Scudeller L, et al. Red flags for appropriate referral to the gastroenterologist and the rheumatologist of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Clin Exp Immunol.* 2019; 196 (1): 123-138. DOI:10.1111/cei.13246
 20. Brakenhoff LK, van der Heijde DM, Hommes DW, et al. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2010; 4 (3): 257-268. DOI: 10.1016/j.crohns.2009.11.005
 21. Stone JH. *A Clinician's Pearls & Myths in Rheumatology.* Springer International Publishing. 2023; 794 p.
 22. D'Amico F, Nancey S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. *A Practical Guide for Faecal Calprotectin Measurement: Myths and Realities.* *J Crohns Colitis.* 2021; 15 (1): 152-161. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa093
 23. Lundgren D, Eklöf V, Palmqvist R, et al. Proton pump inhibitor use is associated with elevated faecal calprotectin levels. A cross-sectional study on subjects referred for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54 (2): 152-157. DOI: 10.1080/00365521.2019.1566493
 24. Ma Y, Fan D, Xu S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020; 88: 106948. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106948
 25. Di Jiang C, Raine T. IBD considerations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020; 12: 1759720X20939410. DOI: 10.1177/1759720X20939410
 26. Desreumaux P, Nutten S, Colombel JF. Activated eosinophils in inflammatory bowel disease: do they matter? *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (12): 3396-3398. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01657.x
 27. Saitoh O, Kojima K, Sugi K, et al. Fecal eosinophil granule-derived proteins reflect disease activity in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (12): 3513-3520. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01640.x
 28. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, et al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (36): 5584-5588. DOI: 10.3748/wjg.14.5584
 29. Dainese R, Galliani EA, De Lazzari F, et al. Role of serological markers of activated eosinophils in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24 (4): 393-397. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350f91f
 30. Amcoff K, Cao Y, Zhulina Y, et al. Prognostic significance of faecal eosinophil granule proteins in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54 (10): 1237-1244. DOI: 10.1080/00365521.2019.1670251