

Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита

Александрова Е.Н., Новиков А.А.

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

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

Контакты: Елена Николаевна Александрова;
aleksandrovaen2015@yandex.ru

Contact:
Elena Aleksandrova;
aleksandrovaen2015@yandex.ru

Поступила 21.09.16

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Достижения современной лабораторной медицины способствовали существенному расширению спектра патогенетических, диагностических и прогностических биомаркеров АС.

В настоящее время выделены ключевые патогенетические биомаркеры АС (терапевтические «мишени»), к которым относятся фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 17 (ИЛ17) и ИЛ23. Среди диагностических и прогностических лабораторных биомаркеров АС наибольшее значение в клинической практике имеют HLA-B27 (для ранней диагностики заболевания) и С-реактивный белок (СРБ; для оценки активности, риска рентгенологического прогрессирования и эффективности терапии). Новым биомаркером, позволяющим с высокой чувствительностью и специфичностью осуществлять диагностику аксиального СпА на ранней стадии, являются антитела к CD74. Ряд лабораторных биомаркеров, включая кальпротектин, матриксную металлопротеиназу 3 (ММП3), васкуло-эндотелиальный фактор роста, Dickkopf-1 (Dkk-1) и С-терминальный телопептид коллагена II типа (CTX II), недостаточно хорошо отражают активность заболевания, но могут быть предикторами прогрессирования структурных изменений позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений при АС. Мониторинг уровня кальпротектина в крови позволяет эффективно прогнозировать ответ на терапию ингибиторами ФНО α и моноклональными антителами к ИЛ17А. Перспективы лабораторной диагностики АС связаны с клинической валидацией кандидатных биомаркеров в ходе больших проспективных когортных исследований и поиском новых протеомных, транскриптомных и геномных маркеров на основе инновационных молекулярно-клеточных технологий.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; аксиальный спондилоартрит; генетические полиморфизмы; аутоантитела; маркеры воспаления; цитокины; факторы ангиогенеза; маркеры ремоделирования костной и хрящевой ткани.

Для ссылки: Александрова ЕН, Новиков АА. Лабораторные биомаркеры анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):96–103.

LABORATORY BIOMARKERS FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS Aleksandrova E.N., Novikov A.A.

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease from a group of spondyloarthritis (SpA), which is characterized by lesions of the sacroiliac joints and spine with the common involvement of entheses and peripheral joints in the pathological process. Advances in modern laboratory medicine have contributed to a substantial expansion of the range of pathogenetic, diagnostic, and prognostic biomarkers of AS.

As of now, there are key pathogenetic biomarkers of AS (therapeutic targets), which include tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 17 (IL-17), and IL-23. Among the laboratory diagnostic and prognostic biomarkers, HLA-B27 and C-reactive protein are of the greatest value in clinical practice; the former for the early diagnosis of the disease and the latter for the assessment of disease activity, the risk of radiographic progression and the efficiency of therapy. Anti-CD74 antibodies are a new biomarker that has high sensitivity and specificity values in diagnosing axial SpA at an early stage. A number of laboratory biomarkers, including calprotectin, matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), vascular endothelial growth factor, Dickkopf-1 (Dkk-1), and C-terminal telopeptide of type II collagen (CTX II) do not well reflect disease activity, but may predict progressive structural changes in the spine and sacroiliac joints in AS. Blood calprotectin level monitoring allows the effective prediction of a response to therapy with TNF inhibitors and anti-IL-17A monoclonal antibodies. The prospects for the laboratory diagnosis of AS are associated with the clinical validation of candidate biomarkers during large-scale prospective cohort studies and with a search for new proteomic, transcriptomic and genomic markers, by using innovative molecular and cellular technologies.

Key words: ankylosing spondylitis; axial spondyloarthritis; genetic polymorphisms; autoantibodies; inflammation markers; cytokines; angiogenic factors; bone and cartilage remodeling markers.

For reference: Aleksandrova EN, Novikov AA. Laboratory biomarkers for ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):96–103 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-96-103>

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Прогрессирование АС связано с пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и анкилозированием

суставов позвоночника [1]. Наряду с поражением опорно-двигательного аппарата при АС нередко наблюдается патология других органов и систем (увейты, воспалительные заболевания кишечника и сердца). Несмотря на высокую частоту обнаружения HLA-B27 (85–95%) у больных АС, клинико-рентгенологические признаки АС развиваются у 1,3–6% носителей данного гена [2]. В настоящее время некоторые авторы выделяют ран-

ную «дорентгенологическую» стадию АС (согласно терминологии Международного общества по изучению спондилоартритов, ASAS, — аксиальный СпА, аксСпА) [1, 3]. Вместе с тем слабая выраженность и многообразие клинической симптоматики в начале болезни, длительное отсутствие рентгенологических признаков достоверного сакроилиита, неполное совпадение клинических показателей воспалительной активности заболевания с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), низкая специфичность лабораторных параметров затрудняют раннюю диагностику и своевременное начало терапии АС [1, 4–8].

Достижения лабораторной медицины начала XXI в., обусловленные разработкой и быстрым внедрением в практику инновационных молекулярно-клеточных технологий, способствовали повышению чувствительности и специфичности лабораторных исследований в ревматологии, в том числе существенному расширению спектра патогенетических, диагностических и прогностических биомаркеров АС.

Патогенетические лабораторные маркеры анкилозирующего спондилита

Согласно современной классификации иммуноопосредованных болезней человека, АС относится к группе смешанных аутовоспалительно-аутоиммунных ревматических заболеваний, ассоциированных с антигенами HLA класса I, в основе патогенеза которых лежит комбинированный дефект активации врожденного и приобретенного иммунного ответа [9]. Ключевыми патогенетическими маркерами АС являются [4, 5]:

- 1) генетические полиморфизмы: HLA-B27, ген аминопептидазы ERAP1 и гены, ответственные за активацию патологической цитокиновой оси интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ23 — ИЛ17, включая ИЛ23R, ИЛ12B, CARD9 и PTGER4;
- 2) маркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоидный белок А (САА), кальпротектин, растворимая форма цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена (pCTLA4);
- 3) провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли α — ФНО α , ИЛ17, ИЛ23, ИЛ21, ИЛ22, ИЛ6), хемокины (ИЛ8), факторы ангиогенеза (вазкулоэндотелиальный фактор роста — ВЭФР), адипокины (лептин, адипонектин, висфатин, резистин и др.);
- 4) маркеры метаболизма костной, хрящевой и синовиальной ткани (С-терминальный тепепептид коллагена I типа — СТХ I, катепсин К, остеопонтин, Dickkopf-1 — DKK-1, склеростин, С-терминальный тепепептид коллагена II типа — СТХ II, хрящевой гликопротеин-39 — YKL-40, хрящевой олигомерный матриксный белок — COMP, C2M, C3M), продукты деградации экстрацеллюлярного матрикса (матриксные металлопротеиназы — ММП3, ММП8, ММП9) и цитоскелета (цитруллинированные фрагменты виментина — VICM);
- 5) аутоантитела (антитела к CD74, микробным антигенам, цитруллинированным белкам).

Исследование лабораторных биомаркеров в крови и синовиальной ткани служит полезным инструментом для диагностики заболевания на ранней стадии, оценки воспалительной активности, прогрессирования структурных изменений и эффективности терапии при АС (см. таблицу).

Диагностические лабораторные маркеры анкилозирующего спондилита

HLA-B27

HLA-B27 — ген предрасположенности к развитию АС и аксСпА, ассоциирующийся с локусом В HLA класса I. Частота выявления HLA-B27 составляет 90% у больных АС, 70% на ранней «дорентгенологической» стадии заболевания (при аксСпА) и 6–10% в общей популяции [10]. Носительство HLA-B27 не входит в число модифицированных Нью-Йоркских критериев АС (1984) [11], но является составной частью новых классификационных критериев ASAS для аксСпА [12, 13]. Определение HLA-B27 рекомендуется использовать для ранней диагностики АС у молодых людей в возрасте до 45 лет при наличии определенных клинических предпосылок заболевания (воспалительная боль в спине >3 мес, семейный анамнез) и отсутствии четких рентгенологических признаков сакроилиита [5, 13]. Тестирование на HLA-B27 полезно для прогнозирования более тяжелого течения АС [4]. Показано, что при отсутствии четкой ассоциации между обнаружением HLA-B27 и скоростью рентгенологического прогрессирования поражения крестцово-подвздошных суставов и позвоночника у больных ранним аксСпА на протяжении первых 2 лет заболевания [14], в долгосрочной перспективе наиболее выраженные деструктивные изменения развиваются у HLA-B27-позитивных пациентов [15]. J.R. Maneiro и соавт. [16], представившие результаты систематического обзора литературы и метаанализа, показали, что носительство HLA-B27, наряду с высокими базальными уровнями СРБ, BASDAI, низкими исходными показателями BASFI, молодым возрастом и мужским полом, служит предиктором эффективного ответа на терапию ингибиторами ФНО α (иФНО α) при АС.

Аутоантитела

В последние годы в сыворотках больных АС обнаружен широкий спектр аутоантител, среди которых наибольшее диагностическое значение имеют антитела к CD74. Это IgG, реагирующий с пептидом инвариантной цепи (Ii), ассоциированной с HLA класса II (CLIP), что индуцирует активацию клеток и синтез провоспалительных цитокинов [4, 17]. Антитела к CD74 рассматриваются в качестве кандидатного биомаркера для диагностики АС на ранней «дорентгенологической» стадии заболевания [17, 18]. При аксСпА диагностическая чувствительность (ДЧ) исследования антител к CD74 составляет 85,1% (HLA-B27 — 77,8%), диагностическая специфичность (ДС) — 92,2%, отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов (ОППР и ОПОР) — 10,0 и 0,08 соответственно [17]. Наиболее высокая ДЧ антител к CD74 отмечается у больных аксСпА с длительностью заболевания <1 года (97%); по мере прогрессирования патологического процесса данный показатель снижается до 69–78% [17]. Антитела к CD74 выявляются у 45% больных псориатическим артритом без признаков поражения аксиального скелета, 11% больных РА, 15% больных системной красной волчанкой и 0,8% здоровых доноров [17, 18].

Клинико-диагностическое значение антител к микробным антигенам (артритогенному белку микобактерий HSP65 и молекулярному компоненту бактериальных поверхностных мембран флагеллину CBir-1), уровень которых в сыворотках больных АС выше, чем у здоровых доноров, недостаточно изучено [4].

Антитела к цитруллинированным белкам (циклическому цитруллинированному пептиду и модифицированному цитруллинированному виментину) определяются у 14% больных аксСпА, 37% больных АС и 15% больных псориатическим артритом, не коррелируют с активностью патологического процесса и, в отличие от ревматоидного артрита, не служат чувствительным и специфичным маркером для диагностики СпА [4].

Прогностические лабораторные маркеры анкилозирующего спондилита

Маркеры воспаления

СОЭ — высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты исследования СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, ревматоидного фактора, гипергаммаглобулинемия, анемия и другие факторы. В настоящее время рекомендуется международный метод определения СОЭ по Вестергрену [19]. Увеличение СОЭ наблюдается у 24–42% больных АС [20]. Анализ СОЭ используется для оценки воспалительной активности АС, в частности, при подсчете индекса ASDAS-COЭ [5, 21–23]. Показано, что у больных АС повышение СОЭ более выражено, чем

у пациентов с аксСпА без рентгенологических изменений [20, 24]. Увеличение СОЭ при АС и раннем аксСпА ассоциируется с прогрессированием рентгенологических изменений крестцово-подвздошных суставов и позвоночника [25].

СРБ — классический острофазовый белок плазмы крови, являющийся наиболее чувствительным лабораторным маркером инфекции, воспаления и тканевого повреждения [19]. Его синтез происходит в гепатоцитах под действием провоспалительных цитокинов, и он считается более стабильным, валидированным, воспроизводимым и специфичным маркером воспаления, чем СОЭ. Кроме того, изменения сыровоточного уровня СРБ развиваются быстрее, а их диапазон значительно превышает таковой у СОЭ [26]. При АС рекомендуется использовать высокочувствительный анализ СРБ (вчСРБ), лучше коррелирующий с клиническими параметрами воспалительной активности заболевания по сравнению с рутинным методом измерения данного маркера в сыворотке крови [27]. Увеличение сыровоточной концентрации СРБ отмечено у 50–54% больных АС [20] и входит в число классификационных критериев ASAS для аксСпА [12, 13]. Результаты исследования СРБ применяются при подсчете индекса активности

ASDAS-СРБ [5, 21–23]. Концентрация СРБ в сыворотках больных АС выше, чем при аксСпА без рентгенологических изменений [20, 24]. Уровень СРБ умеренно коррелирует с индексами ASDAS, BASDAI и активностью локального воспаления по данным МРТ [15, 28, 29]. СРБ является информативным маркером для оценки эффективности терапии АС. Показано достоверное уменьшение концентрации СРБ у больных АС, получающих иФНОα, при этом высокий базальный уровень СРБ позволяет прогнозировать достижение хорошего ответа на терапию данными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [15, 21, 28–30]. Существует гипотеза, согласно которой выраженное снижение концентрации СРБ и подавление активности воспаления на фоне проводимой терапии сопровождается повышенной оксификацией восстановленных тканей, в то время как персистирующее системное воспаление, наоборот, препятствует остеопролиферации и возникновению синдесмофитов [31]. Вместе с тем увеличение базальной концентрации СРБ служит независимым предиктором рентгенологического прогрессирования аксСпА в АС и дальнейшего ускорения структурных изменений в крестцово-подвздошных сочленениях и позвоночнике при АС (повышение уровня СРБ до 10 мг/л ассоциируется с увеличением mSASSS на 0,2 ед. в течение последующих 2 лет) [14, 25]. Несмотря на противоречивый характер иссле-

Клиническое значение лабораторных биомаркеров при АС

Биомаркеры	Клиническое значение			
	диагностический признак	показатель активности	предиктор структурных повреждений	критерий эффективности терапии
Генетические маркеры				
HLA-B27	+			
Маркеры воспаления:				
СОЭ		+		+
СРБ		+		+
САА		+		+
Кальпротектин			+	+
CTLA-4		+		
Цитокины, хемокины, факторы роста:				
ФНОα		+		
ИЛ17		+		
ИЛ23		+		
ИЛ21		+		
ИЛ6		+		
ИЛ8		+		
VEGF			+	
лептин		+		
висфатин			+	
Маркеры ремоделирования костной и хрящевой ткани:				
CTX I			+	
катепсин			+	
остеопонтин				
Dickkopf-1			+	
склеростин			+	+
CTX II			+	
УКЛ-40		+		
COMP				
C2M/C3M			+	
ММР3		+	+	
ММР8		+		
ММР9		+		
VICM			+	
Аутоантитела				
антитела к CD74	+			

дований, в настоящее время СРБ остается наиболее валидированным лабораторным биомаркером для оценки активности, риска рентгенологического прогрессирования и эффективности терапии АС [4].

САА — острофазовый белок плазмы крови, ассоциирующийся с липопротеинами высокой плотности [32]. Концентрация САА в сыворотках больных АС значительно выше, чем у здоровых лиц, и достоверно коррелирует с клинико-лабораторными показателями воспалительной активности заболевания (СОЭ, СРБ и BASDAI) [33, 34]. Высокий уровень САА в крови позволяет прогнозировать развитие вторичного амилоидоза при АС [33]. Отмечено уменьшение концентрации САА на фоне терапии иФНОα [21]. Повышение исходного уровня САА у больных АС в сочетании с увеличением концентрации СРБ служит предиктором хорошего ответа на терапию иФНОα [21].

Кальпротектин — гетеродимерный белковый комплекс из двух кальций-связывающих субъединиц (S100A8/MRP8 и S100A9/MRP14) с выраженными провоспалительными свойствами, высвобождаемый активированными нейтрофилами, моноцитами и кератиноцитами в синовиальной ткани, коже и слизистой оболочке кишечника на ранней стадии воспаления и иммунного ответа [35]. При АС отмечено повышение уровней сывороточного и фекального кальпротектина [36, 37]. Уровень сывороточного кальпротектина у больных АС положительно коррелирует с лабораторными острофазовыми показателями (СОЭ, СРБ), но не с индексами активности заболевания BASDAI и ASDAS [37–39]. Повышение базального уровня сывороточного кальпротектина служит независимым предиктором быстрого рентгенологического прогрессирования аксСпА [39]. Показано снижение концентрации кальпротектина в крови больных АС на фоне терапии иФНОα [36]. Также имеются данные об использовании кальпротектина в качестве информативного маркера для прогнозирования клинического ответа на лечение иФНОα [6]. Базальная концентрация кальпротектина позволяет лучше прогнозировать эффективность терапии иФНОα по сравнению с другими лабораторными биомаркерами (вчСРБ, ВЭФР, ИЛ6, пентраксин-3, β2-макроглобулин, ММП3) [36]. Наряду с этим кальпротектин может служить предиктором ответа на лечение моноклональными антителами к ИЛ17А (секукинумаб) [6].

Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген СТЛ4 (CD152) — негативный регуляторный рецептор, экспрессирующийся на поверхности активированных Т-клеток, наиболее эффективный ингибитор CD28-опосредованной коstimуляции Т-клеток [40]. Функция его растворимой (р) формы не ясна. Повышение сывороточного уровня рСТЛ4 у больных АС коррелирует с клинико-лабораторными показателями активности заболевания (BASDAI, СРБ) [41]. Абатацепт (СТЛ4Ig), избирательно угнетающий активацию Т-клеток подобно эндогенному СТЛ4, малоэффективен при АС [42].

Цитокины, хемокины, факторы роста

ФНОα, ИЛ23/ИЛ17 — ключевые патогенетические маркеры и терапевтические мишени при АС [43–45]. В сыворотке и плазме больных АС отмечено достоверное повышение концентрации ФНОα, ИЛ17, ИЛ23, ИЛ21, ИЛ6 и ИЛ8 [4, 5]. На фоне лечения иФНОα при АС наблюдается снижение уровней ИЛ17, Th17-клеток, ИЛ23 и ИЛ6

в крови у ответивших на терапию [46]. Концентрация ИЛ6 в крови коррелирует с индексами BASDAI и ASDAS, уровнем СРБ и МРТ-признаками воспалительной активности заболевания [15, 29, 47]. Данные о связи уровней других цитокинов с активностью патологического процесса при АС противоречивы и нуждаются в уточнении.

Адипокины (цитокины, секретируемые жировой тканью и другими клетками организма) являются высокобиологически активными факторами регуляции воспаления, иммунного ответа и ремоделирования костной ткани [48]. При АС наблюдаются увеличение концентрации резистина и висфатина, повышение или нормальный уровень адипонектина, снижение или нормальный уровень лептина в крови [4, 49]. Данные о связи уровней адипокинов с активностью АС противоречивы. Отмечено повышение сывороточной концентрации лептина у больных АС с синдесмофитами, которое коррелирует с BASDAI и уровнем ИЛ6 [50, 51]. Высокий базальный уровень висфатина является предиктором рентгенологического прогрессирования заболевания [49].

ВЭФР — медиатор ангиогенеза, играющий важную роль в остеогенезе при АС [4]. Повышение сывороточного уровня ВЭФР у больных АС коррелирует с клинико-лабораторными показателями активности (BASDAI, ASDAS, СРБ) [28, 52, 53], функциональными нарушениями (BASFI) [53, 54] и тяжестью рентгенологических признаков структурных повреждений по данным рентгенографии (mSASSS) [15]. Показано уменьшение концентрации ВЭФР в крови на фоне терапии иФНОα [15, 29, 52, 54]. Повышение базального уровня ВЭФР является предиктором рентгенологического прогрессирования АС, особенно у больных с синдесмофитами и увеличением концентрации СРБ [15, 55].

Лабораторные маркеры ремоделирования хрящевой ткани

С-терминальный телопептид коллагена II типа (СТХ II, CARTILAPS) — специфический индикатор метаболизма хрящевой ткани [56]. При АС наблюдается повышение уровня СТХ II в моче, которое коррелирует с концентрацией СРБ и других лабораторных маркеров системного воспаления в крови [15, 57–59]. У больных аксСпА уровень СТХ II отражает активность локального воспаления в крестцово-подвздошных суставах и поясничном отделе позвоночника по данным МРТ [15]. Лечение иФНОα сопровождается уменьшением концентрации СТХ II [59]. Повышение уровня СТХ II при АС ассоциируется с рентгенологическими признаками прогрессирования структурных изменений [57, 58].

С2М и С3М — новые эпитопы, сформированные в результате деградации коллагена II и III типов под действием металлопротеиназ [6]. Имеются данные о повышении уровней С2М и С3М в сыворотках больных АС, при этом концентрация С3М положительно коррелирует с рентгенологическими показателями структурных изменений (mSASSS) [60]. Высокий исходный уровень С3М в комбинации с С2М служит предиктором рентгенологического прогрессирования у 80% больных АС через 2 года после начала наблюдения [6, 60].

Хрящевой гликопротеин-39 (YKL-40) — один из основных белков, секретируемых хондроцитами и синовиоцитами человека, важный маркер ремоделирования хрящевой ткани и синовиальной гиперплазии [4]. Повышение

уровня YKL-40 в сыворотке крови при АС коррелирует с клинико-лабораторными показателями активности воспаления (BASDAI, СРБ, СОЭ) [52].

Хрящевой олигомерный матриксный белок COMP — пентамерный белок внеклеточного матрикса, катализирующий сборку коллагена I и II типов, маркер формирования хрящевой ткани [4, 5]. При АС увеличение сывороточной концентрации COMP обратно коррелирует с МРТ-признаками активного воспаления [15].

Лабораторные маркеры ремоделирования костной ткани

С-терминальный телопептид коллагена типа I (СТХ I, CrossLaps) — маркер деградации костной ткани, отражающий активность остеокластов [4–6]. Отмечено увеличение концентрации СТХ I в сыворотке крови и моче больных АС [15, 57]. Повышение уровня СТХ I в моче ассоциируется с активностью заболевания и снижением минеральной плотности костной ткани (МПК) бедренной кости, но не с рентгенологическими признаками структурных изменений позвоночника [57, 58]. Исходный уровень СТХ I в сыворотках больных АС коррелирует с увеличением МПК позвоночника после 24–102 нед терапии иФНОα [61]. Показано, что у больных АС при наличии новых синдесмофитов (более одного) сывороточный уровень СТХ I выше, чем при их отсутствии [62].

Катепсин К — фермент, который экспрессируется преимущественно остеокластами под действием провоспалительных цитокинов и отражает персистирующую деструкцию костной ткани при АС [4]. Уровень катепсина К повышен в мононуклеарных и фибробластоподобных клетках больных АС [63], в то время как сывороточная концентрация данного маркера не отличается от таковой у здоровых лиц [64].

Остеопонтин — белок, секретируемый моноцитами, макрофагами, хондроцитами, остеокластами и остеобластами, маркер ремоделирования костной ткани [4]. Повышение уровня остеопонтина в сыворотках и мононуклеарных клетках крови больных АС хорошо коррелирует с другими маркерами костного метаболизма (остеокальцин, СТХ I), но не с клинико-лабораторными показателями воспаления [65].

Dickkopf-1 (DKK-1) — ингибитор сигнальных молекул Wnt, индуцирующих активацию остеобластов и формирование костной ткани [66]. В большинстве исследований отмечается снижение сывороточной концентрации DKK-1 при АС, однако имеются данные о повышении его уровня у больных АС по сравнению с донорами [67, 68]. Высокий уровень функционально активного DKK-1 в сыворотках больных АС имеет протективное значение, так как препятствует формированию новых синдесмофитов [69]. На фоне терапии иФНОα уровень DKK-1 в сыворотках больных АС не меняется или снижается, однако в целом по группе концентрация данного маркера выше, чем у пациентов, не получающих иФНОα [68].

Склеростин — другой ингибитор сигнальных молекул Wnt, негативный регулятор функции остеобластов, подавляющий формирование костной ткани [70]. Показано снижение уровня склеростина в сыворотках крови и остеокластах больных АС по сравнению с донорами [71]. Уменьшение сывороточной концентрации склеростина при АС ассоциируется с формированием новых синдесмофитов [71]. Уровень склеростина в сыворотках больных АС повышает

ся на фоне терапии иФНОα [72]. Отмечено, что низкий исходный уровень склеростина в сочетании с увеличением концентрации СРБ является предиктором отсутствия снижения уровня СРБ через 12 мес после начала терапии иФНОα [72].

Другие лабораторные маркеры тканевой деградации

ММП — группа протеолитических ферментов (эндопептидаз), расщепляющих белковые компоненты экстрацеллюлярного матрикса [4–6]. В сыворотках больных АС повышена концентрация ММП3, ММП8 и ММП9 [28, 52, 73]. Уровни этих металлопротеиназ служат показателями воспалительной активности заболевания (положительная корреляция с BASDAI, СРБ) [28, 73]. Концентрация ММП3 отражает степень функциональных нарушений у больных АС по индексу BASFI [73]. Результаты изучения динамики уровня ММП3 при АС на фоне терапии иФНОα противоречивы: отмечено снижение или отсутствие изменений концентрации данного маркера в крови [15, 52]. Исходный уровень ММП3 является независимым предиктором двухлетнего рентгенологического прогрессирования АС [74].

VICM — модифицированные цитруллинированные фрагменты виментина, расщепленные под действием металлопротеиназ, маркер локального воспаления синовиальной ткани [4, 6]. Повышение уровня VICM в сыворотках больных АС коррелирует с клинико-лабораторной активностью (BASDAI, СРБ) и прогрессированием структурных изменений позвоночника (mSASSS) [75]. У 67% пациентов с высокими исходными уровнями VICM и mSASSS отмечено рентгенологическое прогрессирование АС после 2 лет наблюдения [75].

Мультиплексный анализ лабораторных биомаркеров анкилозирующего спондилита

Перспективным направлением современной лабораторной диагностики иммуновоспалительных ревматических заболеваний является идентификация профилей генетических, транскриптомных и протеомных биомаркеров, которые наиболее полно отражают сложность и многообразие патогенетических механизмов этих многофакторных и клинически гетерогенных болезней человека. Выявлены кандидатные протеомные маркеры и определены протеомные профили в сыворотках больных ревматоидным артритом, АС и псориатическим артритом [76]. В исследовании GO-RAISE при использовании xMAP-технологии мультиплексного анализа биомаркеров на платформе Luminex клиническая эффективность голимумаба у больных АС (n=100) по критериям ASAS после 14 нед терапии ассоциировалась с низкими базальными уровнями P1NP, остеокальцина, инсулина, фактора Виллебранда, лептина и аполипопротеина С3, а также с уменьшением концентрации данных показателей, С3-компонента компонента, СРБ, сывороточного амилоидного белка Р, ИЛ6 и повышением уровня гаптоглобина и воспалительного маркера ENA-78 на 4-й и 14-й неделях его применения ГЛМ [77]. В той же работе показано, что комбинация базальных уровней двух и более биомаркеров (P1NP и инсулин; лептин, IgM и ВЭФР; тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 и ВЭФР) позволяет более достоверно прогнозировать достижение ответа на терапию голимумабом по критериям ASAS20, BASDAI50 и BASFI, чем исходная концентрация СРБ.

Заключение

Таким образом, в настоящее время выделены ключевые патогенетические биомаркеры АС (терапевтические «мишени»), к которым относятся ФНО α , ИЛ17 и ИЛ23. Среди диагностических и прогностических лабораторных биомаркеров АС наибольшее значение в клинической практике имеют HLA-B27 (для ранней диагностики заболевания) и СРБ (для оценки активности, риска рентгенологического прогрессирования и эффективности терапии). Новым биомаркером, позволяющим с высокой чувствительностью и специфичностью осуществлять диагностику аксСпА на ранней стадии, являются антитела к CD74. Ряд лабораторных биомаркеров, включая кальпротектин, ММП3, ВЭФР, Dkk-1 и СТХ II, недостаточно хорошо отражают активность заболевания, но могут быть предикторами прогрессирования структурных изменений позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений при АС. Наряду с этим мониторинг уровня кальпротектина в крови позволяет эффек-

тивно прогнозировать ответ на терапию иФНО α и моноклональными антителами к ИЛ17A. Перспективы лабораторной диагностики АС связаны с клинической валидацией кандидатных биомаркеров в ходе больших проспективных когортных исследований и поиском новых протеомных, транскриптомных и геномных маркеров на основе инновационных молекулярно-клеточных технологий.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес ШФ. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):474-6 [Erdes ShF. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):474-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-474-476
2. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27(3):241-9. doi: 10.1002/art.1780270301
3. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.015
4. Prajzlerova K, Grobelna K, Pavelka K, et al. An update on biomarkers in axial spondyloarthritis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):501-9. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.002
5. Reveille JD. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(6):1009-18. doi: 10.1007/s10067-015-2949-3
6. Maksymowych WP. Biomarkers in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:343-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000180
7. Navarro-Compan V, Ramiro S, Landewe R, et al. Disease activity is longitudinally related to sacroiliac inflammation on MRI in male patients with axial spondyloarthritis: 2-years of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):874-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207786
8. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Абдулганиева ДЭ и др. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА2. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):10-4 [Erdes ShF, Dubinina TV, Abdulganieva DE, et al. Clinical characteristics of ankylosing spondylitis in real practice in Russia: Results of the cross-sectional non-interventional trial EPICA2. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):10-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-10-14
9. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):535-43. doi: 10.1136/ard.2003.011247
11. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
12. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
13. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
14. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995
15. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Lambert RG, et al. Radiographic progression is associated with resolution of systemic inflammation in patients with axial spondylarthritis treated with tumor necrosis factor α inhibitors: a study of radiographic progression, inflammation on magnetic resonance imaging, and circulating biomarkers of inflammation, angiogenesis, and cartilage and bone turnover. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3789-800. doi: 10.1002/art.30627
16. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, et al. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1:e000017. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000017
17. Baraliakos X, Baerlecken N, Witte T, et al. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1079-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202177
18. Baerlecken NT, Nothdorft S, Stummvoll GH, et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1211-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202208
19. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2015. Современная ревматология. 2015;9(4):25-36 [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian Public Organization «Association of Rheumatology of Russia». *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):25-36 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-25-36

20. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483
21. De Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid A protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1484-90. doi: 10.1002/art.24838
22. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1999;26(4):980-4.
23. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, et al. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J.* 2004;97(4):350-3. doi: 10.1097/01.SMJ.0000066946.56322.3C
24. Wallis D, Haroon N, Ayeart R, et al. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol.* 2013;40(12):2038-41. doi: 10.3899/jrheum.130588
25. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465
26. Costenbader KH, Chibnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:746-9.
27. Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Listing J, et al. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1338-41. doi: 10.1136/ard.2009.120139
28. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Garnero P, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF α inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1375-81. doi: 10.1136/ard.2010.138883
29. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):511-7. doi: 10.1136/ard.2007.071605
30. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Логинова ЕЮ и др. Влияние терапии инфликсимабом на лабораторные маркеры воспаления у больных анкилозирующим спондилитом. Эффективная фармакотерапия. 2011;(40):22-8 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Loginova EYu, et al. Effect of infliximab therapy on laboratory markers of inflammation in patients with ankylosing spondylitis. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2011;(40):22-8 (In Russ.)].
31. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):649-56. doi: 10.1002/art.23260
32. Eklund KK, Niemi K, Kovanen PT. Immune functions of serum amyloid A. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(4):335-48. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i4.40
33. Lange U, Boss B, Teichmann J, et al. Serum amyloid A- an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2000;19(4):119-22. doi: 10.1007/s002960050114
34. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid A as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J.* 2007;48(2):218-24. doi: 10.3349/ymj.2007.48.2.218
35. Vogl T, Tenbrock K, Ludvig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med.* 2007;13:1042-9. doi: 10.1038/nm1638
36. Turina MC, Yeremenko N, Paramatra JE, et al. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:413. doi: 10.1186/s13075-014-0413-4
37. Cyper H, Varkas G, Beeckman S, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208025
38. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, et al. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *J Investig Med.* 2014;62: 880-4. doi: 10.1097/JIM.0000000000000095
39. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1746-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205506
40. Rudd CE, Taylor A, Schneider H. CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction. *Immunol Rev.* 2009;229:12-26. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00770.x
41. Toussiot E, Saas P, Deschamps M, et al. Increased production of soluble CTLA-4 in patients with spondyloarthropathies correlates with diseases activity. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R101. doi: 10.1186/ar2747
42. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1108-10. doi: 10.1136/ard.2010.145946
43. Davis JC Jr. Understanding the role of tumor necrosis factor inhibition in ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:668-77. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.08.005
44. Braun J, Baraliakos X, Heldmann F, Kiltz U. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Investig Drug.* 2014;23:647-59. doi: 10.1517/13543784.2014.899351
45. Sherlock JP, Taylor PC, Buckley CD. The biology of IL-23 and IL-17 and their therapeutic targeting in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27:71-5. doi: 10.1097/BOR.0000000000000132
46. Xueyi L, Lina C, Zhenbao W, et al. Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF-alpha therapy. *J Clin Immunol.* 2013;33:151-61. doi: 10.1007/s10875-012-9774-0
47. Gratacos J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol.* 1994;33:927-31. doi: 10.1093/rheumatology/33.10.927
48. Neumann E, Junker S, Schett G, et al. Adipokines in bone disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(5):296-302. doi: 10.1038/nrrheum.2016.49
49. Syrbe U, Callhoff J, Conrad K, Poddubnyy D, et al. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical parameters and radiographic spinal progression. *Arthritis Rheum.* 2015;67(3):678-85. doi: 10.1002/art.38968
50. Park MC, Lee SW, Choi ST, et al. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(2):101-6. doi: 10.1080/03009740600991760
51. Kim KJ, Kim JY, Park SJ, et al. Serum leptin levels are associated with the presence of syndesmophytes in male patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(8):1231-8. doi: 10.1007/s10067-012-1999-z
52. Pedersen SJ, Hetland ML, Sorensen IJ, et al. Circulating levels of interleukin-6, vascular endothelial growth factor, YKL-40, matrix metalloproteinase-3, and total aggrecan in spondyloarthritis patients during 3 years of treatment with TNF α inhibitors. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1301-9. doi: 10.1007/s10067-010-1528-x
53. Drouart M, Saas P, Billot M, et al. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondyloarthropathies. *Clin Exp Immunol.* 2003;132(1):158-62. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02101.x

54. Appel H, Janssen L, Listing J, et al. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor- α blocker treatment. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R125. doi: 10.1186/ar2537
55. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203824
56. Christgau S, Garnero P, Flødelius C, et al. Collagen type II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation. *Bone*. 2001;29(3):209-15. doi: 10.1016/S8756-3282(01)00504-X
57. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Bone and cartilage turnover markers, bone mineral density, and radiographic damage in men with ankylosing spondylitis. *Yonsei Med J*. 2008;49(2):288-94. doi: 10.3349/ymj.2008.49.2.288
58. Vosse D, Landewe R, Garnero P, et al. Association of markers of bone- and cartilage-degradation with radiological changes at baseline and after 2 years follow-up in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1219-22. doi: 10.1093/rheumatology/ken148
59. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2008;35(10):2030-7.
60. Bay-Jensen AC, Wichuk S, Byrjalsen I, et al. Circulating protein fragments of cartilage and connective tissue degradation are diagnostic and prognostic markers of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54504. doi: 10.1371/journal.pone.0054504
61. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):175-82. doi: 10.1136/ard.2007.084426
62. Arends S, Spoorenberg A, Efte M, et al. Higher bone turnover is related to spinal radiographic damage and low bone mineral density in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e99685. doi: 10.1371/journal.pone.0099685
63. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E. Serum levels of MMP-3 and cathepsin K in patients with ankylosing spondylitis: effect of TNF α antagonist therapy. *Joint Bone Spine*. 2008;75(5):559-62. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.01.026
64. Neidhart M, Baraliakos X, Seemayer C, et al. Expression of cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 indicate persistent osteodestructive activity in long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1334-9. doi: 10.1136/ard.2008.092494
65. Choi ST, Kim JH, Kang EJ, et al. Osteopontin might be involved in bone remodelling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1775-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken385
66. Pinzone JJ, Hall BM, Thudi NK, et al. The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. *Blood*. 2009;113(3):517-25. doi: 10.1182/blood-2008-03-145169
67. Kwon SR, Lim MJ, Suh CH, et al. Dickkopf-1 level is lower in patients with ankylosing spondylitis than in healthy people and is not influenced by anti-tumor necrosis factor therapy. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2523-7. doi: 10.1007/s00296-011-1981-0
68. Daoussis D, Liossis SN, Solomou EE, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):150-8. doi: 10.1002/art.27231
69. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):572-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200216
70. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J*. 2005;19(13):1842-4. doi: 10.1096/fj.05-4221fje
71. 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):3257-62. doi: 10.1002/art.24888
72. Saad CG, Ribeiro AC, Moraes JC, et al. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R216. doi: 10.1186/ar4055
73. Matthey DL, Packham JC, Nixon NB, et al. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(3):R127. doi: 10.1186/ar3857
74. Maksymowych WP, Landewe R, Conner-Spady B, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1846-53. doi: 10.1002/art.22589
75. Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Vassiliadis E, et al. Circulating citrullinated vimentin fragments reflect disease burden in ankylosing spondylitis and have prognostic capacity for radiographic progression. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):972-80. doi: 10.1002/art.37843
76. Chandra PE, Sokolove J, Hipp BG, et al. Novel multiplex technology for diagnostic characterization of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3):R102. doi: 10.1186/ar3383
77. Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:674-80. doi: 10.1136/ard.2010.148890