

Энтезопатии при спондилоартритах

Д.И. Абдулганиева^{1,2}, Э.Р. Кириллова^{1,2}, И.Ф. Файрушина^{1,2}, Г.Р. Гайнуллина^{1,3},
Р.З. Абдракипов², Р.Г. Мухина³, Э.И. Мухаметшина⁴

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49
²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» 420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138
³ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани 420103, Российская Федерация, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54
⁴ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» 420043, Российская Федерация, Казань, ул. Чехова, 1а

¹Kazan State Medical University 420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49
²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan 420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgskii tract, 138
³Kazan City Clinical Hospital N 7 420103, Russian Federation, Kazan, Marshala Chuykova str., 54
⁴Kazan Federal University 420043, Russian Federation, Kazan, Chekhova str., 1A

Контакты: Кириллова Элина Ринадовна, elinarin@mail.ru

Contacts: Elina Kirillova, elinarin@mail.ru

Поступила 12.02.2020
Принята 24.05.2021

В статье представлены современные данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и терапии энтезопатий. Подробно рассмотрены подходы к объективизации оценки данной патологии, приведены современные клинические и ультразвуковые индексы. Также показаны особенности энтезопатий при заболеваниях, входящих в группу спондилоартритов.

Ключевые слова: энтезит, энтезопатия, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, синовиально-энтезальный комплекс, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Абдулганиева ДИ, Кириллова ЭР, Файрушина ИФ, Гайнуллина ГР, Абдракипов РЗ, Мухина РГ, Мухаметшина ЭИ. Энтезопатии при спондилоартритах. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):316–325.

ENTHESOPATHY IN SPONDYLOARTHRITIS: THE LITERATURE REVIEW

Diana I. Abdulganieva^{1,2}, Elina R. Kirillova^{1,2}, Irina F. Fairushina^{1,2}, Gulia R. Gaynullina^{1,3}, Rifkat Z. Abdrakipov², Ravia G. Mukhina³, Emma I. Mukhametshina⁴

The article presents data on epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy of enthesopathy in spondyloarthritis. The approaches to assessment of this pathology are examined and detailed, modern clinical and ultrasound indices are given. The features of enthesopathy in diseases that included in the group of spondyloarthritides are described.

Keywords: enthesitis, enthesopathy, spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, synovial-enthelial complex, ultrasound

For citation: Abdulganieva DI, Kirillova ER, Fairushina IF, Gaynullina GR, Abdrakipov RZ, Mukhina RG, Mukhametshina EI. Enthesopathy in spondyloarthritis: the literature review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):316–325 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-316-325

Введение

Энтезопатия — общий термин, описывающий патологию энтезиса любого генеза и включающий как воспалительные, так и дегенеративные изменения, в то время как использование понятия «энтезит» подчеркивает воспалительное поражение места прикрепления сухожилия к кости. Энтезиты встречаются при многих заболеваниях суставов, но наиболее значимы они при спондилоартритах (СПА).

Спондилоартриты — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, инструментальными и генетическими особенностями. К ним относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), спондилоартриты, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), реактивный артрит (РеА), а также недифференцированный СПА [1, 2].

Точных данных о распространенности энтезита при различных вариантах СПА нет. Клинически манифестный энтезит наблюдается в 40% случаев при АС и у 35–79% пациентов с ПсА [3–6]. Распространенность энтезита при нерентгенологическом аксиальном СПА выше, чем при АС [7]. Эпидемиологические исследования, посвященные периартикулярной патологии при ВЗК, проводились редко.

Судя по их результатам, частота энтезитов при данной патологии составляет 1,5–5,4%, и у этих больных они встречаются реже, чем периферический артрит или аксиальный СПА. Наличие у пациента псориаза, по-видимому, повышает вероятность развития энтезита [8]. Распространенность энтезитов, по данным разных исследований, значительно различается и зависит от географической области. Так, эпидемиологические исследования, проведенные в Турции, показали частое возникновение энтезита у больных ВЗК (20–54%), в то время как в других когортах европейских пациентов его частота составляла около 1% [9]. Это расхождение может быть связано с различными критериями оценки энтезита. При РеА энтезит наблюдается в 33–58% случаев и может быть единственным клиническим проявлением РеА, связанного с перенесенной кишечной инфекцией [10].

Впервые термин «энтезит» был введен G. LaCava в 1959 г. для описания процесса, возникающего в энтезисе после механической травмы. В 1971 г. J. Ball обнаружил, что эта патология характерна для АС. В 1980-х гг. было показано, что энтезит является типичным проявлением всех видов СПА [11]. Термин широко используется с 1991 г., когда Европейская группа по изучению СПА определила энтезит как отличительную особенность СПА [12]. С этого времени энтезит стал считаться неотъемлемой

частью клинической картины СпА и обязательным параметром для диагностики и мониторинга различных СпА. В 2009 г. энтезит также был включен в классификационные критерии ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society, Международное общество по изучению спондилоартритов) [13].

Строение энтезиса

Энтезис представляет собой зону фиброзной или фиброзно-хрящевой ткани, расположенной в области прикрепления сухожилия, связки и суставной капсулы к кости. Основная функция его заключается в передаче силы, генерируемой мышцей [14]. Фиброзный энтезис локализуется в местах прикрепления сухожилия к надкостнице либо непосредственно к самой кости, обычно по широкой поверхности диафиза. Фиброзные энтезисы наблюдаются в местах прикрепления мышц с короткими сухожилиями, где мышечная сила передается через большую область (например, большая ягодичная мышца в месте прикрепления к задней поверхности бедра). Фиброзно-хрящевые энтезисы локализуются в области прикрепления сухожилия к апофизу или эпифизу кости, где отсутствует надкостница. В месте прикрепления сухожилия к кости можно выделить 4 зоны: плотная соединительная ткань, некальцинированный фиброзный хрящ, кальцинированный фиброзный хрящ и, наконец, сама кость [14]. Это зональное строение, наиболее типичное для места прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости, снижает концентрацию напряжения и риск повреждения. Некоторые мышцы (например, дельтовидная) прикрепляются к кости без формирования сухожилия или отдельных перфорирующих мышечных волокон.

Энтезит традиционно считался патологией только области прикрепления сухожилия к прилежащей кости, однако современные визуализационные методы диагностики, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ), позволили определить энтезит как процесс, распространяющийся также и на окружающие структуры.

Так М. Benjamin и соавт. предложили концепцию «энтезиального органа», которая охватывает весь массив анатомических структур, поддерживающих рассеяние напряжения в энтезисе. Помимо сухожилия, в состав энтезиса входят соседние сухожильные и костные фиброзно-хрящевые ткани, а также сумки, жировые подушки и синовиальная оболочка.

Энтезиальный орган может быть суставным или внесуставным; при обоих видах наблюдаются сесамовидный и/или периостальный хрящ или фиброзный хрящ рядом с синовиальной полостью. Энтезис считается суставным, если он расположен в месте соединения сухожилия с суставной капсулой (разгибатели пальцев). Внесуставной энтезиальный орган имеет подсухожильную сумку, расположенную между сухожилием мышцы и костью (например, подсухожильная сумка двуглавой мышцы плеча и собственной связки надколенника). Классическим примером внесуставного энтезиального органа является место прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости.

Приведенные данные позволяют рассматривать энтезис как «энтезиальный орган», включающий не только само место прикрепления, но и фиброзный хрящ, синовиальную сумку, подкожную жировую клетчатку,

прилежащую губчатую кость и глубокую фасцию [15, 16]. Концепция энтезиального органа использовалась для объяснения патологических изменений, возникающих рядом с энтезисами (подсухожильный бурсит, периостит и синовит) [17].

Концепция «энтезиального органа» была расширена до концепции синовиально-энтезиального комплекса (СЭК) [18, 19], которая предполагает тесную связь между синовиальной оболочкой и бессосудистым энтезисом. В связи с локализацией энтезиса в месте соприкосновения твердых и мягких тканей он представляет собой участок концентрации биомеханического стресса, оказывающего влияние не только на область самого энтезиса, но также и на соседние ткани [15, 16].

Патогенез

Энтезисы и механический стресс

В отличие от других скелетных структур, энтезис является участком повторяющегося биомеханического стресса. Выраженный биомеханический стресс в энтезисе запускает воспалительный каскад с продукцией цитокинов моноцитами и лимфоцитами, инфильтрирующими прилежащую костную ткань, что приводит к развитию воспаления синовиальной оболочки, прилежащей к энтезису [16].

Первоначальная концепция заключалась в наличии связи между энтезитом и синовитом вследствие высвобождения провоспалительных цитокинов в энтезисе, которые также могут вызвать развитие вторичного синовита [20]. Иммунопатогенетическая взаимосвязь между синовиальной оболочкой и энтезисом сложна. М. Benjamin и D. McGonagle изучили взаимосвязь между энтезисом и прилежащей синовиальной оболочкой или жировой тканью, что позволило ввести термин СЭК. Авторы также обращают внимание на провоспалительный потенциал тканей, окружающих энтезис и связанных с ними функционально (с точки зрения рассеивания механического напряжения), играющих важную роль в патогенезе энтезита [21]. Жировая ткань локализуется на поверхности сухожилия в эпитедоне, между пучками сухожилия, в углу между энтезисом и прилежащей костью (например, жировая ткань сухожилия четырехглавой мышцы бедра), в области сухожилия (тело Гоффа) и в синовиальной сумке (треугольник Кагера, являющийся составной частью синовиальной сумки ахиллова сухожилия, дополнительно выстланный синовиальной оболочкой) [18, 22].

Жировая ткань проявляет эндокринную и паракринную активность и высвобождает факторы роста и провоспалительные цитокины. Она обильно васкуляризирована: кровеносные сосуды, появляющиеся в сухожилиях в ходе воспалительных и воспалительно-регенераторных процессов, могут происходить из жировой ткани, прилежащей непосредственно к сухожилию. Источником подобных сосудов также может быть костный мозг [18]. Сосудистой инвазии способствует отсутствие надкостницы в энтезисе, что позволяет стволовым клеткам костного мозга получить прямой доступ к мягким тканям энтезиса. В фиброзно-хрящевом энтезисе дегенерация фиброзного хряща или частичная его потеря создает благоприятные условия для сосудистой инвазии капилляров из костного мозга [18].

Кровеносные сосуды, пролиферирующие в пределах сухожилия или связки, могут не только участвовать

в репаративных процессах, но и приводить к хронизации воспаления и, как следствие, к разнообразным повреждениям. У пациента с клиническими проявлениями энтезита современные методы визуализации не позволяют определить, что было первично: микроповреждение (например, вызванное энтезофитом) или воспаление жировой ткани [23].

Микро- или частичные повреждения энтезиса активируют врожденную иммунную систему и стимулируют быстрое развитие бурсита. Развитие теносиновита может быть связано с микротравматизацией сухожилия в той зоне, где оно огибает кость («функциональный энтезис»), например, сухожилие задней большеберцовой мышцы, огибающее медиальную лодыжку.

Обоснование теории динамического ответа на биомеханический стресс в энтезисе было получено на животных. В эксперименте инъекция ботулотоксина А задерживала развитие фиброзно-хрящевой ткани. Данный эффект позволяет предположить, что развитие энтезиса чувствительно к механическим факторам окружающей среды [24]. На мышинной модели со сверхэкспрессией фактора некроза опухоли (ФНО) выраженность энтезита уменьшалась, когда задние ноги мышей были лишены веса при подвесе хвоста [25], что, по мнению авторов, доказывает участие механорецепторов в стимуляции выработки медиаторов воспаления.

В ответ на биомеханический стресс прилежащая кость реагирует образованием энтезофитов, которые могут быть обнаружены как инструментальными методами, так и при морфологическом исследовании. На ранних стадиях заболевания наблюдается разрушение поверхностного фиброзного хряща с его васкуляризацией и инфильтрацией воспалительными клетками, преимущественно макрофагами [26].

Это приводит к появлению кровеносных сосудов в местах наиболее близкого расположения синовиальной оболочки, субхондральной кости и костного мозга. В ранних экспериментах с использованием меченого фосфора J. Ball идентифицировал капилляроподобные сосуды из костного мозга. В более поздних исследованиях описано наличие сосудистых каналов, проникающих через кортикальную кость коленных суставов мышей, прилегающую к крестообразным связкам, с повреждением субхондральной кости и образованием микрокист. В эксперименте на крысах при адьювантном артрите сосудистые каналы являлись местом проникновения воспалительных цитокинов с последующей активацией остеокластов [27].

Вопрос о том, является ли энтезис местом возникновения первичного воспалительного процесса, остается предметом споров. Так, D. McGonagle и соавт. показали, что при ПсА энтезис является первичным очагом воспаления с последующим переходом воспалительного процесса на синовиальную оболочку в рамках СЭК [28]. В исследованиях на ФНО-трансгенных мышах, у которых энтезис был основной зоной воспаления, показано, что оно начиналось именно в энтезисе [25]. Однако в ряде сообщений эти данные не подтверждаются [29, 30]. В работе, посвященной изучению хвостового спондилита и периферического артрита у HLA-B27/hβ2m-трансгенных мышей, при морфологическом исследовании отмечалось преобладание деструктивного синовита с инфильтрацией нейтрофилами и многоядерными гигантскими клетками, а не энтезита или остеоита [30]. У пациентов со СпА синовит и изменения

субхондрального костного мозга крестцово-подвздошных суставов преобладали над энтезитом данной области [31]. В последующих исследованиях было показано, что у больных СпА с ранним нелеченным артритом коленного и голеностопного суставов синовиты выявлялись чаще, чем при ревматоидном артрите, в то время как различий в распространенности энтезита не наблюдалось [29].

Роль HLA-B27

Известно, что предрасположенность к АС в значительной степени определяется генетически. М. Нароон и соавт. обнаружили положительную связь В*27:05:02 с энтезитом, дактилитом и симметричным сакроилиитом у пациентов с ПсА, тогда как гаплотипы В*44 были связаны с низкой частотой развития энтезита, дактилита и анкилоза суставов [32]. HLA-B27 значительно чаще встречался у пациентов с сакроилиитом, спондилитом, энтезитом, периферическим артритом, узловой эритемой, передним увеитом и язвами полости рта у пациентов с ВЗК, при этом частота HLA-B27 у пациентов с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) не различалась [33]. Наконец, исследователи недавно сфокусировались на генах вне области главного комплекса гистосовместимости (МНС), таких как ERAP1 и ERAP2, кодирующих аминопептидазы, участвующие в презентации молекулы МНС класса I [34].

Роль экзогенных бактерий

Обнаружение бактерий в синовиальной жидкости пораженных суставов, а также нарушение состава кишечной микрофлоры без прямого воздействия патогенных микроорганизмов характерно для некоторых СпА, и давно признано, что микробные агенты могут приводить к активации иммунной системы [35]. При АС обнаружены субклиническое воспаление кишечника и повышенная желудочно-кишечная проницаемость [36, 37]. В эксперименте у HLA-B27-трансгенных мышей, выращенных в асептической среде, воспаление кишечника и поражение суставов не развивалось, однако заболевание манифестировало в присутствии *Bacteroides*, что подтверждает роль кишечной микрофлоры в патогенезе СпА [38]. В некоторых исследованиях предпринимались попытки выявления семейств бактерий, специфичных для АС, однако избыточный рост определенных бактерий не был обнаружен. Это позволило высказать предположение о сочетанном эффекте действия микробных адьювантов и механических факторов в развитии аутоиммунитета, особенно у генетически предрасположенных лиц [16].

Была обнаружена связь между наличием рАНСА и поражением энтезисов у пациентов с ВЗК. Было высказано предположение, что атипичные рАНСА перекрестно реагируют с внутрикишечными бактериями и антигенами, стимулирующими воспалительный процесс [39].

Аутоиммунитет против белков фиброзного хряща и версикана

Согласно ряду исследований, выработка антител против белков фиброзного хряща, включая агрекан, может лежать в основе развития энтезита и спондилита [40]. Возникновение СпА после иммунизации мышей BALB/c глобулярным доменом G1 версикана

позволяет предположить, что аутоиммунитет против версикана также может играть роль в развитии энтезита [41]. Воспалительный процесс характеризуется инфильтрацией мононуклеарными клетками энтезисов в местах прикрепления к позвонкам, как это наблюдается при АС, и сопровождается прогрессирующим неоваскулогенезом с развитием деструктивного дисцита.

Роль костных морфогенов

У самцов мышей DBA/1 в стесненных условиях развивался опосредованный BMP-7 артрит в задних лапах, ассоциированный с энтезитом и формированием новой кости [42]. В этом эксперименте артрит чаще развивался у мышей, которых содержали вместе в тесных клетках; при перемещении мышей в более крупные клетки заболеваемость снижалась [43]. Это наблюдение указывает на роль факторов окружающей среды в развитии артрита при наличии генетической предрасположенности к энтезиту. В то же время иммуногистохимические исследования при СпА показывают повышенную синовиальную экспрессию BMP-2 и BMP-6, которая активируется провоспалительными цитокинами (интерлейкином (ИЛ) 1, ФНО), что позволяет говорить об участии этих факторов в развитии хронического артрита и анкилоза суставов [42].

Роль провоспалительных цитокинов

ИЛ-23 рассматривается как ключевой компонент, участвующий в развитии воспаления и ремоделирования кости при СпА. Изменение восприимчивости при АС связано с существованием однонуклеотидных полиморфизмов в рецепторе ИЛ-23, что продемонстрировано в геномных исследованиях, а уровень сывороточной субъединицы ИЛ-12/23 p40 значительно выше у пациентов с ПсА по сравнению с контрольной группой [44]. Слизистая оболочка кишечника является основным местом продукции ИЛ-23 при СпА. Этот цитокин может индуцировать развитие СпА, воздействуя на изолированную популяцию CD3⁺CD4⁺CD8⁻-энтезиальных резидентных лимфоцитов, что приводит к повышенной экспрессии ФНО и ИЛ-6

в энтезисе. Было показано, что при сверхэкспрессии ИЛ-23 у мышей развивался энтезит с распространением воспаления на синовиальную оболочку прилежащего сустава [45]. Также была показана связь энтезита с развитием эрозий прилежащей кости. ИЛ-23 стимулировал развитие воспаления, повышая уровень ИЛ-17 и ФНО, тогда как формирование энтезофита было связано с гиперпродукцией ИЛ-22 [46, 47].

Клиническая оценка

Проявлениями энтезита являются локализованная боль, болезненность при пальпации и припухлость [48]. Определение пальпаторной болезненности остается единственным клиническим методом оценки энтезита. Для измерения вовлеченности энтезисов в патологический процесс используются специальные индексы. Первым из них стал MEI (Mander Enthesis Index), разработанный в 1987 г. М. Mander и соавт. для пациентов с АС. Он вычисляется по результатам исследования 66 энтезисов позвоночника и конечностей. Пальпаторная болезненность оценивается по четырехбалльной шкале: 0 баллов — боль отсутствует; 1 балл — легкая болезненность; 2 балла — умеренная болезненность; 3 балла — выраженная болезненность, вызывающая явную негативную реакцию пациента. MEI является чересчур трудоемким для вычисления и в настоящее время практически не используется. В 2003 г. на основе индекса MEI был разработан более удобный для практического применения индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score), не уступающий MEI по степени корреляции с индексом активности BASDAI. MASES включает в себя оценку 13 областей (табл. 1). Индекс SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) охватывает 16 областей, а индекс LEI (Leeds Enthesitis Index) в свою очередь оценивает только периферические энтезисы и включает лишь 6 точек [49]. В настоящее время для клинической оценки энтезита может использоваться любой индекс, и ни один из них не считается предпочтительным.

К сожалению, клиническое исследование обладает низкой чувствительностью, частота выявления энтезитов при физикальном обследовании составляет около 20% [8].

Таблица 1. Области, которые исследуются для вычисления наиболее часто используемых индексов оценки энтезита

Область	LEI	MASES	SPARCC
1-е грудинно-реберное сочленение	–	П, Л	–
7-е грудинно-реберное сочленение	–	П, Л	–
Надостная мышца	–	–	П, Л
Медиальный надмыщелок плеча	–	–	П, Л
Латеральный надмыщелок плеча	П, Л	–	П, Л
Латеральный мыщелок бедра	–	–	–
Медиальный мыщелок бедра	П, Л	–	–
Задняя верхняя подвздошная ость	–	П, Л	–
Передняя верхняя подвздошная ость	–	П, Л	–
Гребень подвздошной кости	–	П, Л	–
Остистый отросток V поясничного позвонка	–	+	–
Верхний полюс пяточной кости (м. п. ахиллова сухожилия)	П, Л	П, Л	П, Л
Большой вертел бедренной кости	–	–	П, Л
Верхний полюс пяточной кости (м. п. плантарной фасции)	–	–	П, Л
Верхний полюс надколенника (м. п. четырехглавой мышцы бедра)	–	–	П, Л
Нижний полюс надколенника (м. п. собственной связки надколенника)	–	–	П, Л*
Бугристость большеберцовой кости (м. п. собственной связки надколенника)	–	–	П, Л*

Примечание: м. п. – место прикрепления; П – правый; Л – левый; * – или

По данным F.M. Perrotta и соавт., энтезиты клинически выявлялись у 42,9%, а при УЗИ — у 95,5% пациентов, причем соответствие между клиническими данными и результатами УЗИ по отдельным энтезисам было в целом низким [50]. Однако J.E. Freeston и соавт. у пациентов с впервые выявленным ПсА при клиническом обследовании отмечали признаки энтезита на 13% чаще, чем при УЗИ [4]. Часто энтезит не вызывает существенных болевых ощущений, и поэтому больной о них не упоминает. Врач также может не обратить на него внимания либо расценить как проявление артрита или артралгии [51]. Таким образом, поражения энтезисов в целом ряде случаев остаются недиагностируемыми, их часто ошибочно принимают за дегенеративную патологию [11]. С другой стороны, болезненность при пальпации места прикрепления не всегда сочетается с признаками энтезита по данным визуализации [52].

Визуализация

Использование методов визуализации позволяет существенно повысить точность диагностики энтезита [53].

Рентгенография была первым инструментальным методом диагностики патологии опорно-двигательного аппарата. Рентгенологические признаки энтезопатии включали локальный остеопороз, неровность кортикальной кости, эрозии в месте прикрепления, кальцификаты и энтезофиты. Как правило, однозначные признаки формируются при большой продолжительности заболевания, на ранних стадиях изменения могут отсутствовать или быть сомнительными.

УЗИ оказалось более чувствительным методом диагностики энтезита. Оно позволяет выявлять изменения как мягкотканной структуры (снижение эхогенности, утолщение, неоднородность в месте прикрепления), так и прилежащей кости (кальцификаты, энтезофиты и эрозии). С помощью энергетического доплера (ЭД) можно обнаружить аномальную васкуляризацию как в мягких тканях, так и в прилежащей кости, что в определенной степени позволяет дифференцировать воспалительные изменения энтезиса от механических повреждений [54, 55]. Существует корреляция между степенью васкуляризации энтезиса и его болезненностью при пальпации [52].

Несколько методик было разработано для стандартизации оценки энтезитов с помощью УЗИ: GUESS, SEI, MASEI, BUSES и стадийная классификация в серой шкале с использованием ЭД, предложенная M.A. D'Agostino и соавт. (табл. 2) [10]. Эти индексы применяются как для диагностики энтезита, так и для оценки ответа на проводимую терапию. Наиболее часто используется индекс GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System), введенный P.V. Balint и соавт. Он включает в себя 18 пунктов

исследования пяти энтезисов в серой шкале: наличие утолщения сухожилия, бурсита, эрозий и энтезофитов [53]. Индекс BUSES (Belgrade Ultrasound Enthesitis Score) дополнительно включает снижение эхогенности сухожилия в месте прикрепления по серой шкале и оценку васкуляризации (с помощью ЭД) [56]. Индекс MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index) оценивает 12 энтезисов [57]. MASEI включает наличие или отсутствие ЭД-сигнала в своей измерительной системе, в противоположность индексу GUESS, и оценку кальцификатов, однако не включает оценку энтезофитов. При использовании индекса SEI (Sonographic Enthesitis Index) отдельно оцениваются признаки острого воспаления (SEI-A) и хронического поражения энтезиса (SEI-C) [58]. Хотя определение OMERACT не включает бурсит, индексы GUESS, MASEI, SEI включают позапяточный бурсит как часть СЭК [59]. Также есть стадийная классификация M.A. D'Agostino серошальных изменений с использованием ЭД [10].

УЗИ является полезным инструментом для оценки эффективности терапии энтезитов. Обратное развитие энтезитов при УЗИ наблюдалось раньше клинического улучшения [60]. Есть данные о возможной предсказательной ценности визуализируемых энтезитов: так, высокие значения индекса MASEI (≥ 18) с высокой чувствительностью (83,3%) и специфичностью (82,8%) ассоциируются с наличием СпА [61]. И хотя корреляция между результатами клинического исследования и УЗИ незначительна, в большинстве работ для оценки энтезита в основном используются клинические показатели.

По мере повышения доступности МРТ все шире используется в клинической практике. Первым исследованием, оценивающим энтезисы с помощью МРТ, считается работа D. McGonagle и соавт., выполненная в 1998 г. [62]. Этот метод позволяет выявить как воспалительные, так и структурные изменения энтезитов. С помощью МРТ может быть обнаружен периентезиальный остейт, признаком которого служит картина отека костного мозга, прилежащего к энтезису, в режимах STIR и T1 с подавлением сигнала от жировой ткани [63]. Согласно рекомендациям EULAR (2015 г.) по использованию инструментальных методов в диагностике и лечении СпА, МРТ является информативным методом диагностики и мониторинга синовита и энтезита, обладающим высокой чувствительностью к воспалительным изменениям в мягких тканях [64].

Лечение

В настоящее время существуют единичные исследования, посвященные исключительно лечению энтезита. Так, I. Olivieri и соавт. применяли ингибиторы ФНО (иФНО) для лечения верифицированного при МРТ рефрактерного пяточного энтезита и показали эффективность

Таблица 2. Области, которые оцениваются для определения наиболее часто используемых ультразвуковых индексов

Области	GUESS	MASEI	BUSES	SEI
Латеральный надмыщелок плеча	—	—	+	—
Локтевой отросток (м. п. сухожилия трехглавой мышцы плеча)	—	+	—	—
Верхний полюс пяточной кости (м. п. ахиллова сухожилия)	+	+	+	+
Нижний полюс пяточной кости (м. п. плантарной фасции)	+	+	+	+
Верхний полюс надколенника (м. п. четырехглавой мышцы бедра)	+	+	+	+
Нижний полюс надколенника (м. п. собственной связки надколенника)	+	+	+	+
Бугристость большеберцовой кости (м. п. собственной связки надколенника)	+	+	+	+

Примечание: м. п. — место прикрепления

адалимумаба (АДА) и этанерцепта (ЭТЦ), которые применялись в течение 6 месяцев [65].

Энтезит и связанный с ним остеит часто отвечают на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), широко используемые при СпА. Клинические наблюдения показывают, что энтезит гораздо более чувствителен к НПВП, чем синовит. Эти данные позволяют предположить, что в развитии энтезита простагландин E2 имеет большее значение, чем при синовите [66].

Эффективность базисных противовоспалительных препаратов (метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина) в терапии энтезитов не доказана. Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, в терапии энтезита обеспечивал существенное улучшение, сохранившееся в течение длительного времени [67].

Лечение иФНО показано пациентам, не отвечающим на терапию НПВП. Влияние иФНО на симптоматику энтезитов изучалось преимущественно у больных АС и ПсА. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с различными механизмами действия, включая иФНО и «новые» агенты (ингибиторы ИЛ-23 и ИЛ-17), показали сходную эффективность при ПсА [68]. В лечении АС преимущественно используются иФНО.

АДА эффективно подавляет явление дактилита и энтезита у пациентов с ПсА, статистически значимо уменьшает выраженность энтезитов при АС. Препарат был эффективен и у пациентов, не ответивших на традиционную терапию. Однако в исследовании ATLAS не было установлено достоверного влияния АДА на периферический артрит и энтезиты. Отсутствие значимой динамики числа воспаленных суставов, возможно, объясняется относительно небольшим количеством пациентов с периферическим артритом и энтезитами и небольшим числом воспаленных суставов и энтезитов в этом исследовании [69]. ЭТЦ был эффективен в терапии энтезита у пациентов с ПсА и АС. В то же время при энтезите у больных ВЗК эффект не был получен [70, 71]. При назначении инфликсимаба (ИНФ) больным ПсА отмечалось значительное снижение выраженности энтезита на 16-й неделе, сохранявшееся в течение всего периода терапии и через год после отмены препарата. У пациентов с АС он обеспечивал значимое уменьшение признаков энтезита, в том числе по данным МРТ [72]. Практически полное отсутствие признаков энтезита было отмечено у больных АС в течение 7-летнего лечения ИНФ [73]. Однако после отмены препарата у пациентов в стойкой клинической ремиссии через короткий промежуток времени отмечалось обострение, и при после возобновлении лечения у половины из них первоначальной ремиссии достичь не удалось [74]. Цертолизумаб продемонстрировал достоверную эффективность в лечении энтезита у пациентов с ПсА по сравнению с плацебо независимо от дозы. Уменьшение признаков энтезита при его использовании наблюдалось и при АС [75]. Голимумаб также эффективно подавлял энтезит при ПсА и АС [76, 77]. Тоцилизумаб и абатацепт не оказывали существенного влияния на симптоматику энтезита [78]. Эффективность ритуксимаба при СпА была незначительной [79].

ИЛ-23 непосредственно связан с развитием энтезита, и ось ИЛ-23/ИЛ-17 играет ключевую роль в патогенезе СпА. Устекинумаб (УСТ), моноклональное антитело, направленное против общей субъединицы p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, является эффективным препаратом в терапии псориаза.

Секукинумаб (СКМ), человеческое моноклональное антитело против ИЛ-17А, эффективно подавлял активность ПсА, уменьшая выраженность энтезита, что подтверждает центральную роль этих цитокинов в его патогенезе. Эффективность УСТ и СКМ в настоящее время изучается и при АС [80].

Особенности энтезопатий при АС

Анкилозирующий спондилит — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1].

Энтезит является важным клиническим проявлением АС. Наиболее часто вовлекаются I и VII грудино-реберные сочленения, задневерхняя и передневерхняя ости подвздошной кости, гребень подвздошной кости, остистый отросток V поясничного позвонка, пяточный бугор. При этом самыми типичными энтезитами при АС являются поражение подошвенной фасции и ахиллова сухожилия. Наиболее часто в этих областях отмечается и васкуляризация по данным ЭД [52]. Выраженность энтезитов коррелирует больше с периферическим артритом, чем с активностью заболевания или воспалительными изменениями осевого скелета. В то же время существует взаимосвязь между энтезофитами и осевыми синдесмофитами [55, 81].

Особенности энтезопатий при ПсА

Псориатический артрит — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся поражением суставов, позвоночника, энтезисов, ассоциированное с псориазом [1].

Энтезит является ключевым и частым проявлением ПсА [82]. Анализ данных реестра Соггона показал, что активность ПсА у пациентов с энтезитом значительно выше, чем без энтезита [83]. Считается, что наличие энтезита ассоциировано с худшим прогнозом заболевания.

Субклинический энтезит может быть обнаружен при УЗИ и у пациентов с псориазом без ПсА [84]. J. Tinazzi и соавт. показали, что он может быть предиктором развития ПсА и/или остеоартрита [85]. В другом исследовании у пациентов с ПсА чаще, чем при псориазе, наблюдались сосудистые изменения и кальцификаты в энтезисах. Авторы считают, что переход к сосудистому фенотипу при псориазе может способствовать развитию артрита [86].

Большинство клинических индексов для оценки энтезита при ПсА первоначально были разработаны для АС. Специально для ПсА был разработан индекс LEI и модифицирован индекс MASES [49]. В клинических исследованиях при ПсА наиболее часто использовались индексы LEI, MASES и SPARCC, и единого мнения о том, какой из них наиболее информативен, на сегодняшний день нет.

В отличие от клинических, индексы оценки энтезитов по данным УЗИ, как правило, разрабатывались на основе исследования пациентов с АС и ПсА [49]. Кроме того, для комплексной оценки воспалительных и структурных изменений, специфичных для ПсА, были разработаны два индекса, включающих двустороннюю оценку 22 суставов/энтезисов (индекс «PsASon22») или оценку 13 суставов/энтезисов с одной стороны (индекс PsASon13) [58, 87].

Особенности энтезопатий при СпА, ассоциированных с ВЗК

Спондилоартрит, ассоциированный с ВЗК, — хроническое воспалительное заболевание из группы СпА, характеризующееся воспалительным поражением суставов (артрит), позвоночника (спондилит) и энтезисов (энтезит), ассоциированное с БК или ЯК [1].

Артропатии при ВЗК — характерное внекишечное проявление заболевания. Их традиционно разделяют на периферические и аксиальные, а периферические артропатии — на два типа: связанные (тип I) и не связанные (тип II) с активностью основного заболевания [88–90]. Наличие внекишечных проявлений является признаком активности ЯК и БК. Энтезиты могут наблюдаться при всех формах артропатий либо быть самостоятельным проявлением заболевания [91]. Несомненно, данная патология недооценивается из-за преходящего характера клинических проявлений или постоянного приема глюкокортикоидов [92].

Локализация энтезитов разнообразна, хотя наиболее часто поражаются периартикулярные структуры пяточных областей: энтезисы ахиллова сухожилия и плантарной фасции. Также характерно поражение энтезисов в местах прикрепления к надколеннику, большому вертелу бедренной кости и бугоркам плечевой кости [93, 94].

При сравнительном анализе энтезитов у пациентов с разными формами ВЗК одни авторы пришли к заключению об отсутствии существенных различий между пациентами с ЯК и БК, другие при БК отмечали более частое развитие энтезитов, чем при ЯК [8, 95–97]. Эпидемиологические исследования, в которых изучалась частота энтезитов при ВЗК, крайне немногочисленны.

Обсуждается влияние течения ВЗК на выраженность энтезитов. В 2011 г. была опубликована работа, в которой при помощи УЗИ оценивались признаки энтезопатии

у пациентов с ВЗК без клинических проявлений СпА. При ВЗК патология энтезисов встречалась статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, а энтезиты наблюдались только у больных ВЗК. При этом их выраженность не зависела от активности, продолжительности и типа ВЗК [94].

Заключение

Энтезиты — значимое проявление СпА, часто протекающее субклинически и, вероятно, значительно недооцененное. Использование визуализационных методик, особенно УЗИ, позволяет значительно улучшить их диагностику. В патогенезе основную роль играет многократный биомеханический стресс, приводящий к микрповреждениям и развитию воспаления синовиальной оболочки, являющейся одним из компонентов СЭК. Наряду с механическим стрессом экзогенные бактерии также могут играть роль в активации иммунного ответа, особенно у генетически предрасположенных лиц, что связано с присутствием гена HLA-B27. Важную роль играет выработка ИЛ-23, опосредованная ИЛ-17 и ФНО. В соответствии с этим ГИБП, влияющие на ось ИЛ-23/ИЛ-17, являются перспективным средством для лечения энтезитов у пациентов с СпА.

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 / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84–88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):84–88 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. *Современная ревматология*. 2019;13(4):4–10. [Rumyantseva DG, Erdes SF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4–10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10
3. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: Incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res*. 2017;69(11):1685–1691. doi: 10.1002/acr.2317
4. Freeston JE, Coates LC, Helliwell PS, Hensor EM, Wakefield RJ, Emery P, et al. Is there subclinical enthesitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with power doppler ultrasound. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1617–1621. doi: 10.1002/acr.21733
5. Naredo E, Möller I, de Miguel E, Batlle-Gualda E, Acebes C, Brito E, et al. Ultrasound School of the Spanish Society of Rheumatology and Spanish ECO-APs Group. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50:1838–1848. doi: 10.1093/rheumatology/ker078
6. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):35–43. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.008
7. DeWinter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):1–11. doi: 10.1186/s13075-016-1093-z
8. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Rizzello F, et al. Case-control study on dactylitis, enthesitis, and anterior uveitis in spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases: Role of coexistent psoriasis. *J Rheumatol*. 2017;44(9):1341–1346. doi: 10.3899/jrheum.161518
9. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JM, Weel AEAM. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016;75(2):334–339. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw199
10. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best practice & research. *Clin Rheumatol*. 2006;20(3):473–486. doi: 10.1016/j.berh.2006.03.007
11. François RJ, Braun J, Khan MA. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:255–264. doi: 10.1097/00002281-200107000-00003
12. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218–1227. doi: 10.1002/art.1780341003

13. Sparado A, Iagnocco A, Perrotta FM, Modesti M, Scarno A, Valesini G. Clinical and ultrasonography assessment of peripheral enthesitis in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2080-2086. doi: 10.1093/rheumatology/ker284
14. Benjamin M, Kumai T, Milz S, Boszczyk BM, Boszczyk AA, Ralphs JR. The skeletal attachment of tendons – tendon “entheses”. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2002;133(4):931-945. doi: 10.1016/s1095-6433(02)00138-1
15. Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “enthesis organ” concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3306-3313. doi: 10.1002/art.20566
16. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy: additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;28:2155-2159.
17. Huang B, Pathria M, Tadros A. Muscle – tendon – enthesis unit. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018;22(03):263-274. doi: 10.1055/s-0038-1641570
18. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649:57-70. doi: 10.1007/978-1-4419-0298-6_4
19. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(1):9-13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03363.x
20. Emad Y, Ragab Y, Gheita T, Anbar A, Kamal H, Saad A, et al. Knee Enthesitis Working Group: Knee enthesitis and synovitis on magnetic resonance imaging in patients with psoriasis without arthritic symptoms. *J Rheumatol*. 2012;39:1979-1986. doi: 10.3899/jrheum.120301
21. Benjamin M, Toumi H, Ralphs JR, Bydder G, Best TM, Milz S. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites (“enthuses”) in relation to exercise and/or mechanical load. *J Anat*. 2006;208:471-490. doi: 10.15557/JoU.2015.0006
22. Benjamin M, Redman S, Milz S, Büttner A, Amin A, Moriggl B, et al. Adipose tissue at entheses: The rheumatological implications of its distribution. A potential site of pain and stress dissipation? *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1549-1555. doi: 10.1136/ard.2003.019182
23. Sudoł-Szopińska I, Kwiatkowska B, Prochorec-Sobieszek M, Maśliński W. Enthesopathies and enthesitis. Part 1. Etiopathogenesis. *J Ultrason*. 2015;15(60):72-84. doi: 10.15557/JoU.2015.0006
24. Thomopoulos S, Kim HM, Rothermich SY, Biederstadt C, Das R, Galatz LM. Decreased muscle loading delays maturation of the tendon enthesis during postnatal development. *J Orthop Res*. 2007;25:1154-1163. doi: 10.1002/jor.20418
25. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:437-445. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203643
26. McGonagle D, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Hawkey P, Henshaw K, et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:534-537. doi: 10.1136/ard.61.6.534
27. Binks D, Matzelle M, Bergin D, Hodgson RJ, Tan AL, Gravalles EM, et al. The frequency of bone marrow oedema adjacent to the cruciate ligament peri-entheseal vascular channels in inflammatory and degenerative arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:25-26.
28. McGonagle D, Lories RJ, Tan AL, Benjamin M. The concept of a “synovio-entheseal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2482-2491. doi: 10.1002/art.22758
29. Paramarta JE, van der Leij C, Gofita I, Yermenko N, van de Sande MG, de Hair MJ, et al. Peripheral joint inflammation in early onset spondyloarthritis is not specifically related to enthesitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:735-740. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203155
30. van Duivenvoorde LM, Slobodin GM, Satumtira N, Dorris ML, Tak PP, Baeten DL, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human β 2-microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3210-3219. doi: 10.1002/art.34600
31. Francois RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis: systematic study of specimens from patients and control subjects. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2011-2410. doi: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2011::AID-ANR12>3.0.CO;2-Y
32. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:155-162. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205461
33. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydinoglu OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheum Int*. 2006;26(7):663-668. doi: 10.1007/s00296-005-0044-9
34. Cortes A, Pulit SL, Leo PJ, Pointon JJ, Robinson PC, Weisman MH, et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1. *Nat Commun*. 2015;6:7146. doi: 10.1038/ncomms8146
35. Hacker G, Redecke V, Hacker H. Activation of the immune system by bacterial CpG-DNA. *Immunology*. 2002;105:245-251. doi: 10.1046/j.0019-2805.2001.01350.x
36. Jacques P, VanPraet L, Carron P, van den Bosch F, Elewaut D. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:569-582. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012
37. Yang L, Wang L, Wang X, Xian CJ, Lu H. A possible role of intestinal microbiota in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2126. doi: 10.3390/ijms17122126
38. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180:2359-2364. doi: 10.1084/jem.180.6.2359
39. Beniwal P, Harrell L. The status of diagnostic markers for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:479-484. doi: 10.1007/s11894-010-0145-9
40. Guerassimov A, Zhang Y, Banerjee S, Cartman A, Webber C, Esdaile J, et al. Autoimmunity to cartilage link protein in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 1998;25:1480-1484. doi: 10.1084/jem.180.6.2359
41. Shi SL, Ciurli C, Cartman A, Pidoux I, Poole AR, Zhang Y. Experimental immunity to the G1 domain of the proteoglycan versican induces spondylitis and sacroiliitis, of a kind seen in human spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2903-2915. doi: 10.1002/art.11270
42. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Inv*. 2005;115:1571-1579. doi: 10.1172/JCI23738
43. Braem K, Carter S, Lories RJ. Spontaneous arthritis and ankylosis in male DBA/1 mice: further evidence for a role of behavioral factors in “stress-induced arthritis”. *Biol Proced Online*. 2012;14:10. doi: 10.1186/1480-9222-14-10
44. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007;39:1329-1337. doi: 10.1038/ng.2007.17
45. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+CD3+CD4-CD8-entheseal resident T cells. *Nat Med*. 2012;18:1069-1076. doi: 10.1038/nm.2817
46. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: Enthesis-resident T cells. *Nat Med*. 2012;6:18(7):1018-1019. doi: 10.1038/nm.2854

47. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Cañete JD, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:99-109. doi: 10.1002/art.33396
48. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62 (2):127-132. doi: 10.1136/ard.62.2.127
49. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res.* 2011;63(11):64-85. doi: 10.1002/acr.20577
50. Perrotta FM, Astorri D, Zappia M, Reginelli A, Brunese L, Lubrano E. An ultrasonographic study of enthesitis in early psoriatic arthritis patients naive to traditional and biologic DMARDs treatment. *Rheumatol Int.* 2016;36:1579-1583. doi: 10.1007/s00296-016-3562-8
51. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ, Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Румянцева ОА, и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(6):604-608. [Erdes SF, Bochkova AG, Dubinina TV, Lapshina SA, Myasoutova LI, Rumyantseva OA, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):604-608 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8
52. Kiris A, Kaya A, Ozgocmen S, Kocakoc E. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis by power Doppler ultrasonography. *Skeletal Radiol.* 2006;35:522-528. doi: 10.1007/s00256-005-0071-3
53. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:905-910. doi: 10.1136/ard.61.10.905
54. Schett G, Lories R, D'Agostino M, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:731-741. doi: 10.1038/nrrheum.2017.188
55. Ruysen-Witrand A, Jamard B, Cantagrel A, Nigon D, Loeuille D, Degboe Y, et al. Relationships between ultrasound enthesitis, disease activity and axial radiographic structural changes in patients with early spondyloarthritis: data from DESIR cohort. *RMD Open.* 2017;9:1-8. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000482
56. Milutinovic S, Radunovic G, Veljkovic K, Zlatanovic M, Damjanov N. Construct validity and sensitivity to change of Belgrade Ultrasound Enthesitis Score in patients with spondyloarthritis: A pilot study. *Rheumatol Int.* 2017;38(3):383-391. doi: 10.1007/s00296-017-3898-8
57. Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A, Haddad A, Chandran V, Salonen D, et al. Is the Madrid Sonographic Enthesitis Index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *J Rheumatol.* 2014;41(3):466-472. doi: 10.3899/jrheum.130949
58. Alcalde M, Acebes JC, Cruz M, González-Hombrado L, Herrero-Baumont G, Sánchez-Pernaute O. A Sonographic Enthesitis Index of lower limbs is a valuable tool in the assessment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1015-1019. doi: 10.1136/ard.62.2.127
59. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Wakefield RJ, Aegerter P, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res.* 2014;66:741-748. doi: 10.1002/acr.22191
60. Sibel ZA, Omer K, Filippucci E, Atagunduz P, Akdogan A, Kalyoncu U, et al. Monitoring Achilles enthesitis in ankylosing spondylitis during TNF- α antagonist therapy: An ultrasound study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(3):578-582. doi: 10.1093/rheumatology/kep410
61. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:169-174. doi: 10.1136/ard.2007.084251
62. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet.* 1998;352:1137-1140. doi: 10.1016/S0140-6736(97)12004-9
63. Eshed I, Bollow M, McGonagle DG, Tan AL, Althoff CE, Asbach P, et al. MRI of enthesitis of the appendicular skeleton in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1553-1559. doi: 10.1136/ard.2007.070243
64. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971
65. Olivieri I, Giasi V, Scarano E, Gigliotti P, D'Angelo S, Padula A. A brief course of anti-TNF- α therapy can cure recurrent episodes of HLA-B27-associated severe and refractory heel enthesitis [letter]. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1057.
66. Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int.* 2016;36:603-612. doi: 10.1007/s00296-016-3436-0
67. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-1026. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
68. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of dactylitis and enthesitis in psoriatic arthritis with biologic agents: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2020;47(1):59-65. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205056
69. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkman BA, Braun J. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2136-2146. doi: 10.1002/art.21913
70. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010;340:147. doi: 10.1136/bmj.c147
71. Guillot X, Prati C, Sondag M, Wendling D. Etanercept for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(9):1173-1181. doi: 10.1080/14712598.2017.1347156
72. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150-1157. doi: 10.1136/ard.2004.032268
73. Heldmann F, Baraliakos X, Kiltz U. Clinical experience with the European Ankylosing Spondylitis Infliximab Cohort (EASIC): Long-term extension over 7 years with focus on clinical efficacy and safety. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2):184-190.
74. Moreno M, Gratacós J, Torrente-Segarra V, Sanmarti R, Morlà R, Pontes C, et al. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):88. doi: 10.1186/s13075-019-1873-3
75. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kiehl D, et al. Effect of certolizumabpegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study

- (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696
76. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every 4 weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: 24-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):976-986. doi: 10.1002/art.24403
 77. Deodhar A, Gensler LS, Kay J, Maksymowych WP, Haroon N, Landewé R, et al. A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2019;71(7):1101-1111. doi: 10.1002/art.40866
 78. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, de Bandt M, Berthelot JM, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R53. doi: 10.1186/ar3766
 79. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Haug-Rost I, et al. One-year follow-up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:305-306. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201926
 80. Jethwa H, Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: New advances and potentials for treatment. *Clin Exp Immunol.* 2016;183(1):30-36. doi: 10.1111/cei.12670
 81. Nadon V, Moltó A, Etcheto A, Bessette L, Michou L, D'Agostino MA, et al. Clinical peripheral enthesitis in the DESIR prospective longitudinal axial spondyloarthritis cohort. *Clin Exp Immunol.* 2019;37(4):561-565. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.4510
 82. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1060-1071. doi: 10.1002/art.39573
 83. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, Etzel CJ, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al. Clinical characteristics, disease activity, and patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients with dactylitis or enthesitis: Results from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1692-1699. doi: 10.1002/acr.23249
 84. Gutierrez M, Filippucci E, de Angelis R, Salaffi F, Filosa G, Ruta S, et al. Subclinical enthesal involvement in patients with psoriasis: an ultrasound study. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40:407-412. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.05.009
 85. Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, Confente S, Caimmi C, Girolomoni G, et al. Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Rheumatol.* 2011;38:2691-2692. doi: 10.3899/jrheum.110505
 86. Aydin SZ, Ash ZR, Tinazzi I, Castillo-Gallego C, Kwok C, Wilson C, et al. The link between enthesitis and arthritis in psoriatic arthritis: a switch to a vascular phenotype at insertions may play a role in arthritis development. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:992-995. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201617
 87. Ficjan A, Husic R, Gretler J, Lackner A, Graninger WB, Gutierrez M, et al. Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in Psoriatic Arthritis (PsASon-Score). *Arthritis Res Ther.* 2014;16:476. doi: 10.1186/s13075-014-0476-2
 88. Садыгова ГГ. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(6):101-105. [Sadygova GH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathy and arthritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(6):101-105 (In Russ.).] doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-101-105
 89. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, Felice C, Gionchetti P, Orlando A, et al. Italian expert panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:822-830. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.003
 90. Smale S, Natt RS, Orchard TR, Russell AS, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2728-2736. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2728::aid-art459>3.0.co;2-8
 91. Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Современная ревматология.* 2016;10(2):78-82. [Kuzin AV. Injury to the joint and spinal column in patients with inflammatory bowel diseases. *Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(2):78-82 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-78-82
 92. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011;4:123-131. doi: 10.1007/s12178-011-9085-8
 93. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2011;24(3):173-180.
 94. Bandinelli F, Milla M, Genise S, Giovannini L, Bagnoli S, Candelieri A, et al. Ultrasound discloses enthesal involvement in inactive and low active inflammatory bowel disease without clinical signs and symptoms of spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(7):1275-1279. doi: 10.1093/rheumatology/keq447
 95. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, Fornaciari G, Macchioni P, Beltrami M, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(12):1307-1313. doi: 10.1080/003655201317097173
 96. Lanna CC, Ferrari M, Rocha SL, Nascimento E, de Carvalho MA, da Cunha AS. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2008;27(4):503-509. doi: 10.1007/s10067-007-0797-5
 97. Al-Jarallah K, Shehab D, Al-Azmi W, Al-Fadli A. Rheumatic complications of inflammatory bowel disease among Arabs: A hospital-based study in Kuwait. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(2):134-138. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01811.x

Абдулганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Кириллова З.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2152-7472>

Файрушина И.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5975-4822>

Гайнуллина Г.Р. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3929-9973>

Абдракипов Р.З. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1140-3238>

Мухина Р.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3125-6936>

Мухаметшина Э.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9778-8302>