

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-86-97

УДК: 616.711-002.72-007.274:616.344-002-031.84

Д. А. ДАВЫДОВ, В. Н. МАРЧЕНКО, О. Б. ШУКИНА,
В. И. ТРОФИМОВ, Д. А. КУЗНЕЦОВА, И. В. ХОЛОПОВА,
С. В. ЛАПИН, Т. А. ЛОЗОВАЯ, А. А. РУБИНШТЕЙН,
Э. А. НИКИФОРОВА, Т. Д. ВЛАСОВ

Микрососудистые расстройства при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с болезнью Крона

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: davydov.rheum@gmail.com

Статья поступила в редакцию 11.07.24 г.; принята к печати 27.09.24 г.

Резюме

Введение. Спондилоартрит (СПА), ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) – заболевание из группы СПА, развивающееся у пациентов с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом. Нарушения кишечного-сосудистого барьера, включающие повышение проницаемости эпителия и повреждение эндотелиального гликокаликса (ЭГК), продемонстрированы как при БК, так и при аксиальном СПА (АксСПА), и могут служить патогенетической основой совместного развития и прогрессирования этих заболеваний. **Цель.** Оценить значимость исследования маркеров повреждения ЭГК и проницаемости эпителия у пациентов с БК-ассоциированным АксСПА. **Материалы и методы.** Обследованы 22 пациента с АксСПА, ассоциированным с БК (группа А), 29 пациентов с АксСПА без ВЗК (группа Б), 27 пациентов с БК (группа В), 28 условно здоровых лиц (группа Г). Исследовались кальпротектин (ФК) и зонулин (ФЗ) в кале, гиалуронан и синдекан 1 в сыворотке. Область пограничной перфузии (PBR) и Индекс здоровья (MVHS) микрососудов измеряли темнопольной микроскопией сублингвальной области. **Результаты.** У пациентов с БК-ассоциированным АксСПА выявлено увеличение PBR ($p < 0,001$) и снижение MVHS ($p = 0,001$) в сравнении со здоровыми лицами. Только у пациентов с БК выявлено снижение гиалуронана сыворотки ($p = 0,006$), ассоциированное с колитом и глубокими язвами при эндоскопии. Увеличение PBR позволяло выявить очень высокую активность АксСПА в группе А с чувствительностью 100 % и специфичностью 83,3 %. У пациентов группы А обнаружена корреляция гиалуронана с ФК ($r = -0,541$; $p = 0,030$). Построено дерево классификации, включающее ФК, ФЗ, гиалуронан и MVHS, которое позволяет определить наличие БК у пациентов с АксСПА с точностью 90,2 %. **Выводы.** Исследование маркеров повреждения кишечного-сосудистого барьера позволяет улучшить методы диагностики и оценки интегральной активности АксСПА, ассоциированного с БК.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, эндотелиальный гликокаликс, гиалуронан, синдекан 1, CD138, кишечная проницаемость, зонулин

Для цитирования: Давыдов Д. А., Марченко В. Н., Шукина О. Б., Трофимов В. И., Кузнецова Д. А., Холопова И. В., Лапин С. В., Лозовая Т. А., Рубинштейн А. А., Никифорова Э. А., Власов Т. Д. Микрососудистые расстройства при аксиальном спондилоартрите, ассоциированном с болезнью Крона. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):86–97. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-86-97.

DENIS A. DAVYDOV, VALERIY N. MARCHENKO,
OKSANA B. SHCHUKINA, VASILY I. TROFIMOV,
DARIA A. KUZNETSOVA, IRINA V. KHOLOPOVA,
SERGEY V. LAPIN, TATIANA A. LOZOVAYA,
ARTEM A. RUBINSTEIN, ELINA A. NIKIFOROVA,
TIMUR D. VLASOV

Microvascular impairments in axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: davydov.rheum@gmail.com

Received 11.07.24; accepted 27.09.24

Summary

Introduction. Spondyloarthritis (SpA) associated with inflammatory bowel disease (IBD) is a disease in the SpA group developing in patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis. Gut-vascular barrier impairments, including increased

epithelial permeability and endothelial glycocalyx (EGC) damage, have been demonstrated in both CD and axial SpA (axSpA), and can serve as a pathogenetic basis for the joint development and progression of these diseases. *Aim.* To evaluate the significance of EGC damage and epithelial permeability markers in patients with CD-associated axSpA. *Materials and methods.* We examined 22 patients with axSpA associated with CD (group A), 29 patients with axSpA without IBD (group B), 27 patients with CD (group C) and 28 conditionally healthy controls (group D). Calprotectin (FC) and zonulin (FZ) in feces, hyaluronan and syndecan 1 in serum were studied. Perfusion boundary region (PBR) and the Microvascular Health Index (MVHS) were measured by dark-field microscopy in the sublingual region. *Results.* In patients with CD-associated axSpA, an increase in PBR ($p<0.001$) and a decrease in MVHS ($p=0.001$) were revealed in comparison with healthy individuals. Only CD patients revealed decreased serum hyaluronan ($p=0.006$) associated with colitis and deep ulcers on endoscopy. Increased PBR allowed to identify very high axSpA activity in group A with a sensitivity of 100 % and specificity of 83.3 %. In group A patients, a correlation between hyaluronan and FC was found ($p=-0.541$; $p=0.030$). A classification tree, including FC, FZ, hyaluronan, and MVHS, was constructed to determine the presence of CD in axSpA patients with an accuracy of 90.2 %. *Conclusions.* The study of the gut-vascular barrier damage markers allows to improve the methods of diagnosis and assessment of the integral activity of axSpA associated with CD.

Keywords: axial spondyloarthritis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, endothelial glycocalyx, hyaluronan, syndecan 1, CD138, gut permeability, zonulin

For citation: Davydov D. A., Marchenko V. N., Shchukina O. B., Trofimov V. I., Kuznetsova D. A., Kholopova I. V., Lapin S. V., Lozovaya T. A., Rubinstein A. A., Nikiforova E. A., Vlasov T. D. Microvascular impairments in axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(4):86–97. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-86-97.

Введение

Спондилоартрит (СПА), ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся поражением суставов, позвоночника и энтезисов, развивающееся при болезни Крона (БК) или язвенном колите (ЯК) [1]. Наряду с аксиальным СПА (АксСПА) данное заболевание находит свое место в современной классификации Международного общества по изучению СПА (Assessment in SpondyloArthritis international Society, ASAS) и в связи с ростом заболеваемости ВЗК во всем мире все чаще становится предметом совместного изучения со стороны как ревматологов, так и гастроэнтерологов [2, 3].

Риск развития ВЗК у больных СПА в течение всей жизни составляет 4–14 % [4]. В то же время бессимптомные эндоскопические признаки воспаления слизистой оболочки ЖКТ обнаруживают у 30–44 % пациентов с СПА, а микроскопическое воспаление кишечника встречается до 70 % случаев [5]. Хронический вариант этого субклинического воспаления напоминает начальную стадию БК по морфологическим характеристикам и ассоциируется с увеличением выраженности отека костного мозга в области крестцово-подвздошных сочленений (КПС), поражение которых является обязательным для АксСПА и его поздней формы – анкилозирующего спондилита (АС) [6].

В попытке раскрыть взаимосвязь при АксСПА и ВЗК различными авторами изучаются их общие патологические процессы, в частности нарушения качественного и количественного состава микробиоты кишечника, а также изменения проницаемости кишечного-сосудистого барьера.

Кишечная микробиота при спондилоартритах. Согласно одной из гипотез, в основе развития АксСПА лежит взаимодействие между кишечной микробиотой и иммунной системой у генетически предрасположенных лиц. Эта идея подкрепляется результатами исследований животных моделей. Так, у трансгенных крыс по гену, кодирующему человеческий лейкоцитарный антиген B27 (HLA-B27), не развивается СПА

при содержании в стерильных условиях, при этом применение антибиотиков позволяет предупредить развитие колита, а заселение кишечника бактерией *Lactobacillus rhamnosus* или использование пребиотиков – улучшить его течение у животных с данным генотипом [7, 8]. Другие исследования демонстрируют изменение микрофлоры кишечника у пациентов с АксСПА, сопровождающееся повышением индексов активности заболевания [9, 10].

Влияние кишечной микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности объясняется нарушением кишечного барьера в виде снижения экспрессии белков плотных контактов, изменения их транспорта и ремоделирования актомиозинового цитоскелета эпителиоцитов, ассоциированных с синдромом повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) [11, 12]. Различные исследователи обнаруживали свидетельства СПЭП, ответственного за проникновение антигенов кишечной микробиоты из просвета ЖКТ в кровоток, на моделях хронического воспаления кишечника.

Эпителиальная проницаемость при воспалительных заболеваниях кишечника и спондилоартритах. Известно, что с риском развития БК ассоциирован полиморфизм гена *NOD2/CARD15*, продуктом которого является паттерн-распознающий рецептор с лигандами в виде бактериальных пептидогликанов. Активация данного рецептора в условиях воспаления приводит к модуляции работы множества генов, в том числе кодирующих молекулы адгезии (кадгерины, кателины) и белки межэпителиальных плотных контактов (клаудины, окклюдины). Так, у пациентов с ВЗК снижена экспрессия данных молекул, что приводит к повышению проницаемости кишечника и развитию внекишечных проявлений системного воспаления [13]. Некоторые из этих феноменов продемонстрированы и в патогенезе АксСПА [10].

Важным регулятором проницаемости эпителия служит белок зонин (прегаптоглобин-2), который является эндогенным аналогом токсина *Vibrio cholerae*. Его действие направлено на открытие плотных контактов эпителия преимущественно тощей и подвздошной кишки [12]. Продemonстрировано, что экспрессия зонина при СПА обратно коррелирует

с продукцией клаудинов 1 и 4, окклюдина и белками *zonula occludens* и модулируется кишечными бактериями подвздошной кишки [14].

Кишечный эпителий селективно препятствует проникновению продуктов кишечной микрофлоры в кровоток, позволяя усваивать питательные вещества. Однако с развитием СПЭП при различных заболеваниях следующим барьером для антигенов после эпителия в слизистой оболочке кишечника становится эндотелий, обеспечивающий нормальный тканевой гомеостаз [15]. В этом контексте обсуждается концепция «кишечно-сосудистого барьера», в котором важную роль играет проницаемость эпителия не только кишечника, но и сосудов, обеспечиваемая как плотными контактами, соединяющими эндотелиоциты, так и эндотелиальным гликокаликсом (ЭГк) на их поверхности [16].

Эндотелиальный гликокаликс и методы его исследования. ЭГк представляет из себя сложную структуру, состоящую из макромолекул (гликопротеинов, протеогликанов и глюкозаминогликанов), на поверхности эндотелиоцитов, выступающую на 30–100 нм от апикальной части плазматической мембраны и ограничивающую доступ клеток воспаления в ткани в нормальных условиях. Вместе с хондроитин- и дерматан-сульфатом к глюкозаминогликанам ЭГк относят гиалуроновую кислоту, или гиалуронан. Нарушение обмена последнего, наблюдаемое при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ВЗК, сопряжено с поддержанием воспаления и гиперкоагуляцией [17].

Синдекан 1 (CD138) – протеогликан, играющий важную роль во взаимодействии клеток и матрикса. Иммуноэкспрессия CD138 изменяется при широком спектре воспалительных, инфекционных и фиброзных заболеваний (колит, аллергический контактный дерматит, фиброз различных органов и т. д.), сахарном диабете 2-го типа и злокачественных новообразованиях [18]. Исследования показали, что синдекан 1 на клеточной поверхности необходим для поддержания нормального фенотипа эпителия, а воспаление (например, колит) может включать изменения его экспрессии, которые вызывают структурные изменения в эпителии толстой кишки [19].

Взаимосвязь состояния ЭГк и проницаемости эпителия изучалась в немногочисленных исследованиях. Во всех работах результаты указывают на обратную корреляцию маркеров повреждения ЭГк, в частности синдекана 1, с выраженностью проницаемости капилляров, однако причина таких изменений точно не ясна. Предполагается, что высокие концентрации CD138 ассоциированы с более выраженным высвобождением воспалительных биомаркеров, что повышает онкотическое давление плазмы и уменьшает выраженность «капиллярной утечки» [20].

Исследование биохимических маркеров является широко изученным и доступным способом оценки состояния ЭГк, однако более перспективными могут стать неинвазивные прижизненные методы, такие как темнопольная микроскопия. Ее принцип основан на измерении величины области пограничной перфузии (perfused boundary region, PBR), в пределах которой эритроциты приближаются к стенке микрососуда.

Значение PBR, измеренное в различных участках микроциркуляторного русла, обратно пропорционально толщине ЭГк и позволяет судить о степени истончения последнего. Истончение ЭГк, выражающееся в увеличении PBR, продемонстрировано при различных заболеваниях, в том числе сепсисе, сахарном диабете, а также ревматоидном артрите [21, 22].

Таким образом, нарушение работы кишечно-сосудистого барьера, включающее СПЭП и повреждение ЭГк, может играть важную роль в развитии и прогрессировании различных иммуновоспалительных заболеваний, таких как ВЗК и СПА. Однако несмотря на возрастающий интерес в изучении данных патофизиологических процессов, способных объяснить взаимосвязь БК и АксСПА, работы по их исследованию у больных с БК-ассоциированным АксСПА ранее не проводились.

Цель работы – оценить различия в маркерах повреждения ЭГк и состоянии микроциркуляции у больных АксСПА, ассоциированным с БК, в сравнении с пациентами с идиопатической формой АксСПА, с БК без ревматологических внекишечных проявлений и с условно здоровыми лицами. Установить значимость исследования маркеров повреждения гликокаликса микрососудов и проницаемости эпителия в оценке активности БК-ассоциированного АксСПА и дифференциальной диагностике данного заболевания с АксСПА, не связанным с ВЗК.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 22 пациента с БК-ассоциированным АксСПА (группа А), 29 – с АксСПА без ВЗК (группа Б), 27 – с БК без ревматологических внекишечных проявлений (группа В) и 28 условно здоровых лиц в качестве группы контроля (группа Г). Верификация диагноза АксСПА производилась с помощью классификационных критериев ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 г. для нерентгенографического АксСПА или Модифицированных Нью-Йоркских критериев 1984 г. – для рентгенографического; критерием включения было активное течение заболевания, оцениваемое по валидированным индексам активности и/или наличию остеоита при магнитно-резонансной томографии (МРТ, аппарат Signa 1.5T, GE Hangwei Medical Systems Co. Ltd, Китай). БК подтверждалась врачом-гастроэнтерологом, специалистом по диагностике и лечению ВЗК на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных; критерием включения было активное течение БК на основании клинических, лабораторных и/или эндоскопических данных. Локализация и форма БК определялись согласно Монреальской классификации 2005 г. В группу БК-ассоциированного АксСПА включали пациентов при одновременном удовлетворении критериев включения для групп Б и В. Критерии исключения: наличие анамнеза злокачественных новообразований, острые и хронические (в фазе обострения) инфекционные заболевания, наличие других ревматологических заболеваний (согласно соответствующим классификационным критериям).

Общую активность АксСПА оценивали с использованием числовой рейтинговой шкалы по Батскому

индексу активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) и Счету активности при АС (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS) с расчетом по С-реактивному белку (СРБ). Функциональный статус при АксСпА оценивался по Батскому метрологическому индексу АС по 10-балльной шкале (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index 10, BASMI-10) и Батскому функциональному индексу при АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI). Активность энтезитов оценивали по Маастрихтскому индексу счета энтезитов при АС (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, MASES). Клиническую активность БК определяли по индексам Беста (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) и Харви-Брэдшоу.

Выполняли эхокардиографию с цветным доплеровским картированием (VIVID 7, GE Healthcare, США). Исследовали скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ в крови, носительство HLA-B27 методом полимеразной цепной реакции. Методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) исследовали фекальный кальпротектин (ФК) с использованием тест-системы BÜHLMANN fCAL ELISA (BÜHLMANN Laboratories AG, Швейцария). Маркер СПЭП фекальный зонулин (ФЗ) исследовали методом количественного ИФА с использованием тест-системы IDK Zonulin (Stool) ELISA (Immundiagnostik AG, Германия).

Концентрацию гиалуроновой кислоты определяли количественным методом конкурентного ИФА в сыворотке Hyaluro acid (CEA182GE) (Cloud Clone, КНР), единицы измерения – нг/мл. Принцип исследования: на поверхность планшета сорбированы моноклональные антитела, специфичные к гиалуроновой кислоте. В лунки одновременно вносят исследуемую сыворотку, образцы стандартов и раствор гиалуроновой кислоты, меченой биотином. Во время инкубации происходит конкурентное связывание с микропланшетом между гиалуроновой кислотой в образце и меченой биотином гиалуроновой кислотой в растворе. После инкубации несвязавшиеся компоненты реакции отмывают, затем добавляют авидиновые антитела, меченые пероксидазой хрена, которые связываются с комплексом моноклональное антитело – гиалуронан, меченый биотином. После инкубации несвязавшиеся компоненты реакции отмывают. При добавлении субстрата интенсивность окрашивания связанного пероксидазой хрена комплекса обратно пропорциональна концентрации гиалуроновой кислоты в образце.

Набор для количественного определения синдекана в сыворотке методом ИФА – Syndecan-1 (SDC1) (Cloud Clone, КНР), единицы измерения – нг/мл. Принцип исследования: на поверхность планшета сорбированы моноклональные антитела, специфичные к синдекану 1, в лунки вносят образцы сыворотки и стандарты, после инкубации добавляют последовательно биотилированные антитела, далее – авидиновые антитела, меченые пероксидазой хрена. После добавления субстрата интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации синдекана 1 в образце.

Толщину ЭГк микрососудов сублингвальной области измеряли с помощью темнопольного видеомикроскопа (KK Research Technology Ltd, Великобритания) с последующей обработкой в программном обеспечении GlycoCheck v2.0.0 (Glycocheck BV, Нидерланды). Все испытуемые обследовались утром, исключались употребление пищи, кофе, курение, чистка зубов не менее чем 5 часов до исследования. За 1 час до исследования испытуемый выпивал 1 стакан (200–250 мл) кипяченой воды комнатной температуры. При микроскопии обеспечивался контроль правильного расположения микроскопа со смыканием ротовой полости и исключением избыточного давления на слизистую оболочку ротовой полости. Исследовались участки с наибольшей плотностью сосудов и адекватным кровообращением. Оценка PBR производилась в микрососудах диаметром 5–9 мкм, 10–19 мкм, 20–25 мкм, 5–25 мкм при стандартном измерении, а также в сосудах диаметром 5–25 мкм с коррекцией по наивысшей скорости потока крови (PBR high flow, PBR_{hf}). Также измеряли плотность распределения функционирующих (перфузируемых) капилляров на 1 мм² слизистой оболочки ротовой полости (valid vessel density – VVD, мкм/мм²) и долю перфузируемых капилляров (RBC filling, %). На основании измеренных данных программным обеспечением рассчитывался Индекс здоровья микрососудов (MicroVascular Health Score – MVHS), находящийся в диапазоне от 0,00 до 10,00 баллов, где значению 0,00 баллов соответствовал наихудший результат, а 10,00 баллов – наилучший. У каждого испытуемого производили не менее 3 измерений, из которых в результате высчитывали среднее арифметическое значение.

Статистическая обработка данных проведена с применением стандартного пакета программы Statistics 26.0 (IBM SPSS, США). Статистически значимыми считали различия с критическим уровнем значимости менее 0,05. Гипотезу об отклонении распределения количественных показателей от нормальных проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения количественных показателей более двух групп использовали однофакторный дисперсионный анализ (analysis of variance, ANOVA) с post hoc тестом Тьюки при нормальном распределении или тест Краскела–Уоллиса с попарным сравнением по U-критерию Манна–Уитни (с поправкой Бонферрони) – при произвольном. Сравнение двух групп производили по T-критерию Стьюдента при нормальном распределении признака или по U-критерию Манна–Уитни – при произвольном. Для решения задачи классификации использовали ROC-анализ с построением кривой, а также построение дерева классификации по алгоритму исчерпывающего CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection).

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое хранится у автора статьи. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.) и одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (протокол № 8 от 26.11.2021 г.).

Таблица 1

Сравнение показателей эндотелиального гликокаликса в исследуемых группах

Table 1

Comparison of endothelial glycocalyx parameters in the studied groups

Признак	Группа								Статистическая значимость (F ANOVA/ Критерий Краскела–Уоллиса)
	А (n=22)		Б (n=29)		В (n=27)		Г (n=28)		
	М/Ме	95 % ДИ/ Q1–Q3	М/Ме	95 % ДИ/ Q1–Q3	М/Ме	95 % ДИ/ Q1–Q3	М/Ме	95 % ДИ/ Q1–Q3	
VVD, мкм/мм²	429	390–493	489	406–535	442	386–499	431	409–508	p=0,397
RBC Filling, %	70,79	69,35–73,10	75,40	69,45–79,20	71,80	69,95–75,38	71,40	70,35–77,65	p=0,217
PBR _{5–9} , мкм	1,08	1,02–1,16	1,06	0,97–1,12	1,03	0,99–1,06	1,08	1,01–1,1	p=0,233
PBR _{10–19} , мкм	2,29	2,15– 2,42	2,13	1,99– 2,27	2,26	2,15– 2,37	2,21	2,06–2,36	p=0,540
PBR _{20–25} , мкм	2,44	2,32–2,58	2,25	1,93–2,73	2,51	2,19–2,64	2,41	2,09–2,75	p=0,367
PBR _{5–25} , мкм	2,06	1,95–2,17	1,93	1,81–2,05	2,01	1,94–2,09	1,97	1,85–2,09	p=0,444
PBR _{HF} , мкм	1,51	1,42–1,70	1,38	1,25–1,48	1,40	1,26–1,57	1,16	1,00–1,31	p<0,001*
MicroVascular Health Score	3,57	3,22–3,98	4,10	3,31–5,22	4,10	3,21–4,61	5,23	4,02–5,99	p=0,001†

Примечание: значимые различия при парном сравнении. *PBR high flow: группы А и Г – U-критерий=40,970; *p* с поправкой Бонферрони<0,001; группы Б и Г – U-критерий=22,075, *p* с поправкой Бонферрони=0,040; группы В и Г – U-критерий=27,815, *p* с поправкой Бонферрони=0,005; группы А и Б – U-критерий=18,895, *p*=0,028, *p* с поправкой Бонферрони=0,169. †MVHS: группы А и Г – U-критерий=–34,013; *p* с поправкой Бонферрони=0,001; группы В и Г – U-критерий=–22,704, *p* с поправкой Бонферрони=0,037; группы А и Б – U-критерий=–19,603, *p*=0,023, *p* с поправкой Бонферрони=0,137.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика исследуемых групп. Средний возраст испытуемых составил в группе А – 38 лет (95 % ДИ: 32–45 лет), в группе Б – 39 лет (95 % ДИ: 35–44 лет), в группе В – 35 лет (95 % ДИ: 30–40 лет), в группе Г – 33 года (95 % ДИ: 29–38 лет); статистически значимых различий между группами не выявили (F ANOVA=1,491; *p*=0,222). Группы были сопоставимы по соотношению мужчин и женщин ($\chi^2=3,864$; *p*=0,276). Медианы продолжительности заболевания составили в группе А – 7 лет (Q₁–Q₃: 4–12 лет), в группе Б – 12 лет (Q₁–Q₃: 5–17 лет) и в группе В – 5 лет (Q₁–Q₃: 3–10 лет), что также не различалось между группами (критерий Краскела–Уоллиса=4,399; *p*=0,111).

Рентгенографический АксСпА выявили у 9/22 (40,9 %) больных в группе А и у 16/29 (55,2 %) – в группе Б (*p*=0,313), периферический артрит – у 9/22 (40,9 %) и у 14/29 (48,3 %) соответственно (*p*=0,601), а клинически определяемый энтезит – у 8/22 (36,4 %) и у 9/29 (31,0 %) соответственно (*p*=0,689). Средняя величина индекса BASDAI была 4,5 балла (95 % ДИ: 3,7–5,2 баллов) у пациентов с БК-ассоциированным АксСпА и 3,5 балла (95 % ДИ: 2,7–4,2 баллов) – с АксСпА без ВЗК (t-критерий=1,77; *p*=0,083). В свою очередь, среднее значение индекса ASDAS составило 2,86 баллов (95 % ДИ: 2,44–3,28 баллов) и 2,89 баллов (95 % ДИ: 2,46–3,32 баллов) соответственно (t-критерий=–0,10; *p*=0,923).

Показатели активности БК в группах А и В также не имели статистически значимых различий. Так, медиана индекса Харви–Брэдшоу составила 5 баллов (Q₁–Q₃: 2–8 баллов) в группе А и 6 баллов (Q₁–Q₃:

3–10 баллов) в группе В (U-критерий=0,92; *p*=0,338), а средний индекс CDAI – 167 баллов (95 % ДИ: 122–212 баллов) и 168 баллов (95 % ДИ: 127–208 баллов), соответственно (t-критерий=–0,03; *p*=0,976).

Общее состояние эндотелиального гликокаликса. При оценке толщины ЭГК выявлено статистически значимое повышение PBR_{HF} у пациентов групп А, Б и В в сравнении с контрольной группой (критерий Краскела–Уоллиса=23,616; *p*<0,001). При этом наибольшее среднее значение PBR_{HF} наблюдалось в группе А, что не имело статистически значимых различий с больными других групп. Среднее значение MVHS оказалось наименьшим в группе А и наибольшим – у условно здоровых лиц (критерий Краскела–Уоллиса=16,436; *p*=0,001). При этом только у пациентов с БК, как с наличием АксСпА, так и без ревматологических проявлений, среднее значение индекса MVHS было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе. При парном сравнении групп А и Б отмечены различия в показателях PBR_{HF} и MVHS, однако их значимость становилась несущественной при введении поправки на множественные сравнения (табл. 1).

При сравнении медиан концентрации гиалуронана различия выявлены только между пациентами с БК группы В и контрольной группой (критерий Краскела–Уоллиса=8,926; *p*=0,030). Сравнение медиан концентрации синдекана I в крови не продемонстрировало статистически значимых различий в группах испытуемых (критерий Краскела–Уоллиса=2,164; *p*=0,539; рис. 1). Только в группе А выявили положительную корреляцию гиалуронана и синдекана I в крови (*p*=0,581; *p*=0,006).

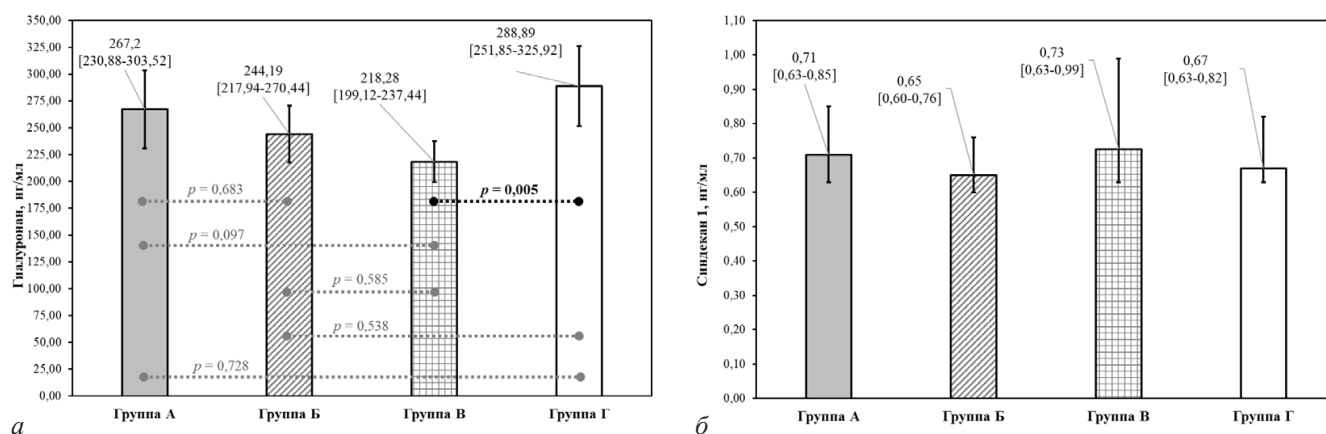


Рис. 1. Сравнение медиан и межквартильного размаха концентрации гиалуронана сыворотки в исследуемых группах; продемонстрированы значимости парного сравнения по U-критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони (а); сравнение медиан и межквартильного размаха концентрации синдекана 1 сыворотки в исследуемых группах (б)

Fig. 1. Comparison of medians and interquartile range of serum hyaluronan concentration in the studied groups; the significance of paired comparison using Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction is demonstrated (a); comparison of median and interquartile range of serum syndecan 1 concentration in the studied groups (b)

Состояние эндотелиального гликокаликса и особенности течения заболевания. Среди пациентов групп А и В выявлено статистически значимое снижение уровня гиалуронана в крови при наличии колита, что соответствует L2 и L3 по Монреальской классификации БК: 227,89 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 198,23–260,59 нг/мл) у пациентов с вовлечением толстой кишки против 288,89 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 253,47–299,57 нг/мл) у пациентов, не имеющих колит (U-критерий=65,50; $p=0,033$). Также у всех пациентов с БК наличие глубоких язв слизистой оболочки кишечника при видеоколоноскопии (ВКС) было ассоциировано со снижением VVD (396 мкм/мм² у пациентов с глубокими язвами против 450 мкм/мм² у пациентов без язв; U-критерий Манна–Уитни=87,5; $p=0,015$) и увеличением PBR_{5–25} (2,14 мкм против 2,01 мкм соответственно; U-критерий Манна–Уитни=263,0; $p=0,031$).

Среди пациентов групп А и Б наличие артрита периферических суставов было ассоциировано с увеличением PBR_{10–19} (U-критерий Манна–Уитни=446,50; $p=0,018$), PBR_{20–25} (U-критерий Манна–Уитни=436,00; $p=0,031$) и PBR_{5–25} (U-критерий Манна–Уитни=450,00; $p=0,015$). Наличие клинически определяемого энтезита было ассоциировано со снижением концентрации синдекана 1 (0,62 нг/мл у пациентов с энтезитами против 0,72 нг/мл – без энтезитов; U-критерий Манна–Уитни=114,0; $p=0,015$) и увеличением PBR_{10–19} (U-критерий Манна–Уитни=408,5; $p=0,017$).

В группе А концентрация гиалуронана в крови имела заметную положительную корреляцию с величиной фракции выброса, измеренной по методу Simpson ($p=0,617$; $p=0,043$).

Не выявлено различий в биохимических и инструментальных маркерах состояния ЭГк в группах А и Б в зависимости от наличия или отсутствия воспалительной боли в спине, сакроилиита и спондилита при рентгенографии и МРТ ($p>0,05$).

Взаимосвязь проницаемости эпителия и состояния микроциркуляции. Медиана концентрации ФЗ составила 63,03 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 48,17–78,55 нг/мл) в группе А, 57,25 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 31,83–60,93 нг/мл) – в

группе Б, 62,28 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 36,74–104,02 нг/мл) – в группе В и 56,95 нг/мл (Q_1 – Q_3 : 32,20–92,08 нг/мл) – в группе Г; статистически значимых различий между группами не выявлено (критерий Краскелла–Уолиса=1,9; $p=0,597$).

Среди всех испытуемых с БК групп А и В СПЭП, определяемый по концентрации ФЗ 86,00 нг/мл и выше, выявлен в 10/36 случаев (27,8 %). Величина VVD у пациентов с БК и СПЭП составила 378 мкм/мм² (Q_1 – Q_3 : 315–492 мкм/мм²) против 436 мкм/мм² (Q_1 – Q_3 : 419–506 мкм/мм²) у испытуемых с БК без СПЭП (U-критерий Манна–Уитни=72,0; $p=0,041$). Значения PBR_{10–19} были 2,44 мкм (Q_1 – Q_3 : 2,39–2,53 мкм) против 2,23 мкм (Q_1 – Q_3 : 2,03–2,36 мкм) соответственно (U-критерий Манна–Уитни=206,5; $p=0,005$).

Среди всех пациентов с БК обнаружена умеренная обратная корреляция концентрации ФЗ с RBC filling ($\rho=-0,356$; $p=0,033$) и умеренная прямая корреляция – с PBR_{10–19} ($\rho=0,409$; $p=0,013$). Также у испытуемых группы В выявили заметную обратную корреляцию концентрации ФЗ и сывороточного синдекана 1 ($\rho=-0,585$; $p=0,017$). Не обнаружено статистически значимой корреляции концентрации ФЗ с синдексаном 1 в группах А, Б и Г, с гиалуронатом – во всех группах испытуемых ($p>0,05$).

Взаимосвязь активности заболевания и состояния микроциркуляции. При изучении корреляционных матриц в группе А выявлены статистически значимые корреляции от умеренной до высокой степени показателей системного воспаления, активности по ASDAS, индекса энтезитов MASES и индекса BASFI с показателями микроциркуляции и толщины ЭГк (табл. 2). Среди биомаркеров повреждения ЭГк лишь синдекан 1 имел заметную обратную корреляционную связь с величиной индекса MASES. При этом статистически значимых корреляций индексов BASDAI и BASMI с показателями микроциркуляции и ЭГк не выявлено (при $p<0,05$).

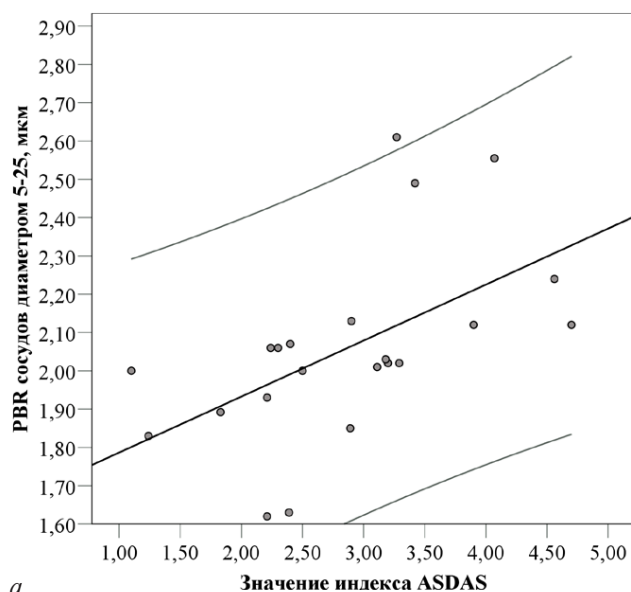
Согласно проведенному ROC-анализу, у пациентов группы А показатель PBR сосудов как 5–25 мкм, так и 10–19 мкм обладал высокой эффективностью в выявлении активного аксиального поражения, определяемого

Статистически значимые корреляционные взаимосвязи показателей активности с маркерами повреждения эндотелиального гликокаликса и состояния микроциркуляции у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона

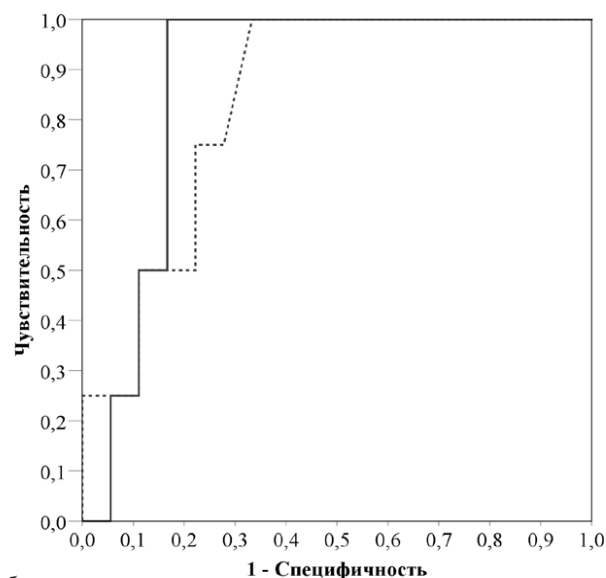
Table 2

Statistically significant correlations between disease activity parameters and markers of endothelial glycocalyx damage and microcirculation status in patients with axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease

Корреляционная связь		Характеристика корреляционной связи		
		Коэффициент корреляции	Теснота связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
СОЭ, мм/ч	RBC filling, %	$\rho=-0,610$	заметная	$p=0,003$
	PBR ₁₀₋₁₉ , мкм	$r_{xy}=0,620$	высокая	$p=0,003$
	PBR ₅₋₂₅ , мкм	$r_{xy}=0,604$	заметная	$p=0,004$
СРБ, мг/л	RBC filling, %	$\rho=-0,463$	умеренная	$p=0,030$
	PBR ₁₀₋₁₉ , мкм	$\rho=0,638$	заметная	$p=0,001$
	PBR ₅₋₂₅ , мкм	$\rho=0,713$	высокая	$p<0,001$
ASDAS, балл	VVD, мкм/мм ²	$r_{xy}=-0,441$	умеренная	$p=0,040$
	PBR ₁₀₋₁₉ , мкм	$r_{xy}=0,612$	заметная	$p=0,002$
	PBR ₅₋₂₅ , мкм	$r_{xy}=0,552$	заметная	$p=0,008$
MASES, балл	PBR ₁₀₋₁₉ , мкм	$\rho=0,532$	заметная	$p=0,011$
	Синдекан 1, нг/мл	$\rho=-0,557$	заметная	$p=0,009$
BASFI, балл	PBR ₅₋₂₅ , мкм	$\rho=0,440$	умеренная	$p=0,040$



а



б

Рис. 2. Кривая рассеяния величины области пограничной перфузии (PBR) сосудов диаметром 5–25 мкм в зависимости от величины Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) у больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона (а); ROC-кривые моделей классификации очень высокой активности заболевания по индексу ASDAS ($\geq 3,5$ баллов) на основе величины PBR сосудов диаметром 5–25 мкм (сплошная линия) и 10–19 мкм (пунктирная линия) у больных аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона (б)

Fig. 2. The scattering curve of perfused boundary region (PBR) of 5–25 μm -diameter vessels depending on the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis (a); ROC-curves of classification models of very high disease activity according to ASDAS index (≥ 3.5 points) based on PBR of vessels with diameters of 5–25 μm (solid line) and 10–19 μm (dotted line) in patients with Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis (b)

значением индекса ASDAS $\geq 3,5$ балла. Значение PBR₅₋₂₅ 2,09 мкм и выше обладало чувствительностью 100 % и специфичностью 83,3 % в выявлении активного течения СпА при БК-ассоциированом АксСпА (AUC=0,875; 95 % ДИ: 0,729–1,000; $p=0,022$) (рис. 2).

Среди пациентов с БК независимо от наличия АксСпА (группы А и В) клиническая активность заболевания, определяемая по значению индекса CDAI ≥ 150 , была ассоциирована с увеличением PBR₅₋₉ (U-критерий Манна–Уитни=344,5; $p=0,043$)

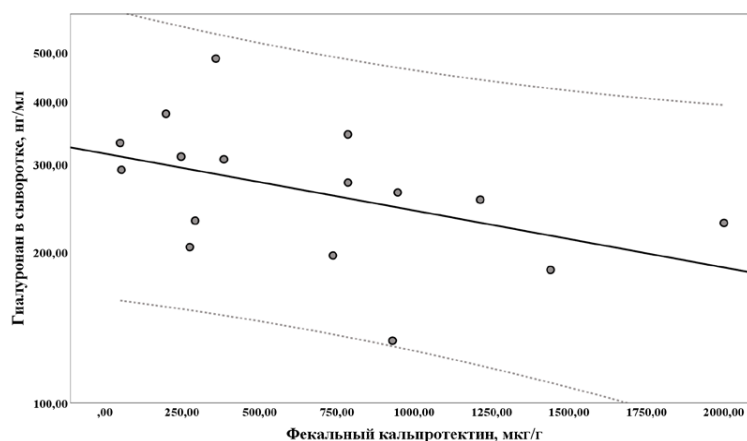


Рис. 3. Кривая рассеяния концентрации гиалуронана сыворотки в зависимости от концентрации фекального кальпротектина у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона. Концентрация гиалуронана по оси Y представлена в логарифмической шкале ($\log_{10}$)

Fig. 3. The scattering curve of serum hyaluronane concentration depending on the concentration of fecal calprotectin in patients with Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis. The hyaluronan concentration on the Y-axis is represented in logarithmic scale ($\log_{10}$)

и снижением RBC filling (U-критерий Манна–Уитни=198,5; $p=0,048$). В то же время у пациентов с БК-ассоциированным АксСпА выявили заметную обратную корреляцию концентрации ФК с концентрацией гиалуронана в крови ($\rho=-0,541$; $p=0,030$) и RBC filling ($\rho=-0,612$; $p=0,009$), что не обнаруживалось у пациентов с БК без АксСпА.

Параметры эндотелиального гликокаликса в дифференциальной диагностике спондилоартритов. Исследовали диагностическую точность комбинированной оценки толщины ЭГк с помощью темнопольной микроскопии в сублингвальной области, концентрации гиалуронана в крови и концентрации фекальных маркеров в классификации БК-ассоциированной и «классической» форм АксСпА. Для этого построена математическая модель дерева классификации по методу исчерпывающего CHAID. В качестве входных признаков включено 4 количественных параметра – концентрации кальпротектина (мкг/г) и зонулина (нг/мл) в кале, концентрация гиалуронана в сыворотке (нг/мл), а также MVHS (мкм). Данное дерево классификации (рис. 4) состоит из 3 уровней и содержит 11 узлов, 7 из которых – конечные. Число правильно классифицированных больных составило 90,2 %, чувствительность – 90,9 %, специфичность – 89,7 %.

Функция сосудистого эндотелия и состояние микроциркуляции длительное время изучаются при СпА. Так, в исследовании D. Wendling и J. C. Risold 1994 года с участием 46 пациентов с АС методом капилляроскопии околоногтевого ложа выявлено увеличение частоты отека и микроангиопатии в сравнении с контрольной группой [23]. Более поздние исследования также демонстрировали нарушения микроциркуляции при АксСпА, в частности эндотелий-зависимой вазодилатации и капиллярного наполнения, а также снижение пиковой гиперемии при пробе с пост-окклюзионной гиперемией [24]. При этом исследования, посвященные измерению параметров микроциркуляции методом темнопольной микроскопии, при различных формах СпА, ВЗК

и ассоциированных с ними заболеваний немногочисленны. В частности, увеличение PBR_{5-25} вместе с другими признаками микро- и макрососудистых нарушений обнаруживали при псориатическом артрите и псориазе, на что благоприятно влияла терапия ингибитором фосфодиэстеразы-4 апремиластом [25, 26]. В работе С. Triantafyllou и соавт. продемонстрирована эффективность хирургического лечения и терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α в уменьшении PBR_{5-25} при БК и ЯК [27].

В более раннем исследовании мы обнаружили, что при БК-ассоциированном АксСпА в сравнении с АксСпА без ВЗК и контрольной группой наблюдается повышение PBR_{hf} и снижение MVHS, что указывает на более выраженное повреждение ЭГк у этой категории пациентов [28]. Более того, увеличение PBR различных участков микроциркуляторного русла продемонстрировало себя в качестве потенциального индикатора активности АксСпА, ассоциированного с БК. Так, более выраженное истончение ЭГк сосудов диаметром 10–19 мкм наблюдалось при увеличении индекса ASDAS, а также было ассоциировано с наличием периферического артрита и энтезитов. А показатель толщины ЭГк всего оцениваемого микроциркуляторного русла позволил с высокой точностью дифференцировать пациентов с очень высокой активностью АксСпА в рамках внекишечного проявления БК.

Роль биомаркеров состояния ЭГк также активно изучается при ВЗК и АксСпА, однако результаты этих исследований остаются противоречивыми. Некоторые исследования демонстрируют повышение концентрации синдекана 1 в сыворотке пациентов с БК, что коррелирует с активностью заболевания, а также в слизистой оболочке резецированных участков кишечника при стриктурирующей форме заболевания [29, 30]. Тем не менее исследования на животных моделях свидетельствуют о его важной роли в заживлении язв слизистой оболочки кишечника и модуляции иммунного ответа. Так, у мышей

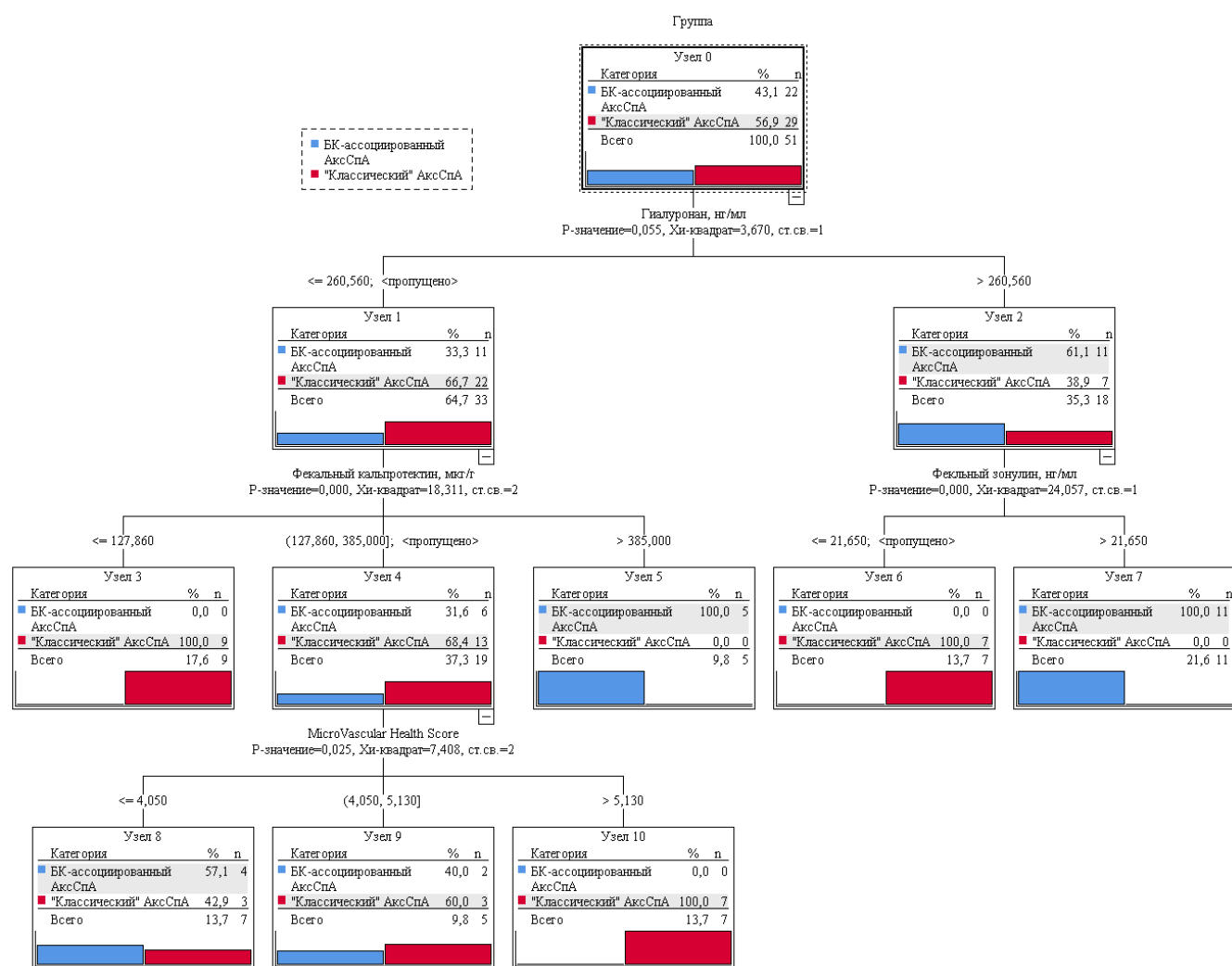


Рис. 4. Модель дерева классификации аксиального спондилоартрита, ассоциированного с болезнью Крона, и «классического» аксиального спондилоартрита, не связанного с воспалительным заболеванием кишечника (описание в тексте)

Pic. 4. A classification tree model of Crohn's disease-associated axial spondyloarthritis and "classic" axial spondyloarthritis not associated with inflammatory bowel disease (description in the text)

с различными моделями ВЗК снижается экспрессия CD138, при этом его дефицит ассоциирован с более выраженным изъязвлением эпителия толстой кишки и увеличением летальности. Наоборот, гиперэкспрессия синдекана 1 уменьшает клиническую активность колита, улучшает гистологические нарушения в толстой кишке (разрушение эпителиальной структуры, нарушение крипт и желез, а также многоочаговые неглубокие язвы) и снижает экспрессию воспалительных цитокинов в плазме крови [19].

Аналогично работам, посвященным оценке CD138, некоторые исследования демонстрируют повышение концентрации гиалуронана в сыворотке при колите, хотя множество данных свидетельствует о его участии в модулировании процессов заживления язв и фиброза в слизистой оболочке ЖКТ [31, 32]. Так, добавление гиалуронана в жидкость для перитонеального диализа или использование добавок его олигосахаридов у мышей с колитом более эффективно редуцирует висцеральное воспаление [33, 34]. К такому же эффекту приводило применение клизм с гиалуронатом при мышинных моделях колита [13]. По нашим данным, снижение концентрации гиалуронана сыворотки в сравнении с контрольной группой

наблюдалось только у пациентов с БК без АксСпА, в отличие от больных с АксСпА вне зависимости от наличия БК. Примечательно, что именно наличие колита в рамках БК ассоциировано с более выраженным снижением гиалуроновой кислоты, чем у больных без поражения толстой кишки, а обратная корреляция ее концентрации с ФК, в наибольшей степени отражающего активность толстокишечного воспаления, служит аргументом в пользу важной роли ЭГк в поддержании гомеостаза данного отдела ЖКТ при БК. Это также подкрепляется выявленным уменьшением толщины ЭГк и VVD микрососудов диаметром от 5 до 25 мкм у больных с глубокими язвами слизистой оболочки кишечника.

Роль компонентов ЭГк продемонстрирована и при АксСпА, в частности в поддержании состояния сердечно-сосудистой системы. Исследование с участием 58 пациентов с АС показало, что концентрация CD138 в крови имеет обратную корреляцию с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии, в связи с чем авторы делают вывод о возможном протективном действии синдекана 1 в отношении развития атеросклероза при данном заболевании [35]. В нашем исследовании снижение концентрации гиалуроновой

кислоты ассоциировалось со снижением систолической функции миокарда у больных АксСпА. Также нами впервые продемонстрировано, что при АксСпА снижение концентрации синдекана 1 было ассоциировано с развитием энтезита – важнейшего звена патогенеза СпА.

В настоящее время СПЭП, играющий существенную роль при всех воспалительных процессах в эпителиальных тканях и при повреждении эндотелия и являющийся ключевым механизмом формирования системной коморбидности, рассматривают в качестве отличительного признака ВЗК [12, 36]. Мы не выявили повышения частоты СПЭП у пациентов с БК-ассоциированным АксСпА, а также изолированным течением АксСпА или БК в сравнении со здоровыми лицами. Тем не менее наше исследование позволило впервые обнаружить признаки комплексного нарушения кишечного-сосудистого барьера на системном уровне при БК, а именно истончение ЭГк и нарушение параметров микроциркуляции в сублингвальной области у пациентов с повышенной проницаемостью кишечника. Также мы обнаружили обратную корреляционную взаимосвязь концентраций синдекана 1 сыворотки и ФЗ у пациентов с БК, что подкрепляет идею о синергичном увеличении кишечной и сосудистой проницаемости при данном заболевании.

Ввиду отсутствия различий по клиническим и рентгенологическим характеристикам между идиопатической и ассоциированной с ВЗК формами АксСпА, дифференциальная диагностика этих двух заболеваний может вызывать трудности, особенно при манифестации ВЗК после развития СпА, что встречается в 10–15 % случаев [1, 37]. Кроме того, субклиническое воспаление в слизистой оболочке кишечника при АксСпА также не позволяет рассматривать стандартное определение ФК в качестве надежного маркера выявления ВЗК [4]. В заключение, опираясь на выявленные признаки повреждения ЭГк и проницаемости эпителия при БК и АксСпА, мы построили модель дерева классификации (рис. 4), правильно классифицирующую БК-ассоциированную и не связанную с ВЗК формы АксСпА в 9 из 10 случаев. И хотя исследование маркеров повреждения ЭГк не заменяет эндоскопических и морфологических методов в диагностике ВЗК, полученная модель может помочь в более точной оценке предтестовой вероятности выявления БК в популяции пациентов с АксСпА и отбора на «доинвазивном» этапе тех больных, у которых целесообразно проведение углубленного диагностического поиска ВЗК.

Выводы

1. В настоящем исследовании получены свидетельства повреждения ЭГк у больных с БК, АксСпА и их сочетанием в связи с клиническими особенностями течения данных заболеваний.

2. Уменьшение толщины ЭГк микрососудов диаметром 5–25 мкм при БК-ассоциированном АксСпА сопряжено с увеличением активности аксиального поражения и может служить индикатором очень высокой активности заболевания с чувствительностью 100 % и специфичностью 83,3 %.

3. Обнаружены свидетельства взаимосвязи СПЭП и истончения ЭГк у пациентов с БК, отражающие комплексное повреждение кишечного-сосудистого барьера при данном заболевании.

4. Комбинированное исследование маркеров СПЭП и состояния ЭГк помимо стандартной оценки ФК, согласно построенной модели дерева классификации (рис. 4), позволяет усовершенствовать неинвазивную диагностику БК-ассоциированного АксСпА.

5. Дальнейшие исследования нарушений кишечного-сосудистого барьера позволят улучшить способы диагностики и оценки интегральной активности БК-ассоциированного АксСпА.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Литература / References

1. Мазуров В.И. Клиническая ревматология : руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Е-нот, 2021. – 696 с. [Mazurov VI. Clinical rheumatology : guide for doctors. 3rd ed, rev. and exp. Moscow, E-noto, 2021:696. (In Russ.).]
2. Эрдеc III.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения // Тер. архив. – 2019. – Т. 91, № 5. – С. 84–88. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. Ther Archive. 2019;91(5):84-88. (In Russ.).] Doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208.
3. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // Альманах клин. мед. – 2018. – Т. 46, № 5. – С. 445–463. [Belousova EA, Abduganieva DI, Alexeeva OP et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies. Almanac Clin Med. 2018;46(5):445-463. (In Russ.).] Doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463.
4. Di Jiang C, Raine T. IBD considerations in spondyloarthritis. Ther Advances Musculoskeletal Dis. 2020;(12):1-13. Doi: 10.1177/1759720x20939410.
5. Agarwal V, Hafis M. Colitis in spondyloarthritis. Indian J Rheumatol. 2020;15(5):52. Doi: 10.4103/0973-3698.284752.
6. Van Praet L, Jans L, Carron P et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: Results from the giant cohort. Ann Rheum Dis. 2013;73(6):1186-1189. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203854.
7. Rosenbaum JT, Davey MP. Time for a gut check: evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome. Arthritis Rheum. 2011;63(11):3195-3198. Doi: 10.1002/art.30558.
8. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(4):319-325. Doi: 10.1097/bor.0000000000000187.
9. Jacques P, Elewaut D. Joint expedition: Linking gut inflammation to arthritis. Mucosal Immunol. 2008;1(5):364-371. Doi: 10.1038/mi.2008.24.
10. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(5):687-702. Doi: 10.1016/j.berh.2014.10.018.

11. Gracey E, Vereecke L, McGovern D et al. Revisiting the gut–joint axis: Links between gut inflammation and spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):415–433. Doi: 10.1038/s41584-020-0454-9.
12. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovasc Ther Prevent*. 2021;20(1):2758. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
13. Kotla NG, Isa ILM, Rasala S et al. Modulation of Gut Barrier Functions in Ulcerative Colitis by Hyaluronic Acid System. *Adv Sci (Weinh)*. 2022;9(4):e2103189. Doi: 10.1002/adv.202103189.
14. Rizzo A, Guggino G, Ferrante A, Ciccio F. Role of subclinical gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:63. Doi: 10.3389/fmed.2018.00063.
15. Thomas H. Intestinal tract: Gut endothelial cells – another line of defence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):4. Doi: 10.1038/nrgastro.2015.205.
16. Claesson-Welsh L, Dejama E, McDonald DM. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies. *Trends Mol Med*. 2021;27(4):314–331. Doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.006.
17. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan in inflammatory bowel disease: Cross-linking inflammation and coagulation. *Matrix Biol*. 2019;78–79:314–323. Doi: 10.1016/j.matbio.2018.03.011.
18. Palaiologou M, Delladetsima I, Tiniakos D. CD138 (syndecan-1) expression in health and disease. *Histol Histopathol*. 2014;29(2):177–189. Doi: 10.14670/HH-29.177.
19. Hwang J, Park E, Choi YW et al. Emerging role of syndecans in maintaining homeostasis of colon epithelium during inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(5):C960–C966. Doi: 10.1152/ajpcell.00048.2022.
20. Dull RO, Hahn RG. The glycocalyx as a permeability barrier: Basic science and clinical evidence. *Crit Care*. 2022;26(1):273. Doi: 10.1186/s13054-022-04154-2.
21. Власов Т.Д., Лазовская О.А., Шиманьски Д.А. и др. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 5–16. [Vlasov TD, Lazovskaya OA, Shimanski DA et al. The endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their use in endothelial dysfunction assessment. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):5–16. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-5-16.
22. Шиманьски Д.А., Нестерович И.И., Инамова О.В. и др. Анализ клинико-анамнестических факторов, влияющих на состояние эндотелиального гликокаликса, у пациентов с активным ревматоидным артритом // Артер. гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 188–197. [Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV et al. Analysis of clinical and anamnestic factors affecting endothelial glycocalyx condition in patients with active rheumatoid arthritis. *Arterial Hypertens*. 2022;28(2):188–197. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-2-188-197.
23. Wendling D, Risold JC. Microcirculation in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(4):284. Doi: 10.1136/ard.53.4.284-a.
24. Batko B, Maga P, Urbanski K et al. Microvascular dysfunction in ankylosing spondylitis is associated with disease activity and is improved by anti-TNF treatment. *Sci Rep*. 2018;8(1):13205. Doi: 10.1038/s41598-018-31550-y.
25. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katogiannis K et al. Differences in coronary flow reserve and flow-mediated dilation between plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Eur Heart J*. 2022;43(Suppl 2). Doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.2643.
26. Ikonomidis I, Pavlidis G, Kadoglou N et al. Apremilast improves endothelial glycocalyx integrity, vascular and left ventricular myocardial function in psoriasis. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):172. Doi: 10.3390/ph15020172.
27. Triantafyllou C, Nikolaou M, Ikonomidis I et al. Effects of anti-inflammatory treatment and surgical intervention on endothelial glycocalyx, peripheral and coronary microcirculatory function and myocardial deformation in inflammatory bowel disease patients: A two-arms two-stage clinical trial. *Diagnostics*. 2021;11(6):993. Doi: 10.3390/diagnostics11060993.
28. Давыдов Д.А., Марченко В.Н., Кузнецова Д.А. и др. Оценка состояния эндотелиального гликокаликса у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ассоциированным с болезнью Крона // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 51–62. [Davydov DA, Marchenko VN, Kuznetsova DA et al. Assessment of the endothelial glycocalyx state in patients with axial spondyloarthritis associated with Crohn's disease. *HERALD of North-Western State Med University named after I.I. Mechnikov*. 2024;16(1):51–62. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/mechnikov625544.
29. Çekiç C, Kırıcı A, Vatansever S et al. Serum Syndecan-1 Levels and Its Relationship to Disease Activity in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:850351. Doi: 10.1155/2015/850351.
30. Ierardi E, Giorgio F, Piscitelli D et al. Altered molecular pattern of mucosal healing in Crohn's disease fibrotic stenosis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2013;4(3):53–58. Doi: 10.4291/wjgp.v4.i3.53.
31. Zheng L, Riehl TE, Stenson WF. Regulation of colonic epithelial repair in mice by Toll-like receptors and hyaluronic acid. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2041–2051. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.055.
32. de la Motte CA. Hyaluronan in intestinal homeostasis and inflammation: implications for fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(6):G945–G949. Doi: 10.1152/ajpgi.00063.2011.
33. Tomasz J, Andrzej B. Hyaluronan reduces colitis-induced intraperitoneal inflammation during peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2022;42(2):212–217. Doi: 10.1177/08968608211014568.
34. Liu W, Liu YY, Zhang MQ et al. A comparative study of the ameliorative effects of hyaluronic acid oligosaccharides and hyaluronic acid on DSS-induced colitis in mice and research on relevant mechanisms. *Food Funct*. 2023;14(14):6482–6495. Doi: 10.1039/d2fo03644d.
35. Yilmaz PD, Kadiyoran C, Goktepe MH et al. Syndecan 1 may slow the progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2156529. Doi: 10.1080/10641963.2022.2156529.
36. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей // Тер. архив. – 2022. – Т. 94, № 8. – С. 6–22. [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. *Practical Guidelines for Physicians. Ther Archive*. 2022;94(8):940–956. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
37. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(3):173–180.

Информация об авторах

Давыдов Денис Андреевич – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: davydov.rheum@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5524-1616.

Марченко Валерий Николаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: marchvn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2440-7222.

Шукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: burmao@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8402-0743.

Трофимов Василий Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: trofvi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6430-6960.

Кузнецова Дарья Александровна – канд. мед. наук, врач Лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lariwar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5318-354X.

Холопова Ирина Валерьевна – врач Лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irinakholopova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9520-453X.

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, заведующий Лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Центра молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svlapin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4998-3699.

Лозовая Татьяна Александровна – канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики № 1, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lozota@inbox.ru, ORCID: 0009-0004-6589-5754.

Рубинштейн Артем Аркадьевич – ординатор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-

верситет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: arrubin6@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8493-5211.

Никифорова Элина Александровна – студентка 6 курса лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nikiflina@mail.ru, ORCID: 0009-0007-7943-6817.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Authors information

Davydov Denis A. – Postgraduate Student, Hospital Therapy Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: davydov.rheum@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5524-1616.

Marchenko Valeriy N. – MD, Professor, Hospital Therapy Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: marchvn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2440-7222.

Shchukina Oksana B. – MD, Professor, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: burmao@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8402-0743.

Trofimov Vasilii I. – MD, Professor, Head, Hospital Therapy Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: trofvi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6430-6960.

Kuznetsova Daria A. – Cand. (PhD) Sc. Med., Doctor, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lariwar@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5318-354X.

Kholopova Irina V. – Doctor, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irinakholopova@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9520-453X.

Lapin Sergey V. – Cand. (PhD) Sc. Med., Head, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svlapin@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4998-3699.

Lozovaya Tatiana A. – Cand. (PhD) Sc. Med., Doctor, Functional Diagnostics Department № 1, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lozota@inbox.ru, ORCID: 0009-0004-6589-5754.

Rubinstein Artem A. – Resident, Department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: arrubin6@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8493-5211.

Nikiforova Elina A. – Medical Student, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nikiflina@mail.ru, ORCID: 0009-0007-7943-6817.

Vlasov Timur D. – Dr. Sc. Med., Professor, Head, Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.