

# АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ (БОЛЕСТ НА БЕХТЕРЕВ)

ИМА ЛИ НЕЩО НОВО В РАННАТА ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКАТА И ТЕРАПИЯТА



## Аксиален спондилоартрит

проф. г-р Мариела  
Генева-Попова, гм<sup>1</sup>,  
г-р Станислава  
Попова-Белова гм<sup>1</sup>,  
г-р Николета  
Димитрова<sup>2</sup>,  
Ивайло Попов<sup>3</sup>,  
г-р Вилчка Попова  
гм<sup>4</sup>

<sup>1</sup>МУ-Пловдив,  
Медицински  
факултет, Катедра  
по протопедитика  
на вътрешни  
болести, Клиника  
по ревматология,  
УМБАЛ „Свети  
Георги“, гр. Пловдив

<sup>2</sup>МУ-Пловдив,  
Медицински  
факултет,  
Втора катедра  
по вътрешни  
болести, Сектор  
Професионални  
болести и клинична  
алергология,  
Отделение по  
професионални  
болести, УМБАЛ  
„Свети Георги“,  
гр. Пловдив

<sup>3</sup>МУ-Пловдив,  
Медицински  
факултет,  
студент V курс

<sup>4</sup>МУ-Пловдив,  
Медицински  
факултет, Катедра  
по протопедитика  
на вътрешните  
болести, Клиника  
по ревматология,  
УМБАЛ „Каспела“,  
гр. Пловдив

**Ключови думи:**  
аксиален  
спондилоартрит,  
диагностика,  
прогноза,  
биомаркери

Аксиалният спондилоартрит (SpA) включва група от хронични имуномедицирани възпалителни състояния със значителна хетерогенност<sup>[1]</sup>. Възпалението засяга аксиалния скелет, периферните стави, а извънставни прояви са ентезит, дактилит, увеит, възпаление на червата, кожни лезии<sup>[1,2]</sup>.

Симптомите на SpA създават значителни проблеми както на пациентите, така и на обществото, тъй като водят до трайна инвалидизация и нетрудоспособност<sup>[2]</sup>. Заболяването е рисков фактор за появата на сърдечно-съдови усложнения, разстройства на настроението, остеопороза, злокачествени заболявания и др.<sup>[2]</sup> Това обуславя необходимостта от ранна диагностика и лечение, което води до подобряване на прогнозата на пациента.

## Биомаркери при SpA

Съществува незадоволена нужда от биомаркери, които помагат за диагностициране на заболяването, определяне на активността и прогнозата му<sup>[3]</sup>. Понастоящем,

**АНКИЛОЗИРАЩИЯТ СПОНДИЛИТ** (Болест на Бехтерев, ахSpA) е хронично възпалително заболяване, причиняващо анкилоза чрез вторична осификация на мястото на възпалителни лезии в гръбначния стълб и периферните стави. Ранната диагностика и лечение са необходими за предотвратяване или намаляване на функционалните нарушения и за подобряване на прогнозата на пациента. Биомаркерите, свързани с диагностициране на заболяването, определяне на активността и прогнозата му, са оскъдни и са в процес на проучвания. В медицинската практика се използват системни маркери на възпаление; молекули, участващи в костната хомеостаза; HLA-B27 и други генетични биомаркери; микробиомни биомаркери и други. Въпреки усилията за валидиране на нови биомаркери, малко от тях се използват в рутинната клинична практика, тъй като повечето изискват допълнително проучване.

най-чувствителният образен диагностичен метод е ядрено-магнитният резонанс на сакроилиачни стави, а активността на заболяването се оценява чрез индекс на болестна активност: индекс на болестна активност (BASDAI), функционален индекс на болестна активност (BASFI), оценка на болестна активност на анкилозиращия спондилит (ASDAS) и др.<sup>[4]</sup>

Системните маркери на възпаление включват острофазови протеини, адипокини, цитокини.

### ОСТРОФАЗОВИ ПРОТЕИНИ

**С-реактивен протеин (CRP) и скоростта на утаяване на еритроци-**

**туме (СУЕ)** са най-широко използваните възпалителни индикатори при активно заболяване и са обстойно проучени по отношение на анкилозиращия спондилит (AS). Те са с ниска чувствителност и специфичност, тъй като са повишени при 40-50% от пациентите<sup>[5]</sup>. Доказано е, че метаболитът на CRP (CRP-M) корелира с активността на заболяването и е значително увеличен при AS в сравнение с нерентгенографската форма на SpA<sup>[6]</sup>. Съотношението между CRP и албумина CAR е нов възпалителен биомаркер, корелиращ положително с BASDAI и BASFI<sup>[7]</sup>.

**Серумният амилоид А протеин (SAA)** е друг възпалителен биомаркер,

който е чувствителен протеин на острата фаза на възпаление, но с пониска серумна наличност и по-висока цена<sup>[8]</sup>. SAA участва в активирането на възпалителната каскада и активирането на интерлевкин (IL)-17-продуциращи Т-хелперни клетки<sup>[9]</sup>.

**Пентраксин 3** е свръхекспресиран по време на отговора на острото възпаление и има значителна роля във вродения имунен отговор и възпалението, както и в тъканните повреди и костно ремоделиране. Ролята му като диагностичен и прогностичен маркер при оценка на ахSpA е спорна<sup>[10]</sup>.

**Съотношението фибриноген към албумин (FAR)** е нов възпалителен индекс, който е евтин и лесно измерим биомаркер при ахSpA, тъй като може да се използва като възпалителен параметър за наблюдение на активността на заболяването<sup>[11]</sup>.

**Липокалин-2 (LCN-2) и oncostatin M (OSM)** са също така белтъци на острата фаза на възпалението, освободени в отговор на микробни тригери, които имат про- и противовъзпалителни свойства и участват в костното ремоделиране<sup>[12,13]</sup>.

## АДИПОКИНИ

Адипокините са протеини, произведени в бялата мастна тъкан, със значителни функции както в липидния метаболизъм, така и в системното възпаление, тъй като имат имуномодулиращи ефекти<sup>[14]</sup>.

**Лептинът** е най-известният провъзпалителен адипокин, който може да увеличи директно производството на няколко провъзпалителни цитокини и да индуцира производството на реактивни кислородни видове в макрофаги, неутрофили и ендотелни

клетки. Той потенцира експресията на интерферон  $\gamma$  (IFN $\gamma$ )-индуцирана азотоксид синтетаза<sup>[15]</sup>. Ролята на лептина в костния метаболизъм е сложна: инхибира остеобластната диференциация и засилва остеокластното активиране<sup>[15]</sup>.

**Комбинацията от биомаркери** – лептин с високомолекулен адипонектин и съдов ендотелен растежен фактор (VEGF) с клиничните параметри (възраст, продължителност на симптомите, HLA-B27-позитивност, BASDAI, BASFI, ESR) могат да подобрят прогнозата на радиографска спинална прогресия при SpA<sup>[16]</sup>.

**Висфатин (никотинамид фосфорибозилтрансфераза)** е адипокин, участващ във възпалението. Той е по-висок в серума на пациенти с AS, отколкото при контролите и корелира с BASDAI, BASFI и дебелина на каротидната интима-медия, поради което се приема, че е предиктор на активността на AS<sup>[17]</sup>.

**Оментин-1** (интелектин-1) е нов плейотропен адипокин, участващ в възпалителен отговор и имащ важна роля в костната хомеостаза чрез антиостеобластично инхибиращите и проостеокластичните ефекти на активираните макрофаги<sup>[18]</sup>.

**Vaspin** е адипокин, свързан със системно възпаление и сърдечно-съдовия риск при болните и доказано може да повлияе атеросклеротичен процес при ахSpA<sup>[19]</sup>.

## ЦИТОКИНИ

Цитокините са малки белтъци, произвеждани предимно от Т-хелперни клетки и макрофаги и са широко включени в патобиологията на ахSpA<sup>[20]</sup>. Има два различни възпалителни пътя в ахSpA: оста на тумор некротизи-

ращия фактор (TNF)- $\alpha$  и оста интерлевкин (IL)-23/IL-17A. Многобройни изследвания са показали, че генетично определени високи активности на TNF- $\alpha$ , IL-23/IL17 и NF $\kappa$ B пътищата са свързани с повишен риск от агресивно протичане на SpA<sup>[21]</sup>.

**TNF- $\alpha$**  е силно повишен при болни с ахSpA, осигурявайки потенциална връзка между възпаление и аномална костна хомеостаза<sup>[11]</sup>.

**IL-17A** е биомаркер, който е повишен в ранната фаза на заболяването и е свързан с ранни промени на ахSpA както при симптомни, така и при асимптомни пациенти с AS<sup>[21]</sup>.

**IL-6** е важен възпалителен цитокин при ревматични състояния, но е показал неубедителна връзка с резултатите от активността на AS, но положителна връзка със структурно ставно увреждане при болни с ахSpA<sup>[22]</sup>.

Високите нива на **IL-31** се свързват с намалено структурно увреждане при ранен ахSpA<sup>[23]</sup>, а **IL-33**, наскоро идентифициран член на семейството на IL-1, може да бъде потенциален кандидат биомаркер за оценка на чувствителността на пациентите към лечението с анти-TNF-препарати<sup>[24]</sup>.

**IL-22** е цитокин, свързан с оста IL-23/IL-17 и може да бъде независим биомаркер за разграничаване на пациенти с ахSpA от пациенти с невъзпалителни ставни заболявания<sup>[25]</sup>.

**Генните полиморфизми** на IL-12B (rs6871626) и IL-6R (rs4129267) могат да служат като обещаващи биомаркери за диагностика и прогноза при пациенти с анкилозиращ спондилит<sup>[25]</sup>.

## ДРУГИ

**Калпротектин** може да се използва като нов биомаркер при възпали-

телните ревматични заболявания като алтернатива на протеините в острата фаза, тъй като серумните му нива отразяват локалното активиране на вродени имунни клетки, участващи в ентезита и артритата<sup>[26]</sup>. Серумните нива на калпротектин са повишени при ахSpA и прогресивно намаляват при лечение на заболяването.

**Неутрофилният извънклетъчен протеин (NET)** корелира с концентрациите на СРП, СУЕ, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  и може да се използва при изследване на болни с ахSpA<sup>[27]</sup>.

**Галектин-3** е с по-високи нива при AS и положително корелира с СРП, СУЕ, ASDAS и гр.<sup>[28]</sup>

## Молекули, участващи в костната хомеостаза

Многочислени клетъчни елементи (остеоцити, хондроцити, имунни клетки и др.), възпалителни цитокини и клетъчни пътища участват в образуването на нова кост при AS<sup>[29]</sup>. Ролята на пътя Wnt/ $\beta$ catenin и неговите инхибитори, склеростин и Dickkopf са оценени в патогенеза на AS за идентифициране на възможна връзка с образуването на нова кост<sup>[29]</sup>.

**Склеростинът** е гликопротеин, кодиран от SOST гена, който се експресира предимно от зрели остеоцити и е критичен регулатор на образуването на нова кост<sup>[29]</sup>.

**Костен морфогенетичен протеин-7 (BMP-7)** е противовъзпалителен растежен фактор, принадлежащ към суперсемејството на TGF- $\beta$  и играе важна роля в различни биологични процеси като морфогенеза на

костите, ембриогенеза, хематопоеза и неврогенеза<sup>[30]</sup>.

**Екстрацелуларният матрикс (ECM)** е комбинация от колагени, гликозаминоглици и други молекули, като матричните металопроотеинази (MMP) могат да бъдат открити като серумни биомаркери при болни с AS, отразявайки диагностични и прогностични белези<sup>[30]</sup>.

**Procollagen I N-крайният пептид (PINP)** е един от най-чувствителните биомаркери и е особено полезен за наблюдение на образуването синдесмофити и оценка на антирезорбтивна терапия, поради което също може да използва като диагностичен биомаркер при болни с AS<sup>[31]</sup>.

**Тип I и II C-терминални телопептиди (CTX-I и CTX-II)** са маркери на остеоκластна активност, отразяваща разграждането на костите. Различни проучвания показват по-високи серумни нива на CTX-I в урината при пациенти с AS, докато CTX-II корелира със структурното увреждане на сакроилиачната става и/или лумбалния гръбнак при ахSpA<sup>[32]</sup>.

**Виментин** – фибробластен междинен филамент (IF) е основният протеин на мезенхимните клетки, а цитрулиниран фрагмент на виментин (VICM) може да бъде антиген за антицитрулинирани протеинови антитела, които са открити при пациенти с ахSpA<sup>[33]</sup>.

**Остеопротегеринът** е член на семейството на TNF рецепторите. Установена е връзка между повишени серумни нива на остеопротегерин и с активността на ахSpA<sup>[2]</sup>.

**Други протеини**, при които е установена връзка с прогнозата и активността на ахSpA са остеокалцин, протеинът Dickkopf-1 (DKK-1), семафорини и хемокини<sup>[1,2]</sup>.

## Биомаркери, базирани на антитела

**CD74** е интегрална трансмембранна молекула, участваща във вътреклетъчното сортиране на MHC клас II молекули. Наличието на анти-CD74 автоантитела е по-високо при пациенти с AS, отколкото при здрави контроли<sup>[34]</sup>.

**Лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела срещу TNF- $\alpha$  блокери** се използват за контрол на заболяването, тъй като наличието им води до липса на ефект от лечението и прогресиране на AS<sup>[35]</sup>.

## Човешки левкоцитен антиген B27 (HLA-B27) и по-нови генетични биомаркери

**HLA-B27** е основен фактор в класификацията на СЗО критерии за ахSpA. Тестът за HLA-B27 е един от най-широко използваните генетични тестове за всеки болен от AS и се демонстрира в до 90-95% от случаите<sup>[1,2]</sup>.

**Циркулярната РНК (circRNA) и MiR-214** включват различен клас произведена некодираща РНК и също имат роля в диагностицирането на ахSpA<sup>[36]</sup>.

**Други генетични потенциални биомаркери** са ендоплазмената ретикулумна аминокиселиназа 1 (ERAP 1), аминокиселиназа 2 (ERAP2), дълга интергенна некодираща протеин-РНК 311 (LINC00311), фактор на елонгация

на еукариотен транслация 1 Епси-лон 1 (EEF1E1), циркулиращата форма на ST2L клетъчен рецептор, L- и Н-фиколин и др.

## Актуална терапия на анкилозиращия спондилит

Вследствие на актуализиране на препоръките на Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS) – EULAR, за лечение на аксиален спондилоартрит (axSpA), бяха договорени 5 принципа и 15 препоръки с акцент върху персонализираната медицина: осем останаха непроменени спрямо предишните препоръки; три с незначителни редакции на номенклатурата; две със съответните актуализации (Препоръка №9,12); две новоформулирани (Препоръка №10,11). Първите пет препоръки се фокусират върху целта и мониторинга на лечението, нефармакологичното управление и нестероидните противовъзпалителни средства като фармакологично лечение на първи избор. Препоръки 6-8 се отнасят до аналгетиците и ограничават дългосрочния прием на глюкокортикоиди и конвенционалните синтетични модифициращи заболяването антиревматични лекарства (DMARD) за чисто аксиално засягане. Препоръка 9 описва индикацията за биологични DMARDs (инхибитори на TNFi, инхибитори на интерлевкин-17) и таргетни синтетични DMARDs (инхибитори на Janus kinase) за пациенти, които имат болестна активност спондилит  $\geq 2.1$ , неуспех от прием на  $\geq 2$  НСПВС, повишен С-реактивен протеин, възпаление на сакроилиачните стави, доказано чрез ЯМР или радиографски сакроилеит.

Текущата практика при терапия на анкилозиращия спондилит е да се стартира с TNFi или IL-17i. Препоръка 10 се отнася до лечение с TNF на екстрамускулно-скелетни прояви като рецидивиращ увеит или възпалително чревно заболяване, и IL-17i – за значителен псориазис. Неуспехът на лечението трябва да доведе до преценка на диагнозата и разглеждане на наличието на съпътстващи заболявания (Препоръка 11). Ако се потвърди активен axSpA, се препоръчва преминаване към друг b/tsDMARD (Препоръка 12). Намаляване, а не незабавно спиране на bDMARD може да се има предвид при пациенти в продължителна ремисия (Препоръка 13). Последните препоръки (Препоръка 14,15) се отнасят до операции и фрактури на гръбначния стълб при необходимост.

За пациенти с болест на Бехтереф, които са рефрактерни на конвенционална терапия от първа линия, последните години се препоръчват стартиране на биологична терапия. Исторически погледнато, инхибиторите на тумор-некротизиращия фактор (TNF) са посочени като първа линия на модерни терапии, последвани от другите класове на биологичната терапия. Въпреки това до 68% от пациентите не реагират на първоначалния си TNF инхибитор и до 61% могат да загубят ефикасност след първоначален период на отговор. Като алтернатива на блокаторите на TNF-а, последните години се препоръчват анти-интерлевкин (IL)-17 инхибитори като секукинумаб (SEC) или иксекизумаб (IXE), и инхибитори на Janus киназа (JAK) – напр. упацитиниб (UPA) и тофацитиниб (TOF) като първа линия модерни терапии<sup>[37]</sup>. Докато TNF и IL-17 инхибиторите отдавна се използват при AC, JAK инхибиторите са сравнително

нови възможности за лечение на пациенти с активен AC. TOF и UPA са одобрени за употреба при пациенти с AC. Докато проучване от 2016 г. сравнява TNF инхибитори (т.е. инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, етанерцепт, цертолизумаб и инхибитор на IL-17 (т.е. SEC), за да оцени степента на клиничен отговор и разходите за клиничен отговор сред пациентите с AC. В сравнение с други лечения, оценени в това проучване, UPA показва числено по-голяма клинична и икономическа полза за лечението на AC в сравнение с другите мегикаменти<sup>[37]</sup>.

Последните години за лечение на AC се използват антицитокинови препарати, които да блокират едновременно две цитокинови молекули и/или два цитокинови рецептора<sup>[38]</sup>. Според *van der Heijde D* и съпр.<sup>[39]</sup> двойното инхибиране на IL-17A и IL-17F с бимекизумаб води до значително и бързо подобрене на резултатите за ефикасност спрямо плацебо и се понася добре при пациенти с нерентгенографски и рентгенографски AC<sup>[39]</sup>.

Наличните понастоящем лекарства, включително нестероидни противовъзпалителни средства, модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARDs) и TNF инхибитори, са ограничени от странични ефекти (развитие на инфекции и туберкулоза, развитие на неоплазии, хематологични и неврологични усложнения), високи разходи и неясни инхибиторни ефекти върху хетеротопната осификация. Автори разработват манганови феритни наночастици, модифицирани от аптамера CH6 (CH6-MF NPs), които могат ефективно да извличат ROS и активно да доставят siRNA в hMSCs и остеобласти in vivo за ефек-



тивно лечение с AS. СН6-MF NPs, натоварени с BMP2 siRNA (СН6-MF-Si NPs), ефективно потискат абнормната остеогенна диференциация при възпалителни състояния *in vitro*. По време на тяхната циркулация и пасивно натрупване във възпалени стави в Zар70Мут миши модел, СН6-MF-Si NPs отслабва локалното възпаление и спасява хетеротопната осификация в ентезите при болни с болестта на Бехтереv. По този начин СН6-MF NPs ефективно облекчават възпалението и развитието на остеобласт-специфична система, а СН6-MF-Si NPs имат потенциал за двубоно лечение на хронично възпаление и хетеротопна осификация при болни с АС<sup>[38]</sup>.

Въпреки напредъка в изследванията на биомаркерите през последните години и продължаващите усилия за валидиране на нови биомаркери за пациенти с ахСрА, все още няма единни такива, които да помагат при вземането на решения за лечение.

Няколко по-нови биомаркери като анти-CD74 антитела, циркулиращи микроРНК, CAR, FAR, ERAP1, EEF1E1, Н-фиколин, L-фиколин, LINC00311, пентраксин 3, серумен калпротектин и тепасин-С вече са изразили съответните асоциации с диагнозата и активността на заболяването в множество проучвания при аксиален спондилоартрит. Освен това, СРП, СУЕ, CD163, CD206, лекарствено неутрализиращи антитела срещу TNF- $\alpha$ , липокалин 2, онкостатин М, NET, семафорин 3А и серумният калпротектин правилно оценява отговора към различни терапевтични средства и по този начин повишава ефективността на биологичните терапии.

Необходими са бъдещи проучвания, които да изследват ролите и границите на най-обещаващите серумни

биомаркери при предоставяне на персонализирана грижа на пациенти с ахСрА в ерата на биологични медикаменти. ■

#### Книгопис:

1. Firestein, G.S.; Budd, R.C.; Kozetzky, G.; Gabriel, S.E.; McInnes, I.B.; O'Dell, J.R. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*, 11th ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; Volume 2, p. 1307.
2. Cardelli, C.; Monti, S.; Terenzi, R.; Carli, L. One year in review 2021: Axial spondyloarthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021, 39, 1272–1281.
3. Califf, R.M. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med.* 2018, 243, 213–221.
4. Abdal, S.J.; Yesmin, S.; Shazzad, M.N.; Azad, M.A.K.; Shahin, M.A.; Choudhury, M.R.; Islam, M.N.; Haq, S.A. Development of a Bangla version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *Int. J. Rheum. Dis.* 2021, 24, 74–80.
5. Zhong, Z.; Huang, Y.; Liu, Y.; Chen, J.; Liu, M.; Huang, Q.; Zheng, S.; Guo, X.; Deng, W.; Li, T. Correlation between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Dis. Markers* 2021, 2021, 6642486.
6. Navarini, L.; Currado, D.; Marino, A.; Di Donato, S.; Biaggi, A.; Caso, F.; Costa, L.; Tasso, M.; Ruscitti, P.; Pavlych, V.; et al. Persistence of C-reactive protein increased levels and high disease activity are predictors of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Sci. Rep.* 2022, 12, 7498.
7. Descamps, E.; Molto, A.; Borderie, D.; Lories, R.; Richard, C.M.; Pons, M.; Roux, C.; Briot, K. Changes in bone formation regulator biomarkers in early axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2021, 60, 1185–1194.
8. Proff, F.; Muehe, B.; Schmidt, M.; Spiller, L.; Rodriguez, V.R.; Rademacher, J.; Weber, A.-K.; Lüders, S.; Protopopov, M.; Spiller, I.; et al. FR10194 Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS) based on a quick quantitative crp assay performs similarly well to asdas based on conventional crp in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018, 77, 637–638.
9. Qi, Q.; Geng, Y.; Sun, M.; Chen, H.; Wang, P.; Chen, Z. Hyperfibrinogen Is Associated with the Systemic Inflammatory Response and Predicts Poor Prognosis in Advanced Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2015, 44, 977–982.
10. Nishihara, R.; Skare, T.L.; Zeni, J.O.; Raseira, H.; Lidani, K.; Messias-Reason, I. Plasma levels of pentraxin 3 in patients with spondyloarthritis. *Biomarkers* 2018, 23, 14–17.
11. Liu, M.; Huang, Y.; Huang, Z.; Zhong, Z.; Deng, W.; Huang, Z.; Huang, Q.; Li, T. The role of fibrinogen to albumin ratio in ankylosing spondylitis: Correlation with disease activity. *Clin. Chim. Acta* 2020, 505, 136–140.
12. Singh, V.; Yeoh, B.S.; Chassaing, B.; Zhang, B.; Saha, P.; Xiao, X.; Awasthi, D. Shashidharamurthy, R.; Dikshit, M.; Gewirtz, A.; et al. Microbiota-inducible Innate Immune, Siderophore Binding Protein Lipocalin 2 is Critical for Intestinal Homeostasis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016, 2, 482–498.
13. Tsui, F.W.L.; Lin, A.; Sari, I.; Zhang, Z.; Tsui, H.W.; Inman, R.D. Serial Lipocalin 2 and Oncostatin M levels reflect inflammation status and treatment response in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2021, 23, 141.
14. Mancuso, P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther.* 2016, 5, 47–56.
15. Sadi-Rosa, P.; Oliveira, C.S.; Giuffrida, F.M.; Reis, A.F. Visceral fat, glucose metabolism and vascular disease: A review of evidence. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2010, 2, 21.
16. Rademacher, J.; Tietz, L.M. Added value of biomarkers compared with clinical parameters for the prediction of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2019, 58, 1556–1564.
17. Baykara, A.R.; Küçük, A.; Tuzcu, A.; Tuzcu, G.; Cüre, E.; Uslu, A.U.; Omma, A. The relationship of serum visfatin levels with clinical parameters, flow-mediated dilation, and carotid intima-media thickness in patients with ankylosing spondylitis. *Turk. J. Med. Sci.* 2021, 51, 1865–1874.
18. Rao, S.S.; Hu, Y.; Xie, P.L.; Cao, J.; Wang, Z.X.; Liu, J.H.; Yin, H.; Huang, J.; Tan, Y.J.; Luo, J.; et al. Omentin-1 prevents inflammation-induced osteoporosis by downregulating the pro-inflammatory cytokines. *Bone Res.* 2018, 6, 9.
19. Rueda-Gotor, J.; López-Mejías, R.; Remuzgo-Martínez, S.; Puliito-Cueto, V.; Corrales, A.; Lera-Gómez, L.; Portilla, V.; González-Mazón, I.; Blanco, R.;

- Expósito, R.; et al. Vaspin in atherosclerotic disease and cardiovascular risk in axial spondyloarthritis: A genetic and serological study. *Arthritis Res. Ther.* 2021, 23, 111.
20. Furst, D.E.; Louie, J.S. Targeting inflammatory pathways in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2019, 21, 135.
21. 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, 30–36.
22. Lorenzin, M.; Ometto, F.; Ortolan, A.; Felicetti, M.; Favero, M.; Doria, A.; Ramonda, R. An update on serum biomarkers to assess axial spondyloarthritis and to guide treatment decision. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2020, 12, 1759720X20934277.
23. Rosine, N.; Etcheto, A.; Hendel-Chavez, H.; Seror, R.; Briot, K.; Molto, A.; Chanson, P.; Taoufik, Y.; Wendling, D.; Lories, R.; et al. Increase in IL-31 Serum Levels Is Associated With Reduced Structural Damage in Early Axial Spondyloarthritis. *Sci. Rep.* 2018, 8, 7731.
24. Iwaszko, M.; Wielińska, J.; Swierkot, J.; Kolossa, K.; Sokolik, R.; Bugaj, B.; Chaszewska-Markowska, M.; Jeka, S.; Bogunia-Kubik, K. IL-33 Gene Polymorphisms as Potential Biomarkers of Disease Susceptibility and Response to TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Patients. *Front. Immunol.* 2021, 12, 631603.
25. Ruan, W.F.; Xie, J.T.; Jin, Q.; Wang, W.D.; Ping, A.S. The Diagnostic and Prognostic Role of Interleukin 12B and Interleukin 6R Gene Polymorphism in Patients With Ankylosing Spondylitis. *J. Clin. Rheumatol.* 2018, 24, 18–24.
26. Romand, X.; Bernard, C.; Nguyen, M.V.C.; Courrier, A.; Trome, C.; Clapasson, M.; Pacllet, M.H.; Toussaint, B.; Gaudin, P. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Jt. Bone Spine* 2019, 86, 691–698.
27. Ruiz-Limon, P.; Ladehesa-Pineda, M.L.; Castro-Villegas, M.D.C.; Abalos-Aguilera, M.D.C.; Lopez-Medina, C.; Lopez-Pedraza, C.; Barbarroja, N.; Espejo-Peralbo, D.; Gonzalez-Reyes, J.A.; Villalba, J.M.; et al. Enhanced NETosis generation in radiographic axial spondyloarthritis: Utility as biomarker for disease activity and anti-TNF- $\alpha$  therapy effectiveness. *J. Biomed. Sci.* 2020, 27, 54.
28. Cao, M.Y.; Wang, J.; Gao, X.L.; Hu, Y.B. Serum galectin-3 concentrations in patients with ankylosing spondylitis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019, 33, e22914.
29. Omran, A.; Atanasova, D.; Landgren, F.; Magnusson, P. Sclerostin: From Molecule to Clinical Biomarker. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 4751.
30. Aluganti Narasimulu, C.; Singla, D.K. The Role of Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP-7) in Inflammation in Heart Diseases. *Cells* 2020, 9, 280.
31. Ku'ćukali 'c-Selimović, E.; Valjevac, A.; Hadžović 'c-Džuvo, A. The utility of procollagen type 1 N-terminal propeptide for the bone status assessment in postmenopausal women. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2013, 13, 259–265.
32. Lorenzin, M.; Ometto, F.; Ortolan, A.; Felicetti, M.; Favero, M.; Doria, A.; Ramonda, R. An update on serum biomarkers to assess axial spondyloarthritis and to guide treatment decision. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2020, 12, 1759720X20934277.
33. Siebuhr, A.S.; Hušáková, M.; Forejtová, S.; Zegulková, K.; Tom'cik, M.; Urbanová, M.; Grobelná, K.; Gatterová, J.; Bay-Jensen, A.C.; Pavelka, K. Metabolites of C-reactive protein and vimentin are associated with disease activity of axial spondyloarthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019, 37, 358–366.
34. Do, L.; Grønseth, G.; Hellman, U.; Lejon, K.; Geijer, M.; Baraliakos, X.; Witte, T.; Forsblad-d'Elia, H. Anti-CD74 IgA autoantibodies in radiographic axial spondyloarthritis: A longitudinal Swedish study. *Rheumatology* 2021, 60, 4085–4093.
35. Kraev, K.; Geneva-Popova, M.; Popova, V.; Popova, S.; Maneva, A.; Batalov, A.; Stankova, T.; Delcheva, G.; Stefanova, K. Drug-neutralizing Antibodies against TNF- $\alpha$  blockers as Biomarkers of Therapy Effect Evaluation. *Folia Med.* 2020, 62, 282–289.
36. Luo, Q.; Zhang, L.; Li, X.; Fu, B.; Deng, Z.; Qing, C.; Su, R.; Xu, J.; Guo, Y.; Huang, Z.; et al. Identification of circularRNAs hsa\_circ\_0044235 in peripheral blood as novel biomarkers for rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2018, 194, 118–124.
37. Walsh JA, Saffore CD, Collins EB, Ostor A. Clinical and Economic Benefit of Advanced Therapies for the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther.* 2023 Oct;10(5):1385-1398. doi: 10.1007/s40744-023-00586-6. Epub 2023 Aug 12. Erratum in: *Rheumatol Ther.* 2023 Nov 29; PMID: 37568031; PMCID: PMC10468449.
38. Zheng G, Peng X, Zhang Y, Wang P, Xie Z, Li J, Liu W, Ye G, Lin Y, Li G, Liu H, Zeng C, Li L, Wu Y, Shen H. A novel Anti-ROS osteoblast-specific delivery system for ankylosing spondylitis treatment via suppression of both inflammation and pathological new bone formation. *J Nanobiotechnology.* 2023 May 26;21(1):168. doi: 10.1186/s12951-023-01906-2. PMID: 37231465; PMCID: PMC10214592.
39. van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, Brown MA, Dobashi H, Dougados M, Elewaut D, Ellis AM, Fleurbaey C, Gaffney K, Gensler LS, Haroon N, Magrey M, Maksymowych WP, Marten A, Massow U, Doriggisen M, Poddubnyy D, Rudwaleit M, Shepherd-Smith J, Tomita T, Van den Bosch F, Vaux T, Xu H. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2023 Apr; 82(4):515-526. doi: 10.1136/ard-2022-223595. Epub 2023 Jan 17. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2023 Sep; 82(9):e213. PMID: 36649967; PMCID: PMC10086273.