

Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни?

Д.Г. РУМЯНЦЕВА, Т.В. ДУБИНИНА, А.Б. ДЕМИНА, О.А. РУМЯНЦЕВА, Е.М. АГАФОНОВА,
А.В. СМИРНОВ, Ш.Ф. ЭРДЕС

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Сопоставление клинических проявлений анкилозирующего спондилита (АС) и нерентгенологического аксиального спондилоартрита (nr-аксСпА).

Материалы и методы. В московскую когорту КоPCap (Когорта Раннего Спондилоартрита) в настоящее время включены 132 больных аксиальным спондилоартритом (аксСпА), из которых в предварительный анализ вошли 69 больных, наблюдавшихся не менее 12 мес. Средний возраст на момент включения в исследование составил $28,1 \pm 5,5$ года, средняя продолжительность заболевания — $24,7 \pm 15,8$ мес, 63 (91,3%) больных позитивны по HLA-B27, 41 пациент включен с диагнозом АС, 28 — с nr-аксСпА.

Результаты. В группе АС мужчин было достоверно больше, чем в группе с nr-аксСпА (58,5 и 32,1% соответственно; $p=0,05$). По основным клиническим параметрам (наличию артритов и энтеозитов), активности болезни (согласно индексам BASDAI, ASDAS CRP) и функциональному статусу (индекс BASFI) пациенты двух групп не различались. Через 12 мес наблюдения все показатели воспалительной активности уменьшились почти в 2 раза в обеих группах. У 7 (25%) пациентов с nr-аксСпА за 12 мес развился рентгенологически выявляемый сакроилиит и подтвержден диагноз АС. Изначально среди них у 2 (28,5%) человек имелись выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаки активного СИ, у 4 (57,1%) — хронического СИ, а у 1 (14,4%) не выявлено патологических изменений по данным МРТ.

Заключение. В связи с сопоставимостью клинических проявлений АС и nr-аксСпА можно предположить, что последний является ранней стадией АС.

Ключевые слова: спондилоартриты, аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, нерентгенологический аксиальный спондилоартрит, московская когорта, сакроилиит.

Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: Two stages of disease?

D.G. RUMYANTSEVA, T.V. DUBININA, A.B. DEMINA, O.A. RUMYANTSEVA, E.M. AGAFONOVA, A.V. SMIRNOV,
Sh.F. ERDES

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia.

Aim. To compare the clinical manifestations of ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nrAxSpA).

Subjects and methods. A Moscow early spondyloarthritis cohort has now included 132 patients with axial spondyloarthritis, of whom 69 patients who have been followed up at least 12 months are to be involved in a preliminary analysis. The mean age at the time of inclusion in the study was 28.1 ± 5.5 years; the mean disease duration was 24.7 ± 15.8 months; 63 (91.3%) patients were HLA-B27 positive; 41 and 28 included patients were diagnosed with AS and nrAxSpA, respectively.

Results. Men were significantly more in the AS group than in the nrAxSpA group (58.5 and 32.1%, respectively; $p=0.05$). The patients of the two groups did not differ in main clinical parameters (the presence of arthritis and enthesitis), disease activity (BASDAI, ASDAS-CRP) and functional status (BASFI). All indicators of inflammatory activity decreased nearly 2-fold in both groups after 12 months of follow up. In 7 (25%) patients with nrAxSpA, radiologically detectable sacroiliitis (SI) developed over 12 months and the diagnosis of AS was verified. Among them, 2 (28.5%) patients had initially active SI detected by magnetic resonance imaging (MRI); 4 (57.1%) had chronic SI, and 1 (14.4%) had no pathological MRI changes.

Conclusion. Due to the fact that the clinical manifestations of AS and nrAxSpA are comparable, it can be assumed that the latter is an early stage of AS.

Keywords: spondyloarthritis, axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis, Moscow cohort, sacroiliitis.

аксСпА — аксиальный спондилоартрит

АС — анкилозирующий спондилит

ВИ — воспалительные изменения

КоПСАр — когорта раннего спондилоартрита

КПС — крестцово-подвздошные суставы

МРТ — магнитно-резонансная томография

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

nr-аксСпА — нерентгенологический аксСпА

ПОП — поясничный отдел позвоночника

СИ — сакроилиит

СпА — спондилоартрит

СРБ — С-реактивный белок

Спондилоартриты (СпА) представляют собой группу воспалительных ревматических заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит (АС), псoriатический артрит, реактивный артрит, артриты, ассоцииро-

ванные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), а также недифференцированный СпА [1]. Объединяющими признаками данных нозологий, помимо воспалительного по-

ражения крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника, служат такие клинические проявления, как периферический олигоартрит, поражающий преимущественно нижние конечности, энзиты, дактилиты, воспалительные заболевания глаз, кожи и кишечника, а также семейная предрасположенность и частое выявление антигена B27 [1]. Исходя из клинической картины СпА разделяют на две группы — аксиальный СпА (аксСпА), характеризующийся преимущественным поражением осевого скелета, и периферический СпА, преимущественно поражающий периферические суставы [2]. В свою очередь к аксСпА относят АС и нерентгенологический аксСпА (ир-аксСпА) [2]. Рентгенологическое выявление двустороннего сакроилинита (СИ) II стадии и выше, или одностороннего СИ III—IV стадии, является обязательной частью диагностики АС согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, опубликованным в 1984 г. [3]. Однако рентгенологический СИ, который подразумевает деструктивные процессы в КПС, выявляется на довольно поздних сроках болезни, через много лет от начала первых клинических проявлений, что служит одной из основных причин поздней диагностики АС, которая зачастую опаздывает на 5—10 лет [4, 5] и соответственно это затягивает сроки назначения эффективной терапии. В связи этим в начале 90-х годов прошлого века созданы классификационные критерии Европейской группы по изучению СпА (European Spondyloarthritis Study Group — ESSG) [6] и критерии Амора [7] для выявления СпА на ранних стадиях, однако они охватывали клинические проявления как аксиального, так и периферического СпА. В 2009 г. Международное общество по оценке спондилоартиритов ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) разработало критерии, которые позволяют диагностировать аксСпА двумя путями: первый базируется на выявлении СИ инструментальным методом (магнитно-резонансная томография — МРТ или рентгенография) в сочетании с одним и более клиническим проявлением СпА, второй — при наличии HLA-B27 с двумя и более клиническими признаками, характерными для СпА (см. рисунок) [8]. Данный подход позволяет выявлять аксСпА на ранних стадиях до появления достоверных рентгенологических изменений в аксиальном скелете.

Исследования КПС и позвоночника у пациентов со СпА с помощью МРТ внесли большой вклад в понимание эволюции заболевания, ранней диагностики и были использованы в качестве объективного критерия оценки эффективности при клинических испытаниях. С внедрением этого метода появилась возможность диагностировать диструктурные изменения костной ткани, которые не

выявлялись рентгенологическим методом, — ее воспаление (остеит) и дегенерацию (жировая дистрофия) [9]. Однако до настоящего времени неясна взаимосвязь воспаления костной ткани и прогрессирования ее структурных повреждений при аксСпА.

В последние годы в таких странах, как Германия, Франция, Испания и Нидерланды, проводится активное исследование когорт пациентов с ранним аксСпА, в котором сравниваются клинические проявления ир-аксСпА с АС [10—12]. По результатам таких исследований не выявлено достоверных различий по клиническим проявлениям и активности заболевания согласно индексу BASDAI между данными группами. В отличие от АС, который несколько чаще поражает мужчин, ир-аксСпА имеет более сбалансированное распределение по половому признаку [10—12]. В немецкой когорте GESPIC (2009) в отличие от французского и голландского исследований у пациентов с АС выявлялась более высокая лабораторная активность, определяемая по уровню СРБ, и более низкий функциональный статус [10]. Исходя из сопоставимости клинической картины АС и ир-аксСпА мы поставили перед собой задачу по выяснению, является ли ир-аксСпА начальной стадией АС. Для решения этой задачи с 2013 г. в ФГБНУ НИИР продолжаются формирование и исследование когорты пациентов КоРСАР (когорта раннего спондилоартирита) с длительностью симптоматики аксСпА менее 5 лет.

Материалы и методы

Набор когорты осуществлялся методом последовательного включения всех пришедших на консультативный прием в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой пациентов, удовлетворяющих критериям включения и отказа от включения в исследование. После включения всех пациентов обследовали по специально разработанному протоколу, включающему клинические, лабораторные, рентгенологические методы оценки состояния больных и МРТ с использованием комплекса показателей, характеризующих отдельные проявления заболевания в динамике на фоне лечения (в соответствии с рекомендациями ASAS).

Основные критерии включения: проживание в Москве или Московской области; возраст от 18 до 45 лет на момент включения; наличие воспалительных болей в позвоночнике, удовлетворяющих критериям экспертов ASAS длительностью ≥ 3 мес и ≤ 5 лет; добровольное желание участвовать в исследовании.

Основные критерии отказа от включения: беременность; наличие противопоказаний к проведению МРТ (пейсмекер, эндопротез тазобедренного сустава, металлоконструкции на позвоночнике и др.); клинически значимое состояние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на данные, полученные в ходе исследования, или на полноценное участие пациента в нем (алкоголизм, наркомания, психические заболевания, тяжелая органная патология и т.д.).

Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

В настоящее время в когорту КоРСАР включены 132 больных аксСпА, из которых в предварительный анализ вошли 69 больных, наблюдавшихся не менее 12 мес. Средний возраст этих 69 пациентов на момент включения в исследование составил $28,1 \pm 5,5$ года, средняя продолжительность заболевания — $24,7 \pm 15,8$ мес, 63 (91,3%) больных позитивны по HLA-B27.

Пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю вошел 41 больной с достоверным рентгенологическим СИ, т.е. с диагнозом АС, а во

Сведения об авторах:

Дубинина Татьяна Васильевна — к.м.н., зав. лаб. научно-организационных проблем в ревматологии

Демина Анастасия Борисовна — к.м.н., н.с. лаб. научно-организационных проблем в ревматологии

Румянцева Оксана Алексеевна — н.с. лаб. спондилоартиритов

Агафонова Екатерина Михайловна — м.н.с. лаб. научно-организационных проблем в ревматологии

Смирнов Александр Викторович — д.м.н., зав. лаб. лучевой диагностики

Эрдес Шандор Федорович — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе, рук. отд. медико-социальных исследований

Контактная информация:

Румянцева Дарья Гаврильевна — аспирант лаб. спондилоартиритов; тел.: +7(966)045-4807; e-mail: rumiantseva01@gmail.com



Классификационные критерии ASAS для аксСпА, 2009 г.

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика 69 пациентов с АС и nr-аксСпА в момент включения в исследование

Параметр	Группа АС	Группа Nr-аксСпА	p
Число больных	41 (59,4)*	28 (40,6)*	
Возраст, годы	27,6±5,6 (19–45)	28,8±6,3 (18–44)	0,39
Мужчины	24 (58,5)*	9 (32,1)*	0,05
Длительность болезни, мес	27,0±15,3 (4–60)	21,4±16,4 (3–60)	0,15
HLA B27	38 (92,6)	25 (89,2)	0,95
BASDAI, баллы	3,4±1,9 (0,2–6,7)	3,7±2,1 (0,2–9,2)	0,47
BASDAI ≥4 баллов	16 (39)	13 (46,4)	0,71
ASDAS СРБ, баллы	2,4±1,1 (0,5–5,2)	2,1±1,1 (0,4–5,2)	0,37
ASDAS СРБ ≥2,1 балла	26 (63,4)	11 (39,2)	0,08
СРБ, мг/л	5,1 (1,3; 22,6)	3,5 (0,6; 8,6)	0,27
СОЭ, мм/ч	12 (6; 24)	7 (4,5; 13,5)	0,52
BASFI, баллы	1,0 (0,3; 2,5)	1,0 (0,3; 2,4)	0,69
BASFI ≥4 баллов	6 (14,6)	4 (14,2)	0,75
Периферические артриты	0 (0; 6)	0 (0; 5)	0,13
MASES, баллы	0 (0; 2)	1 (0; 3)	0,43

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль), среднего ± стандартной ошибки (диапазон) или абсолютного числа больных (%). * — от общего числа больных АС и nr-аксСпА.

2-ю — 28 пациентов с nr-аксСпА. Исходная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В группе АС преобладали мужчины (58,5% против 32,1% в группе nr-аксСпА; p=0,05), в отличие от группы nr-аксСпА, в которой было больше женщин (67,9%). Возраст на момент включения в исследование и длительность болезни не различались, как и частота выявления антигена B27, периферических артритов, энтеозитов. Активность заболевания, определяемая с помощью индекса BASDAI, и функциональный статус (BASFI) были сопоставимы между данными группами. Обращает внимание некоторое преобладание повышенного уровня СРБ (Ме 5,1 и 3,5 мг/л), СОЭ (Ме 12 и 7 мм/ч) и индекса ASDAS СРБ ≥2,1 балла (63,4 и 39,2%) в группе больных АС и группе nr-аксСпА соответственно, однако данные различия недостоверны.

Методы, используемые в научно-исследовательской работе. Оценку клинической активности СпА и функционального стату-

са пациентов выполняли согласно общепринятым рекомендациям с использованием индексов ASAS. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [13], ASDAS СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [13]. Функциональный статус оценивали по индексам BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [13]. Для оценки боли в спине, утренней скованности, глобальной оценки общего самочувствия пациентов, BASDAI и BASFI использовали числовую рейтинговую шкалу с числом баллов от 0 до 10. При подсчете болезненных энтеозов применяли индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [13]. Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня высокочувствительного СРБ) у всех пациентов определяли наличие HLA-B27, а также проводи-

ли обзорную рентгенографию костей таза и поясничного отдела позвоночника (ПОП) с захватом двух последних грудных позвонков (в боковой проекции). Всем пациентам проводили МРТ КПС и ПОП (на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 Тесла, матрица 288×192). ПОП исследовали в сагиттальных проекциях, КПС — в полукоронарных. Активные воспалительные изменения (ВИ) определялись в режиме подавления жира (STIR) с толщиной срезов 4 мм. Выявление явного субхондрального отека костного мозга (остеита), визуализируемого как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR, расценивали в качестве признака спондилита, и/или СИ, и/или коксита. Наличие ВИ в КПС и позвоночнике констатировали в случае, если признаки остеита определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более двух гиперинтенсивных очагов активного воспаления на одном срезе. Для диагностики АС использовали модифицированные Нью-Йоркские критерии 1984 г. [1]. Для диагностики аксСпА применяли критерии ASAS для СпА с преимущественной аксиальной симптоматикой [8].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения.

Результаты

В течение 12 мес все пациенты получали НПВП в терапевтических дозах согласно рекомендациям ASAS. Клиническая характеристика больных через 12 мес представлена в табл. 2. Через 12 мес наблюдения число пациентов с АС увеличилось до 48, т.е. у 7 (25%) пациентов с нр-аксСпА развился достоверный рентгенологически выявленный СИ, и они перешли в группу АС. Изначально среди них у 2 (28,5%) имелись выявляемые при МРТ признаки активного СИ, у 4 (57,1%) — признаки хронического СИ, а у 1 (14,4%) патологические изменения по данным МРТ не выявлены. Среди 20 (75%) пациентов с нр-аксСпА, у которых за этот период не развился рентгенологически определенный СИ, выявляемые МРТ-признаки жировой дистрофии без активного остеита, имелись у 6 (30%), в то время как у 9 (45%) — признаки активного СИ.

Периферические артриты, энзититы и лабораторные показатели между группами через 12 мес наблюдения достоверно не различались, как и активность заболевания, определяемая BASDAI и ASDAS СРБ. Следует отметить, что в целом активность заболевания на фоне терапии НПВП снизилась в 1,5 раза в обеих группах, но высокая функциональная недостаточность (BASFI >4 баллов) сохранилась у пациентов АС, в то время как в группе нр-аксСпА высокие показатели BASFI не регистрировались.

Обсуждение

КоРСар — первая и единственная когорта в России, целью которой является изучение клинических проявлений и эволюции раннего аксСпА. Сравнивая результаты нашего исследования с когортами других стран, мы пришли к выводу, что наши данные подтверждают некоторое превалирование мужского пола в группе АС. Однако оно не столь выражено, как это считалось раньше. Это можно объяснить более быстрой скоростью прогрессирования и высокой активностью заболевания у мужчин [14]. Учитывая небольшую длительность болезни на момент включения в наше исследование — менее 5 лет, можно предположить, что спустя более длительное время число мужчин и женщин в группе АС будет равным, особенно с учетом того, что у пациентов мужского пола пролиферация костной ткани быстрее протекает в поясничном отделе позвоночника и КПС [14], благодаря чему и устанавливается диагноз АС. Однако достоверно более высокую активность и функциональную недостаточность у больных АС, чем у пациентов с нр-аксСпА, на нашей когорте подтвердить не удалось. С нашей точки зрения, важную роль в подавлении активности заболевания и как следствие сохранении функционального статуса играет вовремя подобранная адекватная терапия. В данном случае пациенты как с АС, так и с нр-аксСпА при первичном амбулаторном приеме ревматолога сразу стали получать НПВП в адекватных терапевтических дозах.

Кроме того, немалое значение имеет увеличение числа пациентов, имеющих достоверные рентгенологические признаки СИ (25%), а значит соответствующих критериям диагноза АС, спустя короткий срок — 12 мес. Среди данных пациентов изначально у 57,1% имелись признаки жировой дистрофии в КПС по данным МРТ в отличие от больных, у которых рентгенологическое прогрессирование СИ (30%) не отмечено. Эти данные подтверждают, что жировая перестройка костной ткани является предиктором пролиферации кости. Согласно данным литературы, около 20% пациентов с аксСпА, имевших остеит КПС, спустя 2 года имеют рентгенологически достоверный СИ [15–17]. Вследствие этого возникает вопрос: почему у некоторых пациентов с клинической картиной аксСпА структурные изменения аксиального скелета прогрессируют в течение короткого периода (1–2 года), в то время как у остальных либо не возникают, либо протекают значительно медленнее. Можно предположить, что

Таблица 2. Клиническая характеристика 69 пациентов с АС и нр-аксСпА через 12 мес наблюдения

Характеристика	Группа АС	Группа Нр-аксСпА	p
Число больных	48 (68,5)	21 (30,4)	
BASDAI, баллы	2,2±1,8 (0,8–8,0)	2,5±1,9 (0,2–7,1)	0,66
BASDAI ≥4 баллов	5 (10,4)	2 (9,5)	0,74
ASDAS СРБ, баллы	1,6±0,8 (0,2–4,5)	1,5±0,9 (0–3,7)	0,73
ASDAS СРБ ≥2,1 балла	11 (22,9)	6 (28,5)	0,84
СРБ, мг/л	2,2 (0,9; 8,1)	3,4 (0,6; 9,3)	0,76
СОЭ, мм/ч	7,0 (4; 18,0)	7,0 (5,0; 13,0)	0,63
BASFI, баллы	0,5 (0; 1,8)	0,3 (0; 1,3)	0,28
BASFI ≥4 баллов	4 (8,3)	0	0,42
Периферические артриты	0 (0; 5)	0 (0; 6)	0,51
MASES, баллы	0 (0; 8)	0 (0, 2)	0,32

разные стадии заболевания протекают с разной скоростью прогрессирования, не в последнюю очередь связаны с генетическими особенностями. Согласно результатам гистологических исследований, проведенных на экспериментальной модели мышей (протеогликаниндукционный спондилит), установлена определенная последовательность патофизиологических процессов, т.е. активное воспаление костной ткани должно сначала уменьшиться или разрешиться, а затем возникает остеопrolиферация [18]. Это доказывает исследование W. Maksymowych и соавт. [19], согласно которому синдромофиты у больных АС образуются чаще на углах позвонков с хроническим (по данным МРТ) воспалением. Таким образом, данные изменения указывают на раннюю, промежуточную и позднюю стадии болезни [18].

Исходя из полученных результатов нашего исследования, т.е. сопоставимости клинических проявлений (наличию периферических артритов и энзитов), активности заболевания (согласно индексам BASDAI, ASDAS СРБ, лабораторным показателям — СРБ, СОЭ) и функционального статуса (индекс BASFI) пациентов с АС и нр-аксСПА исходно и через 12 мес, можно предположить, что нр-аксСПА соответствует начальной стадии АС. В связи с этим целесообразно раннее назначение адекватного лечения для сохранения функционального статуса пациентов и контроля активности заболевания на низком и умеренном уровнях для улучшения качества жизни больных и, возможно, торможения прогрессирования болезни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan M. Update on Spondyloarthropathies. *Annals of Internal Medicine*. 2002;136(12):896.
doi:10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00011
2. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2010;22(4):375-380.
doi:10.1097/bor.0b013e32833ac5cc
3. Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1984;27(4):361-368.
doi:10.1002/art.1780270401
4. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23(2):61-66.
doi:10.1007/s00296-002-0237-4
5. Дубинина Т.В., Эрдес Ш. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. *Научно-практическая реumatология*. 2010;(2):43-48.
doi:10.14412/1995-4484-2010-1415
6. Dougados M, Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(10):1218-1227.
doi:10.1002/art.1780341003
7. Amor B, Dougados M, Miyayama M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57(2):85-89.
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(6):777-783.
doi:10.1136/ard.2009.108233
9. Bollow M, Braun J, Hamm B, et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthritis: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995;194(2):529-536.
doi:10.1148/radiology.194.2.7824736
10. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(3):717-727.
doi:10.1002/art.24483
11. Moltó A, Paternotte S, van der Heijde D, Claudepierre P, Rudwaleit M, Dougados M. Evaluation of the validity of the different arms of the ASAS set of criteria for axial spondyloarthritis and description of the different imaging abnormalities suggestive of spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;74(4):746-751.
doi:10.1136/annrheumdis-2013-204262
12. van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, Reijnierse M, Huizinga T, van der Heijde D. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology*. 2013;52(8):1492-1499.
doi:10.1093/rheumatology/ket164
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(Suppl.2):ii1-ii44.
doi:10.1136/ard.2008.104018
14. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The Natural Course of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: Differences Between Genders and Appearance of Characteristic Radiographic Features. *Current Rheumatology Reports*. 2011;13(5):383-387.
doi:10.1007/s11926-011-0192-8
15. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease? *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(3):543-551.
doi:10.1002/art.37803
16. Bennett A, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(11):3413-3418.
doi:10.1002/art.24024
17. Gong Y, Zheng N, Chen S, et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(5):1399-1406.
doi:10.1002/art.33453
18. Tseng H, Pitt M, Glant T, et al. Inflammation-driven bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis: sequential not parallel processes. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1).
doi:10.1186/s13075-015-0805-0
19. Maksymowych W, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen S, Østergaard M, Lambert R. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: Evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(1):93-102.
doi:10.1002/art.24132

Поступила 22.12.16