

Краевое государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения»
министерства здравоохранения Хабаровского края

На правах рукописи

ЧЕРЕНЦОВА Ирина Александровна

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ
ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ**

14.01.22 – ревматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Оттева Эльвира Николаевна

Москва – 2018 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ, ПРОГНОЗ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА	13
1.1. Распространенность, медико-социальная значимость анкилозирующего спондилита	13
1.2. Патогенез анкилозирующего спондилита	17
1.3. Клиника и диагностика анкилозирующего спондилита на современном этапе.	18
1.4. Магнитно-резонансная диагностика остеоита в крестцово-подвздошных сочленениях и позвоночнике	28
1.5. Применение ультразвукового метода в диагностике сакроилиита.....	30
1.6. Классификация анкилозирующего спондилита	30
1.7. Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит	31
1.8. Мониторинг и оценка активности анкилозирующего спондилита	33
1.9. Лечение анкилозирующего спондилита	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Организация исследования, клиническая характеристика обследованных больных	41
2.2. Клинические методы исследования	44
2.3. Лабораторные методы исследования	48
2.4. Инструментальные методы исследования	49
2.5. Лечение и наблюдение больных анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом.....	50
2.6. Мониторинг достоверности и статистическая обработка результатов	51

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА В РАЗВЕРНУТОЙ И ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	56
3.1. Клинико-рентгенологическая характеристика больных анкилозирующим спондилитом в развернутой и поздней стадии заболевания (по материалам Хабаровского края)	56
3.2. Характеристика пациентов с внеаксиальными и внескелетными проявлениями среди пациентов анкилозирующим спондилитом в развернутой и поздней стадии болезни.....	61
3.3. Особенности течения анкилозирующего спондилита у мужчин и женщин в развернутой и поздней стадии заболевания.....	63
3.4. Динамика степени активности под влиянием противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом в развернутой и поздней стадии заболевания.....	66
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ НЕРЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИМ АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ	70
4.1. Диагностика нерентгенологического аксиального спондилоартрита по критериям ASAS для аксиального спондилоартрита 2009 года.....	70
4.2. Общая характеристика пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом.....	73
4.3. Клиническая характеристика мужчин и женщин среди пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом.....	76
4.4. Особенности и алгоритм оценки влияния противовоспалительной терапии на активность, функциональный статус и исходы заболевания у больных анкилозирующим спондилитом на стадии нерентгенологического аксиального спондилоартрита.....	79

4.5. Данные ультразвукового исследования крестцово-подвздошных суставов пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом и сопоставление их с результатами магнитно-резонансной томографии.....	80
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	86
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105
ПРИЛОЖЕНИЯ	137
Приложение А	138
Приложение Б	139
Приложение В.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие характеризуется сменой парадигм в отношении анкилозирующего спондилита (АС), что способствовало появлению новых методов диагностики и лечения данного заболевания.

Заболеваемость болезней костно-мышечной системы занимает третье место после болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания. АС занимает четвертое место по выявляемости среди ревматических заболеваний. По данным последних статистических материалов с 2011 по 2014 годы заболеваемость спондилопатиями увеличилась на 32,2% [1].

В соответствии с результатами отечественной и зарубежной статистики диагноз устанавливается в среднем через 7-10 лет [17, 234]. К этому приводит ряд причин, одной из которых являются особенности клинической картины в дебюте заболевания, недостаточная осведомленность врачей первичного звена и смежных специальностей, а также трудности диагностики на ранних этапах развития заболевания. Применение Нью-Йоркских критериев 1984 г. не позволяет своевременно устанавливать диагноз, так как рентгенологически явный сакроилиит может появляться через 5-10 и более лет [113].

В 2009 году международной рабочей группой ASAS (Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group) по изучению АС были предложены классификационные критерии аксиального спондилоартрита и воспалительной боли в спине (ВБС). Преимущество новых критериев состоит в возможности ранней диагностики АС, до развития структурных изменений на рентгенографии позвоночника и крестцово-подвздошных суставов [253]. В 2013 г. предложен проект рабочей классификации АС, куда была включена нерентгенологическая стадия АС (Нр-аксСпА). Под нерентгенологической понимается стадия, когда нет достоверных рентгенологических изменений ни в крестцово-подвздошных суставах, ни в позвоночнике, однако имеются признаки сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [66].

Таким образом, принимая во внимание высокую медико-социальную значимость АС, актуальным является выявление пациентов на ранней нерентгенологической стадии, что позволит расширить окно терапевтических возможностей и начать своевременное патогенетическое лечение, что улучшит качество и продолжительность жизни пациентов АС.

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации первые работы по изучению ВБС были проведены Т.В. Дубининой с соавт. [18], которые выявили высокую распространенность боли в нижней части спины среди населения. Так среди 1300 пациентов, первично обратившихся за помощью в поликлинику, у 24,9% основной жалобой была боль в нижней части спины.

Диагностика АС значительно запаздывает, в среднем на 7-10 лет от появления первых признаков болезни [14, 17, 191]. Как показывают данные последних эпидемиологических исследований, с 2011 г. процент выявляемости АС увеличился, что вероятно связано с появлением новых критериев ВБС и критериев для аксиального и периферического спондилоартрита [1].

Первые сообщения отечественных ученых о когорте пациентов ранним аксиальным спондилоартритом были представлены Е.Е. Губарь с соавт. (2014) [23], немного позднее свои данные по анализу крымской популяции опубликовали А.В. Петров с соавт. (2015) [38].

В городе Хабаровске было проведено два исследования по АС, в одном из которых показано уменьшение продолжительности общей скованности и значительное снижение болевого синдрома на фоне применения мидокалма у 6 больных АС [20]. В другой работе изучены ранние проявления АС у 20 военнослужащих Восточного военного округа [40].

Неправильная трактовка жалоб при обращении пациентов с болью в спине, низкая осведомленность врачей первичного звена зачастую приводит к неправильному диагностическому поиску, что в свою очередь значительно пролонгирует установление диагноза. Нередко больные при первичной постановке диагноза уже имеют структурные необратимые изменения, что влечет за собой

раннюю инвалидизацию, утрату трудоспособности и значительное снижение качества жизни. Как показывают исследования, смертность среди пациентов АС превышает общепопуляционную [203]. Все это определяет АС как социально-значимое заболевание. Следовательно, изучение клинической картины заболевания на начальной стадии, выделение набора клинических признаков, которые позволят заподозрить и выявить заболевание на ранней стадии, является актуальным в настоящий момент.

Цель исследования: изучить клинические проявления и особенности течения нерентгенологического аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита, возможности ранней диагностики заболевания.

Задачи исследования:

1. На основе анализа клинико-инструментальных показателей дать характеристику течения анкилозирующего спондилита в Хабаровском крае.

2. Сравнить клинико-функциональный статус больных развернутой и поздней стадий АС и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом.

3. Оценить в динамике влияние непрерывного приема нестероидных противовоспалительных препаратов на клинико-лабораторные показатели, индекс активности, функциональный статус больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом и анкилозирующим спондилитом в развернутой и поздней стадии заболевания.

4. Сопоставить результаты, полученные при использовании магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования при оценке изменений в крестцово-подвздошных суставах у пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом.

Научная новизна

Впервые в Хабаровском крае проведено комплексное клинико-инструментальное обследование когорты больных анкилозирующим спондилитом развернутой и поздней стадиями заболевания. Заболевание диагностируется поздно, в среднем через 11,6 лет от первых признаков болезни, активность анкилозирующего спондилита и функциональные нарушения соответствуют

умеренной степени. Коксит и поражение сердечно-сосудистой системы встречались в 28,6% и 1,7% случаев соответственно, энтезиты выявлены у половины больных (54,6%). Признаки стойкой нетрудоспособности наблюдались у 20,1% больных.

В работе показано, что течение нерентгенологического аксиального спондилоартрита по сравнению с анкилозирующим спондилитом в развернутой и поздней стадии болезни сопровождается меньшей активностью заболевания, лучшим функциональным статусом, меньшим числом внеаксиальных проявлений.

Одну треть заболевших АС составляют женщины, среди них отмечается более высокая активность и большее количество энтезитов, в сравнении с мужчинами независимо от стадии заболевания.

Непрерывный прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение года позволил пациентам нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом достичь низкой клинико-лабораторной активности заболевания, а больным анкилозирующим спондилитом снизить показатели BASDAI и BASFI до уровня средних значений.

Внедрение метода ультразвукового исследования крестцово-подвздошных суставов позволило выявить признаки сакроилиита у больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом, что проявлялось в наличие выпота в зоне крестцово-подвздошных суставов, утолщении задних крестцово-подвздошных связок, повышении васкуляризации окружающих мягких тканей, наличие диастолического компонента, повышения индексов сосудистого сопротивления. Выявлена высокая корреляционная связь между наличием остеита на магнитно-резонансной томографии и показателями кровотока при ультразвуковом исследовании ($R=0,71$).

Практическая значимость работы

В результате проведенного исследования получены данные о низком уровне диагностики анкилозирующего спондилита в Хабаровском крае и особенностях

течения заболевания. Повышение информированности и знание этих особенностей помогут врачам первичного звена в диагностике АС.

Выделена совокупность наиболее значимых клинических признаков нерентгенологического аксиального спондилоартрита. Обнаружение этих признаков позволит своевременно направить больного на обследование для уточнения диагноза, повысить выявляемость анкилозирующего спондилита на ранней стадии заболевания, инициировать патогенетическую терапию, что значительно улучшит прогноз болезни.

Непрерывная терапия НПВП определяет исходы спондилоартрита: быстрое снижение активности и восстановление функционального статуса у больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом. Необходимо назначение НПВП на ранней стадии заболевания, проведение мониторинга активности и безопасности при длительном приеме препаратов.

Представлено теоретическое обоснование применения УЗИ крестцово-подвздошных сочленений. Обнаружение ультразвуковых признаков воспаления в крестцово-подвздошных суставах является обоснованием проведения МРТ исследования.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения отечественных и зарубежных авторов в области изучения анкилозирующего спондилита.

Проведена оценка клинической картины, лабораторно-инструментальных данных, показателей активности и функционального статуса 153 больных анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом.

Проспективное сравнительное наблюдательное исследование больных в реальной клинической практике на базе ревматологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева» министерства здравоохранения Хабаровского края проводилось в течение 12 месяцев. Проведен тщательный анализ лабораторных, инструментальных и клинических показателей

активности заболевания, функционального статуса на фоне непрерывного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Диагноз анкилозирующего спондилита в Хабаровском крае устанавливается через 11,6 лет от начала заболевания, течение болезни относительно благоприятное, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1.

2. У больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом отмечается умеренный болевой синдром, низкий процент увеитов, умеренная степень активности заболевания и хороший функциональный статус.

3. Влияние непрерывной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами на показатели клинико-лабораторной активности и функционального статуса зависит от стадии анкилозирующего спондилита.

4. Метод ультразвукового исследования крестцово-подвздошных суставов выявляет признаки активного сакроилиита на стадии нерентгенологического аксиального спондилоартрита.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Полученные данные обработаны с помощью статистических программ, где подтвердили свою достоверность. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических и инструментальных исследований.

Апробация результатов работы

Основные результаты диссертации докладывались на научно-практической конференции «Дальневосточная ревматология XXI века» (Хабаровск, 2011), VI съезде ревматологов России (Москва, 2013), на XVIII краевом конкурсе молодых ученых и аспирантов (Хабаровск, 2016), X международном конгрессе по спондилоартритам (Gent, Belgium, 2016) (постерная сессия), V форуме ревматологов Дальнего Востока (Владивосток, 2018).

Тема одобрена на заседании локального этического комитета (№07 от 12.09.2013). По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, в том числе 3 статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Министерством образования РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, материалы российских конференций – 2, зарубежных конференций – 1.

Личный вклад автора

Автором проведен самостоятельный поиск литературы согласно исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем были сформулированы цели и задачи исследования, разработан план диссертационной работы. Непосредственно автором осуществлялось включение больных в исследование в соответствии с критериями включения-исключения. Обследование больных проводилось в соответствии со стандартом обследования больных анкилозирующем спондилитом. Автор осуществляла ведение и динамическое наблюдение 153 больных анкилозирующем спондилитом в стационаре и далее на амбулаторном этапе в течение 12 месяцев. Все полученные данные были внесены в электронную базу с последующим клинико-статистическим анализом материала. В процессе работы автор освоила и самостоятельно применила методы оценки активности и функционального статуса больных анкилозирующим спондилитом, была разработана специальная электронная база данных, анкеты для больных. За время исследования освоила работу статистических программ Statistica 10.0 и SPSS 16.0. Статистическая обработка материала проходила при участии доцента кафедры общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н. Ольги Валентиновны Лемещенко. Полученные данные самостоятельно обобщены, проанализированы и обсуждены. Основные результаты исследования были отражены в научных публикациях и докладах, в которых автор принимала непосредственное участие. Показатели были сопоставлены с данными литературы

по представленной проблеме. На основании итоговых результатов сформулированы выводы, практические рекомендации, которые внедрены в обучающие программы для врачей первичного звена – терапевтов, врачей общей практики, неврологов, к кому в первую очередь обращаются пациенты с болью в спине и суставах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы, собственные данные), обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, состоящего из отечественных и иностранных источников (69 отечественных, 214 иностранных), иллюстрирована 27 таблицами, 20 рисунками и 3 приложениями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ, ПРОГНОЗ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

1.1. Распространенность, медико-социальная значимость анкилозирующего спондилита

АС, хорошо известный также под названием болезнь Бехтерева, в современном представлении рассматривается как, системное хроническое воспалительное заболевание аксиального скелета с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, а также других органов и систем [49].

В 1976 г. была выдвинута концепция спондилоартритов. Согласно данной теории к группе спондилоартритов отнесли АС, псориатический артрит, спондилоартрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (с болезнью Крона или неспецифическим язвенным колитом), реактивный артрит и недифференцированный спондилоартрит [92].

Все эти заболевания имеют ряд общих признаков, таких как: воспалительная боль в спине, периферический, чаще ассиметричный моно- или олигоартрит, энтезиты, воспалительные изменения со стороны глаз, сердца, кишечника, урогенитального тракта, кожи, отсутствие ревматоидного фактора, наследственная предрасположенность, ассоциация с HLA-B₂₇ антигеном (Human Leukocyte Antigen B₂₇). Центральную позицию в этой группе заболевания занимает АС [49, 249].

По данным статистических материалов министерства здравоохранения «Заболеваемость населения России» за 2000-2006 гг. показатель заболеваемости АС составил в среднем 28,0-31,0 больных на 100 тысяч населения, и в течение 6 лет изменялся весьма незначительно [45]. При сопоставлении этих данных с эпидемиологическим исследованием, почти одновременно проведенным в США, заболеваемость АС среди населения России оказалась в 3 раза ниже [58].

С начала 2009 по 2011 гг. в крупных ревматологических центрах РФ сотрудниками ФГБНУ «НИИР» имени В.А. Насоновой были проведены школы по

спондилоартритам для врачей, после чего оценивалась динамика заболеваемости, по результатам которой к 2011 г. общее количество больных АС увеличилось в 2,4 раза, а впервые диагностированных случаев АС более чем в четыре раза в сравнении с 2008 г. [62]. По данным Р.М. Балабановой с соавт. (2014) отмечен рост общей заболеваемости болезнью костно-мышечной системы взрослого населения Российской Федерации с 15829 тыс. до 17112 тыс., что также прослеживается и среди спондилоартропатий, заболеваемость которых увеличилась на 32,2% с 2011 по 2014 годы [2].

АС находится на втором месте по выявляемости среди ревматических заболеваний после ревматоидного артрита. Снижение качества и продолжительности жизни среди пациентов АС, ранняя потеря трудоспособности, развитие тяжелых осложнений определяет АС как, заболевание с высоким социально-экономическим бременем [91, 101, 146, 175, 203, 205, 210, 212]. В недавнем исследовании S. Exarchou et al. (2016) было выявлено, что показатель смертности коррелировал с коморбидностью, перенесенным эндопротезированием тазобедренного сустава и социально-экономическим положением [204]. При оценке кардиоваскулярного риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) у пациентов АС он оказался высоким и четко ассоциировался с рентгенологическим прогрессированием [228].

Как отмечено, дебют АС приходится на молодой трудоспособный возраст. У 80,0% больных первые симптомы появляются моложе 30 лет [102, 105, 165].

Поражение позвоночника приводит к снижению профессиональной деятельности и развитию инвалидности. Частота стойкой потери трудоспособности на 15,0% выше, чем в общей популяции [155, 280]. По наличию инвалидности и уровню боли АС сопоставим с ревматоидным артритом [139, 226]. Так по результатам российского многоцентрового исследования инвалидность имели 51,5% больных со средней длительностью заболевания 15 лет [24]. Около трети больных вынуждены оставлять работу из-за развития функциональной недостаточности и высокой активности заболевания, средний возраст больных, потерявших работу по причине АС, составил $35,4 \pm 10,1$ года [8].

Среди пациентов АС отмечается значительное снижение качества жизни, которое нарастает по мере увеличения активности и функциональных нарушений [27, 87].

В исследовании А.П. Реброва с соавт. (2015) было показано, что 2,7% больных АС нуждаются в паллиативной помощи, а 37,2% пациентов требуются реабилитационные мероприятия [48].

Несмотря на достижения инструментально-лабораторной диагностики, АС в Российской Федерации и за рубежом диагностируется через 7-10 лет [17, 233]. В Казани, где была внедрена система образовательных программ для врачей, интервал от дебюта болезни до момента установления диагноза составил $4,2 \pm 1,2$ лет [14].

Одной из причин поздней диагностики является характер течения болезни в дебюте заболевания. У большинства пациентов боль в спине в начале заболевания зачастую слабой интенсивности, начинается постепенно, обострения возникают один раз в 3-6 месяцев продолжительностью всего несколько недель. Только у 15,0% пациентов боль сразу приобретает хроническое течение. АС может начинаться со спондилита грудного отдела позвоночника, артрита плечевого, грудинно-ключичного, коленного суставов, коксита, дактилита пальцев стоп, энтезопатий пяток и области таза, острого иридоциклита и даже кардита [17].

Вторая причина поздней постановки диагноза – это ошибки в диагностике при обращении к врачам других специальностей. Общее количество обращений к врачам за период до установления диагноза АС составляет в среднем $7,0 \pm 5,4$ раз, и каждому второму пациенту устанавливается диагноз «остеохондроз позвоночника» [14, 17, 24].

По данным R.N. Jois et al. в 72,0% случаев спондилоартрит не диагностировался врачами общей практики, а среди женщин диагноз не выявляется в 94,0% случаев [194].

Согласно опроса врачей общей практики, всего 5,0% знали все восемь признаков воспалительной боли в спине, 78,0% между 4-8 и 17,0% менее четырех. Только 6,0% респондентов указали все внесуставные проявления спондилоартрита, а 17,0% не указали ни одного. Определение HLA-B₂₇ антигена часто использовали

в своей практике только 17,2% врачей; иногда – 32,2%; редко – 32,7%; никогда не назначали этот маркер – 17,7% [194]. При тестировании врачей города Казани также было отмечено, что признаки воспалительной боли в спине знают только 30,0% неврологов и 45,0% терапевтов [50].

Одной из причин несвоевременной диагностики заболевания является позднее обращение за помощью самого пациента, что, вероятно, связано с небольшой интенсивностью болей в начале заболевания и высоким процентом самолечения среди населения. По данным Е.В. Кундер (2006) в течение первых 6 месяцев от начала возникновения болей к врачу обратились – 18,0%; от 6 до 12 месяцев – 36,0%; 12-24 месяцев – 36,0% и двое обратились только через четыре года, хотя на периодическом медицинском осмотре у данных пациентов отмечалось повышение СОЭ в течение этого периода [28].

К причинам поздней диагностики также относят сложности интерпретации изменений в крестцово-подвздошных суставах. По данным голландского исследования после обучения ревматологов и рентгенологов выявляемость сакроилиита по рентгенографии костей таза составила 80,0% [273]. Эти данные подтверждают и недавно проведенные отечественные исследования, когда трактовка изменений на рентгенограмме была ошибочной у 12,0% пациентов [24].

В работе Т.В. Дубининой с соавт. (2010) было показано, что 96,3% больных АС, кому был впервые установлен диагноз, за 3-4 года до этого имели четкие признаки сакроилиита, которые не были распознаны [17].

С другой стороны, причиной несвоевременной диагностики изменений в крестцово-подвздошных суставах являлось зачастую позднее появление сакроилиита на рентгенограмме костей таза. В исследовании, проведенном на 115 французских семьях, рентгенографические признаки сакроилиита были обнаружены у 40,0% с длительностью менее 10 лет, у 70,0% с длительностью от 10-19 лет, и у 86,0% – более 20 лет. Авторами высказано мнение, что у 10-15% пациентов с аксиальным спондилоартритом возможно никогда не разовьется сакроилиит на рентгенограмме костей таза [209].

1.2. Патогенез анкилозирующего спондилита

АС является единственным заболеванием, из группы спондилоартритов имеющих столь тесную связь с HLA-B₂₇ антигеном. Чувствительность этого антигена составляет 90,0% и только у 10,0% больных он отсутствует. По данным М.А. Khan et al. (2002) выявляемость HLA-B₂₇ антигена составила 100,0% среди пациентов АС [196].

Распространенность HLA-B₂₇ антигена значительно варьирует и зависит от расовой и этнической принадлежности, но, как правило, встречается у большинства пациентов [24, 97, 110, 156, 222, 224]. У HLA-B₂₇ позитивных родственников риск развития АС в шестнадцать раз выше. При обследовании двадцати четырех HLA-B₂₇ позитивных родственников больных АС старше 45 лет у 21,0% из них был выявлен АС, у 38,0% – сакроилиит [262].

Определение носительства HLA-B₂₇ антигена является важным для ранней диагностики АС, но только в сочетании с другими признаками заболевания, т.к. у носителя антигена вероятность развития АС в течение жизни составляет 5,0% [100, 185]. По данным когорты GAZEL (Франция, 2013) распространенность HLA-B₂₇ среди здорового населения составила 6,9%, а риск развития спондилоартрита у пациентов с положительным антигеном был 39,0% [225].

Среди HLA-B₂₇ позитивных пациентов отмечен более ранний дебют заболевания, и тем самым время до постановки диагноза было меньше [74, 183]. У таких больных отмечалась высокая лабораторная активность по уровню скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) и также чаще выявлялись воспалительные изменения на МРТ [182].

В патогенезе АС выделяют две составляющие – это воспаление в костной ткани и остеопролиферация. Главной мишенью патологического процесса являются энтезисы – места прикрепления связок, сухожилий и фасций к костям [189].

Основную роль в развитии АС играют интерлейкин 6 (ИЛ-6) и 17 (ИЛ-17). Еще в 1994 г. J. Gratacos et al. (1994) была показана связь между ИЛ-6 и

активностью АС [238]. В недавнем метаанализе, проведенном W. Liu et al. (2015) выявлено, что уровень ИЛ-6 и ИЛ-17 значительно превышал у больных АС в сравнении с общей популяцией [154]. Наличие цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17 строго коррелирует с повышением уровня СРБ [239].

Немаловажная роль в развитии хронического воспаления АС отводится оси ИЛ-23/ИЛ-17. Основное место выработки ИЛ-23 является слизистая оболочка кишечника. При нарушении иммунного ответа у генетически предрасположенных лиц активированные дендритные клетки начинают продуцировать большое количество ИЛ-23, который в свою очередь стимулирует выработку ИЛ-17. Основное действие ИЛ-17 - это запуск воспалительных путей за счет хемокинов, притягивающих гранулоциты. Образуется замкнутый круг, который приводит к развитию хронического воспаления [199].

В ряде работ последних лет показано, что слизистая оболочка кишечника играет ключевую роль в патогенезе спондилоартритов [211, 278].

На когорте больных GIANT (the Gent Inflammatory Arthritis and spondylitis cohort T) у пациентов с аксиальным спондилоартритом острое воспаление кишечника было выявлено в 22,0% случаев, хроническое – 26,0% [135]. Отмечена корреляционная связь воспалительных изменений в кишечнике с молодым возрастом, мужским полом, активностью заболевания по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и более выраженным остеоитом в зоне крестцово-подвздошных суставов на МРТ. Воспаление кишечника выявляется с одинаковой частотой как у пациентов АС, так и Нр-аксСпА [201].

1.3. Клиника и диагностика анкилозирующего спондилита на современном этапе

Основным клиническим признаком АС является боль в нижней части спины (БНС), которая широко распространена в общей популяции. Так по данным Т.В. Дубининой с соавт. (2008) из 1300 обратившихся в поликлинику первичных пациентов у 24,9% основной причиной обращения была боль в нижней части спины

[18]. В исследовании А.Е. Михайловой с соавт. (2013) получены схожие данные [51].

Среди населения США распространенность хронической боли в спине составила 19,4%, третья часть пациентов имели признаки воспалительной боли в спине (ВБС) [277].

При АС важным является распознавание именно воспалительного характера боли в спине. Более чем в половине случаев она является первым клиническим симптомом. Боль при сакроилиите чаще появляется постепенно, носит тупой характер, локализуется глубоко в ягодицах, области крестцово-подвздошных суставов, усиливается в состоянии покоя, в утренние часы и уменьшается при движении [5, 67].

В многоцентровом германском исследовании у 522 больных с хронической болью в спине длительностью более трех месяцев и началом болей до 45 лет АС был диагностирован в 43,7% случаев, а Нр-аксСпА в 50,0%. Авторы показали важность проведения дифференциальной диагностики характера боли в спине, особенно у пациентов с коротким анамнезом болезни [254].

На большой когорте больных КНР среди 10921 обследованных у 7,2% имелась боль в нижней части спины, при дальнейшем обследовании этих пациентов ревматологами у 92 подтвердился диагноз аксиальный спондилоартрит [80].

В настоящее время существует три варианта классификационных критериев ВБС: А. Calin et al. (1977) [115], Берлинские критерии (2006) [191] и критерии экспертов ASAS (2009) [206]. При сравнении результатов оценки разных критериев воспалительной боли в позвоночнике установлено, что их чувствительность достоверно не различалась, в то же время специфичность критериев А. Calin et al. (1977) оказалась достоверно ниже, критериев ASAS [6].

Среди больных Австрии были апробированы критерии А. Calin et al. (1977) для диагностики боли в спине у пациентов моложе 45 лет. Оказалось, что из 92 пациентов с ВБС в одной трети случаев был установлен диагноз спондилоартрита [145].

Для диагностики воспалительной боли в настоящее время используют критерии экспертов международной рабочей группы по изучению АС (ASAS). Критерии были апробированы на когорте из 648 пациентов АС, при этом чувствительность их составила 79,6%, специфичность 72,4% [206].

В тоже время, по мнению J. Braun et al. (2010), не у всех пациентов присутствует ВБС, поэтому для скрининга лучше использовать такие признаки, как улучшение болей после физических упражнений и хороший ответ на прием НПВП [195].

Часто в клинической картине, кроме ВБС, присутствуют внеаксиальные проявления такие, как артрит, энтезит, дактилит [49].

У больных АС встречается артрит как верхних, так и нижних конечностей. Чаще это моноартрит или асимметричный олигоартрит. В течение болезни артрит развивается у 60,0% больных, с частым вовлечением коленных и голеностопных суставов [116].

Особую важность представляет диагностика поражения тазобедренных суставов. По данным исследований коксит выявляется почти у половины пациентов [14, 24, 114].

Вовлечение тазобедренных суставов часто наблюдается в детском возрасте и нередко проявляется в дебюте заболевания. У пациентов старше двадцати лет коксит развивается через 5-12 лет от начала АС, и чаще встречается у мужчин. Клиническая картина коксита характеризуется нестойкостью болевых ощущений, что является одной из причин, затрудняющих своевременную диагностику. Более чем у половины больных отмечается двустороннее поражение тазобедренных суставов [25, 220, 283].

Различий в активности по индексу BASDAI между пациентами с кокситом и без коксита не отмечено, в то же время пациенты имеют более высокий рентгенологический индекс, более выраженное ограничение подвижности в шейном и поясничном отделах позвоночника и повышенный уровень СОЭ. При определении функционального статуса у пациентов с кокситом отмечаются достоверно более высокие значения индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis

Functional Index). В настоящее время коксит считают одним из неблагоприятных признаков АС, который часто приводит к инвалидизации [108, 244]. Коксит является предиктором структурных повреждений крестцово-подвздошных и тазобедренных суставов [221].

Факторами, способствующими прогрессированию коксита, являются позитивность по HLA-B₂₇ и наличие энтезитов [39, 182].

Для диагностики коксита применяют методы обзорной рентгенографии костей таза и тазобедренных суставов, а, также МРТ, последний из которых является методом выбора для ранней диагностики. Метод ультразвукового исследования может применяться для скрининга, так как чувствительность этого метода для диагностики коксита на ранней стадии не доказана [11].

Энтезит является довольно распространенным клиническим признаком. Так на бразильской когорте больных (n=1505) энтезиты были выявлены в 65,4% случаев АС. Чаще энтезиты присутствовали у пациентов с наличием периферических артритов, у которых также отмечались более высокие уровни активности и функциональных нарушений [232]. Результаты других исследований также подтверждают высокую распространенность энтезитов у больных АС [110, 116, 180].

На когорте GESPIC (Германия) было показано, что при Hp-аксСпА частота энтезитов достигает 24,8% и коррелирует с высокой активностью и плохим функциональным статусом [252].

Для оценки энтезитов рекомендовано использовать Маастрихтский индекс – MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), который был апробирован на когорте OASIS (Нидерланды, Франция, Бельгия, 2003), где показал хорошую эффективность [90].

Дактилит может проявляться как первый симптом в 5,1% случаев, чаще в первые пять лет течения заболевания и ассоциируется с периферическим артритом и энтезитом ахиллова сухожилия [223]. По данным отечественного исследования дактилит имел место у 19,4% больных АС, а среди пациентов с нерентгенологической стадией выявлялся несколько реже – 9,1% [23].

Из внескелетных проявлений у больных АС чаще выявляется увеит и кардит. Распространенность увеита среди больных АС составляет около 20,0-40,0% [13, 56, 174, 271, 282]. По частоте выявления данного внескелетного проявления среди мужчин и женщин в литературе представлена разноречивая информация [35, 170, 174, 186, 270]. В 3,6% случаев увеит может быть первым клиническим симптомом заболевания. Риск развития увеита нарастает по мере увеличения длительности заболевания. При средней продолжительности заболевания до 5 лет выявляемость увеита составляет 12,3%, более 30 лет – 43,0% [282]. В тоже время по данным А.А. Годзенко с соавт. (2014) в 84,4% случаев увеит развивался в течение первых десяти лет болезни [56]. В этом же исследовании было показано, что у одной трети больных выявлялись осложнения со снижением зрения, что коррелировало с частотой обострений увеита, на основании чего был сделан вывод, что увеит ухудшает прогноз больных АС.

Пациенты с наличием HLA-B₂₇ антигена чаще болеют увеитом. В большинстве случаев выявляется острый, передний, односторонний увеит (иридоциклит). При высокой частоте рецидивов увеит в большинстве случаев протекает благоприятно. Увеит не коррелирует с повышением уровня острофазовых показателей (СРБ, СОЭ) и клиническими проявлениями. Около половины пациентов с увеитом имеют артрит периферических суставов [270, 282]. Среди больных АС выявлена достоверная связь между увеитом, поражением сердца и аорты [16].

Вовлечение сердца у больных АС наблюдается реже в сравнении с другими внескелетными проявлениями, и, как отмечено, нарастает с возрастом и длительностью заболевания и отмечается чаще при наличии артрита и увеита [9, 106]. Однако по данным одного из отечественных исследований патология сердца была выявлена в 44,5% случаев [39]. Схожие результаты были представлены в работе С.А. Roldan et al. (1998) [85].

Аортит характеризуется наличием воспалительных изменений аорты, которые приводят к фиброзу, расширению дуги и восходящего отдела аорты.

Поражение клапанного аппарата чаще проявляется аортальной недостаточностью [46].

Наиболее чувствительным методом диагностики клапанов является чреспищеводная эхокардиография, который помогает выявлять изменения аортального и митрального клапанов и корня аорты в 82,0% случаев [85].

Для диагностики АС в повсеместной практике до недавнего времени применяли модифицированные Нью-Йоркские критерии 1984 г. (таблица 1.3.1), где основным условием является наличие рентгенологически подтвержденного сакроилиита: двустороннего II стадии или одностороннего III-IV стадии [274].

Таблица 1.3.1 - Модифицированные Нью-Йоркские критерии диагностики анкилозирующего спондилита (1984)

Критерии	Описание
Клинические	<ol style="list-style-type: none"> 1. Боли в нижней части спины, длящиеся не менее трех месяцев, уменьшающиеся после физических упражнений, но не уменьшающиеся в покое. 2. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях. 3. Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки по сравнению с нормальными показателями (для данного возраста и пола).
Рентгенологические	Двусторонний сакроилиит II-IV рентгенологической стадии или односторонний сакроилиит III-IV рентгенологической стадии.

Примечание - Диагноз АС считается достоверным при наличии рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим. Диагноз считается вероятным при наличии только 3 клинических признаков или только рентгенологических изменений

Данные критерии практически не применимы для постановки диагноза на ранней стадии, из-за отсутствия или трудностей в интерпретации сакроилиита на рентгенографии костей таза в дебюте заболевания.

В 1991 г. европейской группой ученых были опубликованы критерии ESSG (European Spondylarthropathy Study Group), которые основывались на наличии боли в спине воспалительного характера или асимметричного артрита, преимущественно нижних конечностей в сочетании с другими признаками, одним из которых был сакроилиит двусторонний II-IV стадии или односторонний III-IV

стадии. При оценке критериев ESSG (1991) чувствительность и специфичность составила 87,0% [253].

Немного позднее в свет вышли критерии В. Amor (1995), куда были включены клинические, анамнестические и рентгенологические признаки, а также генетические особенности и чувствительность к лечению. Предложена бальная оценка критериев, при сумме равной шести баллам и более диагноз спондилоартрита считался достоверным [79].

Оба набора критериев были многократно апробированы в клинической практике, одно из таких исследований испанской когорты пациентов (n=1549) которое показало, что чувствительность и специфичность данных критериев достаточно высокая. Недостатком явилась невозможность диагностики заболевания с помощью критериев ESSG (1991) и В. Amor (1995) на ранних стадиях заболевания, а также при стертых и малосимптомных формах [119].

В 2009 году международная рабочая группа ASAS опубликовала новые классификационные критерии для аксиального спондилоартрита (длительность болей в спине ≥ 3 мес. у пациентов в возрасте < 45 лет). Критерии основаны на двух главных признаках: подтвержденный сакроилиит любым методом визуализации и/или положительный HLA-B₂₇ антиген. Чувствительность и специфичность первого набора критериев составила соответственно 66,2% и 97,3%, а второго варианта, основанного на наличии HLA-B₂₇ – 82,9% и 84,4% [245, 251].

Проводились попытки создания российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев AC, где сакроилиит может быть выявлен не только на рентгенограмме, но и по данным МРТ. Для подтверждения такой модификации требуются дополнительные исследования [43].

При сравнении критериев было показано, что большинство пациентов отвечали критериям Amor (1995), ESSG (1991), и ASAS (2009), хотя большая часть больных соответствовала критериям европейских ученых [15].

По данным Y. Chung et al. (2011) ASAS критерии (2009) продемонстрировали высокую чувствительность (98,4%) в сравнении с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984) (71,9%) и ESSG критериями (1991) (83,6%) [124]. В

исследовании E. Tomero et al. (2014), также было показано преимущество ASAS критериев (2009). Для постановки диагноза на ранней стадии, особенно в тех регионах, где малодоступна МРТ диагностика и низкая распространенность HLA-B₂₇ антигена [214]. Высокий процент соотношения чувствительности и специфичности ASAS критериев (2009) был продемонстрирован на когорте SPACE (SpondyloArthritis-Caught-Early) – 84,6% и 94,6% соответственно [88]. Эти данные несколько разнятся с исследованием L. Hamilton et al. (2015), где диагноз аксиальный спондилоартрит был выставлен у 1,2% пациентов при использовании критериев ESSG (1991); 0,3% – ASAS (2009) и 0,15% согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [258].

Так по данным когорты SPACE (Италия), чувствительность критериев ASAS (2009) составила 84,6%, специфичность – 94,6% [213]. А.Г. Бочкова с соавт. (2010) в своем исследовании показали, что в последовательном применении критериев ASAS (2009) первого, а затем второго ряда чувствительность повышалась до 100% [6].

Одно из первых исследований A. Braun et al. (2011) было выявлено, что из 322 пациентов 66 был выставлен диагноз Нр-аксСпА по критериям ASAS (2009). Для диагностики применялись такие параметры, как возраст равно или более 35 лет, наличие в прошлом энтезитов и/или псориаза. Авторы сделали вывод, что только четкая комбинация вопросов при опросе пациента, дает наилучший результат. Тестирование пациентов с хронической болью в спине в возрасте моложе 45 лет на наличие HLA-B₂₇ антигена или ВБС с последующим направлением к ревматологу позволит улучшить выявляемость больных с аксиальным спондилоартритом [188].

Оба варианта критериев показали хорошую эффективность в диагностике АС на ранней стадии и в исследовании D. Poddubnyu et al. (2011), где пациентов направляли на консультацию к ревматологам согласно двум стратегиям. Пациенты первой группы должны были иметь не менее чем один из таких признаков, как ВБС, положительный HLA-B₂₇ или наличие остеоита на МРТ. Пациенты второй стратегии имели любой критерий из первой группы и отягощенную наследственность по АС

или хороший ответ на НПВП. При обследовании 318 (57,0%) пациентов согласно первому плану и 242 (43,0%) – второму было определено, что согласно первой стратегии диагноз аксиального спондилоартрита был установлен у 41,8% пациентов, и у 36,8% по результатам обследования второй группы. Если пациент из первой группы имел один признак, вероятность диагноза была 38,4%, а если два и более, этот показатель возрастал до 61,6%. Самым частым признаком была ВБС – 76,7% случаев, из них диагноз был подтвержден у 41,8% пациентов. В случае только положительного HLA-B₂₇ антигена или в его сочетании с другими критериями аксиального спондилоартрита диагноз был диагностирован в 57,7% случаях. При выявлении только остеоита на МРТ или его сочетании с другими признаками диагноз АС был установлен у 50,5% пациентов. Согласно второй стратегии ВБС выявлена у 87,6% обследуемых пациентов, хороший ответ на НПВП – 64,4%, положительный HLA-B₂₇ – 52,2%, сакроилиит на МРТ – 38,0%, отягощенная наследственность – 19,0%. Обе стратегии показали сопоставимую эффективность в диагностике аксиального спондилоартрита, но первый набор критериев оказался более предпочтительным для врачей первичного звена [158].

В исследовании RADAR (2013) у 1072 пациентов из шестнадцати стран было показано, что согласно первому набору критериев диагноз был установлен в 35,6% случаев, а второму в 39,8%. Наиболее часто применяемым параметром была ВБС [126]. J. Sieper (2009) была выдвинута позиция, что набор таких критериев как ВБС и/или положительный HLA-B₂₇ и/или сакроилиит на МРТ лучше, чем использовать только маркер ВБС [240].

Преимущество новых критериев состоит в том, что можно устанавливать диагноз на ранней нерентгенологической стадии. В большую когорту (США) было включено 744 больных с хронической болью в спине. При дальнейшем обследовании пациентов у ревматолога оказалось, что 47,0% больных подходили критериям ASAS 2009 г. и 238 из них был установлен диагноз Нр-аксСпА [168].

Начало заболевания АС чаще приходится на вторую и третью декады жизни. У 90,0% пациентов дебют заболевания приходится на возраст от 15 до 40 лет,

только у 4,0% заболевание развивается в возрасте до 15 лет, и у 6,0% старше 40 лет [165]. Средний возраст начала заболевания от 25 до 28 лет [22, 24, 74, 75].

У пациентов с дебютом АС в возрасте после 40 лет чаще имеют отрицательный HLA-B₂₇ антиген, более низкие значения СРБ и СОЭ [136] и нет признаков поражения тазобедренных суставов [118].

Соотношение встречаемости АС среди женщин и мужчин варьирует в разных исследованиях от 1:10 до 1:1. У женщин чаще отмечается высокая активность заболевания, более выраженные функциональные нарушения, выявляется большее количество припухших суставов и энтезитов. Мужской пол ассоциируется с более выраженными структурными изменениями, высокой лабораторной активностью, частым наличием HLA-B₂₇ антигена и поражением тазобедренных суставов [14, 86, 103, 138, 169, 233].

По клиническим формам спондилоартрит принято разделять на аксиальный и периферический. Первый характеризуются только поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, при втором варианте в процесс вовлекаются суставы верхних и нижних конечностей [32].

Отмечено, что у пациентов АС с вовлечением периферических суставов выявляется большее количество энтезитов и более агрессивное течение заболевания [63, 75, 180]. Средние значения уровней СОЭ и СРБ выше у пациентов с периферическим артритом [119, 231].

Главным диагностическим признаком является сакроилиит, для диагностики которого в первую очередь выполняется обзорный снимок костей таза. Рентгенологическая стадия сакроилиита обозначается по классификации Kellgren-Lowrence 1957 г. [52, 99]. Замечено, что изменения на рентгенограмме в крестцово-подвздошных суставах в 36,0% случаев появляются через пять лет, а в 59,0% – лишь через десять и более лет от начала заболевания [113].

Независимыми факторами прогрессирования рентгенологических изменений являются наличие HLA-B₂₇ антигена, высокая активность заболевания, повышенный уровень СРБ, курение, наличие остеоита на МРТ [96, 179, 229].

Уровень СОЭ и СРБ повышается у 50,0-70,0% больных и не всегда соответствует клинической активности. В начале заболевания показатели могут быть в пределах нормы или носить интермиттирующий характер. СРБ, определенный высокочувствительным методом, более точно отражает активность заболевания, чем СОЭ [83]. Имеются данные, в которых показана достоверная связь между уровнем СРБ и количеством воспалительных изменений в позвоночнике на МРТ [131, 135].

1.4. Магнитно-резонансная томография в диагностике остеита в крестцово-подвздошных сочленениях и позвоночнике

МРТ позволяет выявить признаки активного воспаления в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике у больных АС. Чувствительность и специфичность этого метода достаточно высокая [144]. МРТ является одним из приоритетных признаков классификационных критериев ASAS 2009 г. [251]. Данный метод позволяет выявить как острые, так и хронические изменения в крестцово-подвздошных суставах. Для выявления острого воспаления МРТ выполняется в режимах STIR, T2 с подавлением жира или в режиме T1 Fat Sat после применения гадолиния. При исследовании в крестцово-подвздошных суставах диагностируются остеит, синовит, капсулит, энтезит. Эти изменения относятся к признакам острого воспаления, последние три самостоятельного значения не имеют. Эрозии, субхондральный склероз, анкилоз и жировая инфильтрация являются признаками хронических структурных изменений, поствоспалительного генеза [249].

Основное значение придается костномозговому и субхондральному отеку в прилегающих к крестцово-подвздошным суставам костях. Воспалительные изменения чаще начинаются с нижней части сустава со стороны позвоночных костей. Сакроилиит является достоверным при наличии околосуставной зоны отека костного мозга одной анатомической области не менее чем на двух последовательных срезах, или при наличии зоны отека костного мозга двух и более

анатомических областей хотя бы на одном срезе [57, 133, 190, 191, 246, 249, 268, 279, 281].

Имеется достоверная связь между ВБС и выявлением воспалительных изменений на МРТ. Очаги воспаления в позвоночнике по данным МРТ присутствуют у 97,0% больных. В ряде работ была показана взаимосвязь между локализацией остейта и болями в спине. Чаше изменения в позвоночнике выявляются в грудном отделе [54]. Е.Е. Губарь с соавт. (2014) выявили, что МРТ - воспалительные изменения в позвоночнике отмечались у 27,0% пациентов Нр-аксСпА без сакроилиита на МРТ. Таким образом, воспаление в позвоночнике может предшествовать развитию активного сакроилиита на МРТ [23].

В исследовании Н. Marzo-Ortega et al. (2009) было выявлено, что 85,0% больных уже имеют воспалительные изменения на МРТ с длительностью ВБС менее года, в 96,0% случаев остейт был в крестцово-подвздошных суставах. Интересно то, что в этом наблюдении 40,0% пациентов имели признаки отека на МРТ без ВБС. Показано, что изменения на МРТ выявляются, несмотря на уменьшение уровня активности по BASDAI [95].

Выявлена связь воспалительных изменений в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах при МРТ и по результатам биопсии. Отмечено, если интерстициальный отек занимает менее 30,0% площади сустава, признаки воспаления на МРТ не регистрируются [130].

По данным Y. Gong et al. (2012) из 109 пациентов, кому была выполнена биопсия крестцово-подвздошных суставов, признаки воспаления были выявлены у 85, а 38 не имели изменений на МРТ. Это позволило авторам сделать вывод о том, что чувствительность метода МРТ в диагностике сакроилиита составляет 37,7%, а специфичность 100% [248].

Использование МРТ рекомендуется в ситуациях отсутствия рентгенологических признаков сакроилиита, когда имеются клинические и лабораторные признаки, позволяющие предполагать наличие АС [39].

МРТ может быть также использован для мониторинга достижения ремиссии АС и Нр-аксСпА [12, 69].

1.5. Применение ультразвукового метода в диагностике сакроилиита

МРТ является не единственным методом, с помощью которого можно выявить признаки активного воспаления в крестцово-подвздошных суставах.

В недавних исследованиях были показаны возможности метода УЗИ в диагностике мягких тканей и сакроилиита у пациентов со спондилоартритами. Признаками активного воспаления по УЗИ являются выпот в крестцово-подвздошных суставах, утолщение задних крестцово-подвздошных связок и показатели кровотока в сосудах в зоне крестцово-подвздошных суставов [143, 160, 161, 192, 266]. По результатам А. Spadaro et al. (2009) отмечалась высокая корреляция между выпотом в крестцово-подвздошных суставах и ВБС [242]. Данные полученные при УЗИ были сопоставимы с изменениями на МРТ [121, 143]. Чувствительность цветового доплеровского картирования в диагностике сакроилиита составляет от 70,3% до 94,0%, специфичность от 85,7% до 86,% [121, 236]. Выраженность васкуляризации в зоне крестцово-подвздошных суставов зависит от степени активности заболевания [236]. Имеются работы, где было показано увеличение индекса резистентности на фоне лечения ГИБП, что говорит о снижении воспаления в крестцово-подвздошных суставах [120, 143, 218].

В выявляемости энтезопатий, характерного признака спондилоартритов, метод УЗИ показал большую чувствительность, чем МРТ [265].

Была попытка применить метод УЗИ крестцово-подвздошных суставов для диагностики спондилоартрита на ранних стадиях, однако УЗИ пока не нашло широкого применения в диагностике АС на ранней стадии [266].

1.6. Классификация анкилозирующего спондилита

В 2013 г. российской группой экспертов по изучению спондилоартритов при Ассоциации ревматологов России (ЭкСпА) разработан проект рабочей классификации, куда были включены три стадии АС, первая из которых определена, как Нр-аксСпА. На данной стадии не выявляются изменения при

проведении стандартной рентгенографии крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, но имеется достоверный сакроилиит по данным МРТ. Выявление явного сакроилиита (двустороннего II стадии и выше или одностороннего III стадии и выше по Келлгрону), с отсутствием четких структурных изменений в позвоночнике в виде синдесмофитов расценивается как II стадия, при третьей – определяется достоверный сакроилиит и четкие структурные изменения в позвоночнике в виде синдесмофитов [66].

В 2015 г. на очередном заседании ЭкСПА была принята терминология, где аксиальный спондилоартрит – это спондилоартрит с преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов. Диагноз устанавливается на основании классификационных критериев ASAS для аксиального спондилоартрита. Периферический спондилоартрит – это спондилоартрит с преимущественным поражением периферических суставов. Диагноз устанавливается на основании классификационных критериев ASAS для периферического спондилоартрита. Периферическое поражение может быть в виде артрита, и/или энтезита, и/или дактилита [32].

1.7. Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит

В настоящее время нет единого мнения в научном сообществе по поводу Нр-аксСПА: это ранняя стадия АС или это дебют другого заболевания. По данным наблюдения 111 пациентов с недифференцированным спондилоартритом в течение десяти лет, было выявлено, что у 24,3% все же развился АС, у 2,7% – псориатический артрит и 22,5% достигли ремиссии. Факторами, способствующими развитию АС, были наличие HLA-B₂₇ антигена, боль в области ягодиц, артрит коленных суставов и первая стадия сакроилиита на рентгенограмме костей таза [267].

При анализе когорты GESPIC (Германия) 12,0% пациентов Нр-аксСПА с повышенным уровнем СРБ в течение двух лет перешли в группу АС [252]. Мужской пол и повышенный СРБ ассоциировались с сакроилиитом и наличием

синдесмофитов на рентгенограмме позвоночника. Корреляции с HLA-B₂₇ антигеном найдено не было. Схожие данные получены корейскими учеными, где уже через полтора года наблюдения АС развился у 29 пациентов (39,2%) [111]. А по результатам российской когорты КоРСаР (КОгорта Раннего СпондилоАРтрита) уже через год у 39,0% – имелись признаки АС [60].

Наблюдение когорты DESIR (French Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes), с длительностью боли в спине не менее трех месяцев и не более трех лет проводилось в течение пяти лет. Было выявлено, что из 708 пациентов к концу исследования 26,0% отвечали модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г., а 67,0% критериям ASAS для аксиального спондилоартрита (2009) [250].

Отмечено, что среди Нр-аксСпА преобладали женщины [81, 123, 217].

Важным аспектом является то, что большинство пациентов с Нр-аксСпА также часто имели HLA-B₂₇ антиген, повышенный уровень СРБ и СОЭ, отягощенную наследственность [93, 182, 252].

При анализе клинических данных у пациентов Нр-аксСпА получены противоречивые результаты. В одних работах отмечено, что по характеристике болевого синдрома, утренней скованности, индексу активности BASDAI, больные, имеющие рентгенологически определенный сакроилиит и пациенты с «нерентгенологической» стадией аксиального спондилоартрита, не различаются [23, 252]. По данным других исследований было выявлено, что пациенты с нерентгенологической стадией имели меньшую активность, функциональные нарушения, что может быть связано, по мнению авторов, с отсутствием стойких рентгенологических изменений [104, 141].

В исследовании D. Poddubnyu et al. (2012) отметили, что рентгенологическое прогрессирование у пациентов с Нр-аксСпА происходит более медленно: через два года наблюдения отрицательная рентгенологическая динамика отмечалась у 20,0% пациентов АС и 7,4% Нр-аксСпА [96]. Рентгенологическое прогрессирование ассоциировалось с более высокой активностью по индексу ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [180].

В ряде работ было показано, что пациенты АС и Нр-аксСпА по ответу на терапию блокаторами ФНО- α не различаются, это проявлялось в одинаковом снижении активности и улучшением функционального статуса на фоне лечения [155].

Согласно накопленным к настоящему времени данным по изучению спондилоартритов большинство авторов считает, что при наличии сакроилиита, подтвержденного на МРТ более правильным будет рассматривать Нр-аксСпА как начальную стадию АС [93, 257, 273].

1.8. Мониторинг и оценка активности анкилозирующего спондилита

Определение активности АС непростая задача. Уровень острофазовых показателей в крови может быть нормальным даже при устойчивом болевом синдроме и выраженных рентгенологических изменениях [231]. В 1994 г. группой ученых ASAS был разработан индекс определения активности АС – BASDAI, который включает 6 вопросов по оценке самочувствия пациента [71]. Недочетом индекса является субъективная оценка боли без учета лабораторных данных. Отмечено, что при вовлечении в процесс периферических суставов, итоговый результат несколько выше, чем при аксиальной форме [36, 177, 256].

В 2009 г. был разработан новый индекс – ASDAS, который включает в себя три вопроса из индекса BASDAI, один вопрос по оценке общего состояния здоровья пациентом, и результат СОЭ или СРБ. Предпочтительно использовать для расчета индекса высокочувствительный СРБ [137]. По данным Y.L. Au et al. (2014) при определении активности оба индекса, как BASDAI, так и ASDAS, показали хорошую эффективность [140].

По результатам одномоментного многоцентрового исследования при оценке врачами степени активности АС они ориентировались на молодой возраст, значения острофазовых показателей, а в 17,0% случаев на наличие HLA-B₂₇ антигена [36].

Цель лечения АС – достижение ремиссии (концепция treat to target). Имеются противоречивые мнения, что считать ремиссией заболевания. Индексы оценки активности заболевания не всегда дают полную информацию. Снижение BASDAI не всегда совпадает со снижением уровня лабораторных показателей и изменений на МРТ, что свидетельствует о несовершенстве этих показателей. Снижение уровня СРБ, СОЭ и уменьшение остеита на МРТ происходит более медленно. Так в исследовании КОРАЛЛ (2014) уменьшение остеита на МРТ возникало только к двенадцатой неделе непрерывного приема НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) [69].

В исследовании К.М. Fagerli et al. (2012) показали, что оба индекса одинаково отражают активность заболевания, только четыре пациента из 212 были чувствительные только к BASDAI и 48 к ASDAS. Авторы предположили, что ASDAS, вероятно, более пригодный для оценки активности у пациентов без повышения уровня СРБ и без наличия периферического артрита [237].

1.9. Лечение анкилозирующего спондилита

Согласно рекомендациям ASAS 2010 г. и ЭкСпА (2016) лечение АС должно включать нефармакологические и фармакологические методы. К нефармакологическим методам относятся лечебная физкультура (ЛФК) и образование пациентов. В отношении АС доказана высокая эффективность ЛФК. Регулярные физические упражнения уменьшают боль, скованность, а также значительно улучшают функциональный статус больного. Занятия лечебной физкультурой в группах под наблюдением инструктора показали лучший результат, чем индивидуальные [29, 42, 70, 132, 184]. В других работах продемонстрировано снижение показателей BASDAI, BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) и уровня боли как при проведении групповых занятий, так и при самостоятельном выполнении упражнений дома [122].

Эффективность упражнений зависит от длительности заболевания. Для наилучшего клинического эффекта, упражнения необходимо выполнять не менее тридцати минут в день и не менее пяти раз в неделю [264].

В настоящее время вопрос приверженности пациентов к лечению рассматривается как один из наиболее важных принципов в плане достижения эффективности лечения. По данным Т.В. Дубининой с соавт. (2014) было показано, что ЛФК занимаются 77,2% больных АС, из них регулярно только 41,0% и менее пяти дней в неделю [29]. Схожие данные получены и зарубежными авторами [164].

Препаратами первой линии в лечении АС являются НПВП. С одной стороны доказано, что они оказывают противовоспалительное, с другой – антипролиферативное действие. На фоне приема НПВП значительно уменьшаются боль, утренняя скованность, улучшается подвижность позвоночника. Эффект после приема НПВП развивается в течение 48-72 часов и большинство пациентов оценивают его как хороший и очень хороший. В лечении АС используются как селективная, так и неселективная группа НПВП. Различий в эффективности двух групп препаратов в проводимых исследованиях выявлено не было. В ряде работ отражено, что на фоне приема НПВП у пациентов АС значительно снизился уровень СРБ, но достоверного снижения индексов активности и функциональных показателей не было отмечено [4, 19, 21, 55, 76, 98, 107, 125, 142, 166, 193, 276].

Доказано, что НПВП обладают структурно-модифицирующим действием в отношении АС. Непрерывный прием НПВП существенно замедляет рентгенологическое прогрессирование у пациентов АС. В тоже время торможение прогрессирования, в частности, уменьшение образования синдесмофитов было более выражено у пациентов с высокими уровнями СОЭ и СРБ [147, 207, 208].

Лучший ответ после приема НПВП отмечался у пациентов с наличием синдесмофитов и высоким уровнем СРБ. При сравнении больных АС и Нр-аксСпА, у последних ответ на лечение был хуже, что, по мнению авторов, связано с невысоким уровнем СРБ и отсутствием синдесмофитов у данной группы пациентов [147].

Прием НПВП в непрерывном режиме следует назначать пациентам с высокой активностью и повышенным уровнем СОЭ и СРБ. Больные с низкой активностью и нормальными показателями СОЭ и СРБ лечение НПВП могут получать в режиме «по-требованию» [129]. Согласно последним рекомендациям группы ЭкСпА, отсутствие факторов риска прогрессирования заболевания и/или наличие полного анкилоза позвоночника является показанием к назначению НПВП только при боли или скованности [42].

В нескольких отечественных исследованиях была показана эффективность применения миорелаксантов в сочетании с НПВП. На фоне приема комбинированной терапии у больных отмечено увеличение объема движений, уменьшение болей и повышение эффективности лечебной физкультуры [20, 26, 31].

Эффективность применения классических базисных препаратов, таких как метотрексат и сульфасалазин при аксиальной форме АС не доказана. В ходе исследований не отмечено их влияния на активность заболевания и замедление рентгенологического прогрессирования [109, 200].

По некоторым данным на фоне приема сульфасалазина у пациентов АС уменьшались такие проявления, как болевой синдром, скованность, и снижалась лабораторная активность, достоверно значимого влияния на число воспаленных суставов получено не было [59]. Пациентам АС с периферическим артритом рекомендуется лечение сульфасалазином в дозе не более 3 г/сутки и длительностью не менее трех месяцев [64].

В исследовании А.А. Годзенко с соавт. (2016) было показано, что у больных с редкими обострениями, сульфасалазин уменьшает частоту обострений увеита [10].

Согласно проекту рекомендаций группы ЭкСпА при наличии факторов неблагоприятного прогноза возможно присоединение к НПВП синтетического базисного противовоспалительного препарата [42].

Системное применение глюкокортикоидов не доказало свою эффективность в отношении АС. Отмечено, что пульс-терапия метилпреднизолом или прием

преднизолона в пероральной форме в течение двух недель может использоваться для быстрого подавления активности АС [152, 215]. В лечении АС с периферическим артритом рекомендовано локальное введение глюкокортикоидов в суставы и область энтезисов, но эффект данного вида терапии очень краткосрочен [7].

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) считается большим прорывом в лечении АС. Первым препаратом, показавшим эффективность в терапии пациентов АС, был инфликсимаб [167].

В настоящее время в России для лечения АС используются: инфликсимаб (5 мг/кг 1 раз в 2 месяца), адалимумаб (40 мг 1 раз в 2 недели), этанерцепт (50 мг 1 раз в неделю или 25 мг 2 раза в неделю), голимумаб (50 мг 1 раз в месяц), цертолизумаб пегол (200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в 4 недели). Четыре из них являются моноклональными антителами (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол) и один – растворимый рецептор ФНО- α (этанерцепт) [64, 70].

По результатам клинических испытаний все препараты показали хороший ответ по влиянию на клинические проявления болезни (спондилит, артрит, энтезит). Также доказано, что ингибиторы ФНО- α достоверно уменьшают число воспалительных очагов в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике, улучшают качество жизни у пациентов АС [33, 37, 65, 68, 89, 148, 151, 157, 173, 247, 262].

В рамках исследования ATLAS (2015) больные получали адалимумаб в течение 24 недель с хорошим эффектом. Через пять лет авторы оценили функциональную активность и пришли к выводу, что на фоне лечения ГИБП подвижность позвоночника улучшается [198]. Схожие данные получены и в исследовании van S.F. Weely et al. (2016) [128].

Длительная терапия блокаторами ФНО- α позволяет повышать трудовой потенциал пациентов АС, что является важным экономическим аспектом [61].

На данный момент нет исследований по достоверному и долгосрочному эффекту в торможении рентгенологического прогрессирования на фоне приема

ГИБП. На когорте OSKAR (Observation Study of Korean spondyloArthropathy Registry) было показано, что через пять лет среди получающих и не получающих ГИБП пациентов достоверных данных по замедлению структурных изменений по рентгенографии не получено [227].

В тоже время N. Haroon et al. (2013) отметили, что торможение рентгенологического прогрессирования возможно, особенно у пациентов с небольшим анамнезом заболевания и при длительном лечении ингибиторами ФНО- α [255].

В настоящий момент накоплен достаточный опыт по лечению Нр-аксСпА ГИБП. Первое исследование по применению адалимумаба, выявило, что пациенты без признаков рентгенологического повреждения также хорошо отвечали на лечение, как и пациенты с подтвержденным АС [150]. Идентичные результаты были показаны в исследовании ABILITY-1 (2014), в котором на фоне введения адалимумаба очаги воспаления на МРТ в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике значительно уменьшились [149].

В исследовании ESTHER (2014), пациенты с Нр-аксСпА в течение трех лет получали этанерцепт. У них по данным МРТ на месте воспалительных изменений не появлялись очаги жировой инфильтрации, что могло свидетельствовать о торможении рентгенологической прогрессии [127].

RAPID-axSpA (2014) – исследование, в котором проводилось сравнение эффективности ГИБП – цертолизумаба пегола на субпопуляции пациентов АС и Нр-аксСпА. На момент начала исследования обе группы больных имели сравнимо высокую степень активности, а функциональные нарушения были более выражены среди пациентов АС. По окончании наблюдения обе группы показали достоверно значимое уменьшение активности [197].

При назначении терапии ингибиторами ФНО- α препараты группы НПВП отменять не целесообразно. На фоне применения инфликсимаба и напроксена в исследовании INFAST (2013) пациенты в два раза чаще достигали ремиссии, чем при монотерапии НПВП [77].

Среди пациентов АС достоверно значимое улучшение качества жизни отмечается на фоне применения комбинированной терапии инфликсимабом с НПВП, чем в монотерапии НПВП [44].

Предикторами хорошего ответа на лечение ингибиторами ФНО- α у пациентов АС и Нр-аксСпА были молодой возраст, короткая длительность заболевания, высокий уровень СРБ, наличие остеоита на МРТ [94, 216, 219].

При сравнении ответа на лечение ингибиторами ФНО- α у пациентов АС и Нр-аксСпА получены равнозначные результаты [153, 263].

Согласно рекомендациям группы экспертов ASAS, показанием для назначения ГИБП при АС является сохраняющаяся высокая активность на фоне применения стандартной терапии (НПВП при аксиальном варианте болезни, и НПВП с сульфасалазином и локальным введением глюкокортикоидов при периферическом варианте), рецидивирующем переднем увеите и прогрессирующем коксите [70]. В рекомендациях ASAS/EULAR 2010 г. [70] и ACR 2015 г. были внесены показания для применения ГИБП на ранней стадии спондилоартрита [78].

При доказанной хорошей эффективности биологической терапии, не все пациенты достигают ремиссии, что свидетельствует о поиске новых таргетных мишеней для терапии. В литературе имеются единичные данные по применению ритуксимаба у больных АС. В одном отечественном исследовании был показан хороший эффект ритуксимаба у десяти мужчин с периферическим артритом, ранее безуспешно получавших блокаторы ФНО- α [34].

Выявлена новая мишень – ИЛ-17А. Секукинумаб – моноклональное человеческое антитело к ИЛ-17А, которое продемонстрировало хорошую эффективность и переносимость у больных АС [84, 241].

С 2014 г. внедрена концепция «*treat to target*» в лечении АС. Было выделено пять основополагающих принципов и одиннадцать рекомендаций, девять из которых являются общими для АС и псориатического артрита, две специфичны только для АС. Первичной целью лечения должно быть достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Терапия пациентов АС должна быть

персонифицирована с учетом клинических проявлений болезни, их выраженности и наличия факторов неблагоприятного прогноза [261].

Согласно вышеизложенным данным, диагноз АС на современном этапе выставляется поздно. Боль в нижней части спины довольно распространенный симптом среди населения, которая наносит значимый экономический ущерб.

Учитывая короткую продолжительность приема врача поликлиники, необходима разработка диагностических алгоритмов для врачей первичного звена для улучшения диагностики АС на амбулаторном этапе. Обучение надо проводить, прежде всего, среди врачей таких специальностей, как терапевт, врач общей практики и невролог.

Разработка инструментов для ранней диагностики АС позволит своевременно устанавливать диагноз, а применение схемы мониторинга позволит повысить эффективность лечения, быстрее снизить активность или достичь ремиссии заболевания и тем самым предотвратить прогрессирование заболевания и сохранить качество жизни и трудоспособность больных АС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования, клиническая характеристика обследованных больных

За период с 2010 по 2014 годы на базе ревматологического центра (заведующая центром – д.м.н. Эльвира Николаевна Оттева) краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.И. Сергеева» министерства здравоохранения Хабаровского края (и.о. главного врача – Сергей Александрович Теряев) выполнено проспективное сравнительное наблюдательное исследование. Было включено 153 больных. Наблюдение пациентов проводилось в течение года. Больные поступали в ревматологическое отделение в плановом порядке для динамического наблюдения, дообследования и коррекции терапии по направлению ревматолога поликлиники.

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили больные с развернутой и поздней стадиями болезни, вторую – Нр-аксСпА. В первую группу вошли 119 пациентов со II, III, IV рентгенологическими стадиями сакроилиита и наличием синдесмофитов, средний возраст $36,5 \pm 0,8$ лет. Во вторую – 34 пациента без признаков сакроилиита на рентгенограмме костей таза, или наличием сомнительных изменений, но при имеющемся остеоите в крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ, средний возраст $27,0 \pm 1,2$ лет.

Критерии включения больных в группу АС:

1. Достоверный диагноз АС, установленный согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 года.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Информированное добровольное согласие пациентов на участие в исследовании и обработку клинических данных.

Критерии исключения группы АС:

1. Инвалиды I группы.

2. Беременность.

3. Отказ от участия в исследовании.

Общая клиническая характеристика больных АС представлена в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 – Общая клиническая характеристика больных АС (n=119)

Показатели	N	%
Мужчины	82	68,9
Женщины	37	31,1
HLA-B ₂₇	102	85,9
Аксиальное поражение	64	53,8
С периферическим артритом	55	46,2

В группе АС преобладали мужчины. У большинства пациентов выявлен положительный HLA-B₂₇ антиген и поражение позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, без периферического артрита. В целом, по группе отмечено, что среди больных АС Хабаровского края диагноз устанавливался поздно, в среднем через $11,6 \pm 0,6$ лет. Средний возраст начала заболевания составил $21,5 \pm 0,5$ лет. У большинства пациентов появление первых признаков болезни пришлось на возраст до тридцати лет (рисунок 2.1.1).

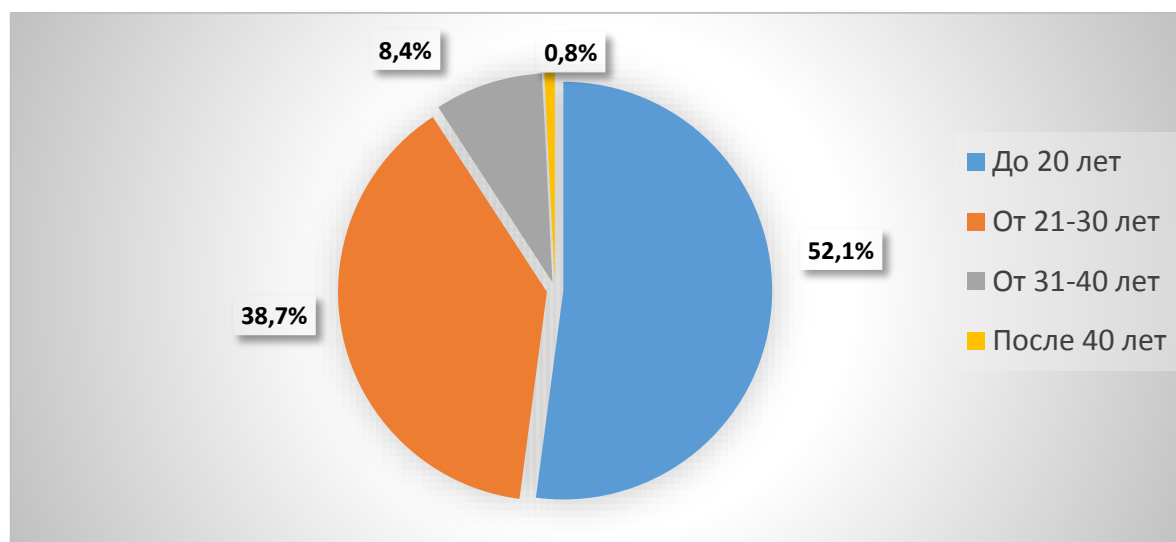


Рисунок 2.1.1 - Возраст начала заболевания среди пациентов АС

Обследовано 34 пациента с подозрением на АС (группа Нр-аксСпА).

Критерии включения пациентов в группу Нр-аксСпА:

1. Диагноз Нр-аксСпА, соответствующий критериями ASAS для аксиального спондилоартрита (длительность болей в спине ≥ 3 месяцев у пациентов в возрасте ≤ 45 лет) 2009 года.

2. Возраст старше 18 лет.

3. Информированное добровольное согласие пациентов на участие в исследовании и обработку клинических данных.

4. Отсутствие достоверных признаков сакроилиита на рентгенограмме костей таза.

Критерии исключения группы Нр-аксСпА:

1. Инвалиды I группы.

2. Беременность.

3. Псориаз, воспалительные заболевания кишечника, хламидийная инфекция.

4. Отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам было выполнено обследование, согласно стандарта для больных АС. Средний возраст пациентов группы Нр-аксСпА составил $27,0 \pm 1,2$ года. Общая клиническая характеристика пациентов группы Нр-аксСпА представлена в таблице 2.1.2.

Таблица 2.1.2 – Общая клиническая характеристика пациентов группы Нр-аксСпА (n=34)

Характеристика больных	N	%
Мужчины	24	70,6
Женщины	10	29,4
HLA-B ₂₇	30	88,2
Аксиальное поражение	22	64,7
С периферическим артритом	12	35,3

В группе Нр-аксСпА преобладали мужчины. У большинства пациентов выявлен положительный HLA-B₂₇ антиген и вовлечение в процесс только крестцово-подвздошных суставов и позвоночника. Диагноз в среднем выставлен через $3,3 \pm 0,4$ лет. Средний возраст начала заболевания составил $21,7 \pm 1,2$ лет. У

большинства пациентов появление первых признаков болезни пришлось на возраст до тридцати лет (рисунок 2.1.2).

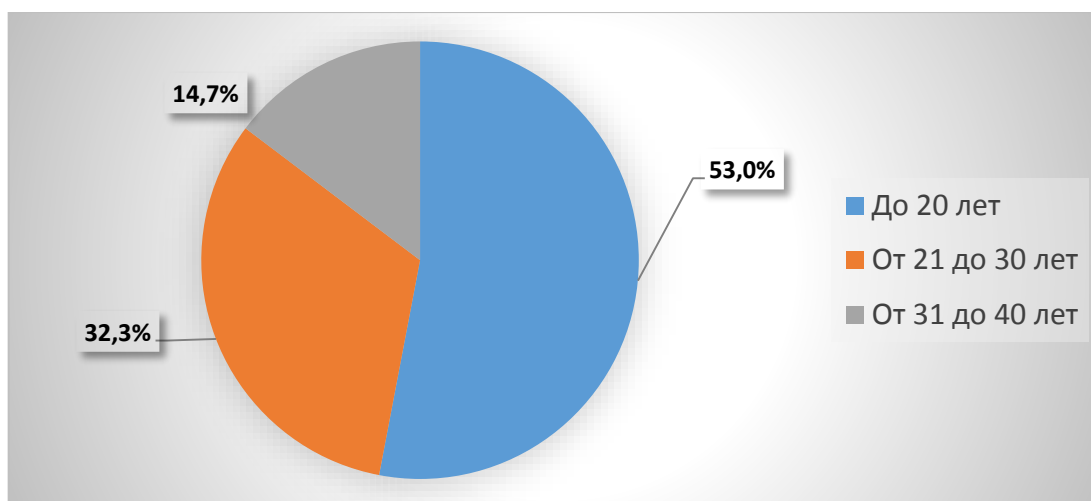


Рисунок 2.1.2 - Возраст начала заболевания среди пациентов Нр-аксСпА

Исследование было одобрено этическим комитетом краевого государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края (№ 07 от 12.09.2013). Все больные подписали информированное согласие пациента на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Детальный клинико-инструментальный анализ больных АС и Нр-аксСпА представлен в главе 3 и 4.

2.2. Клинические методы исследования

Для диагностики характера боли применялись классификационные критерии воспалительной боли экспертов ASAS 2009 г. (таблица 2.2.1) [207].

Таблица 2.2.1 - Критерии воспалительной боли экспертов ASAS, 2009 г.

Основные характеристики боли	1. Возраст начала <40 лет 2. Постепенное начало боли 3. Улучшение после выполнения физических упражнений 4. Отсутствие улучшения в покое 5. Ночная боль (с улучшением при пробуждении)
Диагностическое правило	Боль в спине считается воспалительной при наличии как минимум 4 признаков из 5

У пациентов, имеющих воспалительную боль в спине, но не имеющих изменений на рентгенограмме костей таза в крестцово-подвздошных суставах, для постановки диагноза использовались критерии ASAS для аксиального спондилоартрита первого варианта при наличии сакроилиита по данным визуализации (длительность болей в спине ≥ 3 мес. у пациентов в возрасте ≤ 45 лет) (таблица 2.2.2) [251].

Таблица 2.2.2 - Классификационные критерии ASAS для аксиального спондилоартрита (длительность болей в спине ≥ 3 мес. у пациентов в возрасте ≤ 45 лет), 2009 г.

Сакроилиит по данным визуализации* + ≥ 1 признак СПА**		Наличие HLA-B ₂₇ + ≥ 2 других признака СПА**
<p>*Сакроилиит по данным визуализации</p> <ul style="list-style-type: none"> • Активное (острое) воспаление по данным МРТ, с высокой степенью вероятности указывающее на сакроилиит, характерный для спондилоартритов, <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Определенный сакроилиит по данным рентгенографии, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита 	или	<p>**Признаки СПА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Воспалительная боль в спине • Артрит • Энтезит (в области пяток) • Увеит • Дактилит • Псориаз • Болезнь Крона • язвенный колит • Хороший эффект НПВП • СПА у членов семьи • HLA-B₂₇ • Повышение уровня СРБ

Пациенты, имеющие псориаз или воспалительные заболевания кишечника, целенаправленно не включались в исследование, чтобы исключить больных с возможным псориатическим артритом или спондилоартритом, ассоциированным с воспалительными заболеваниями кишечника. Энтезиты в данном случае учитывались не только в области пяточных костей, а все области входящие в валидированный индекс энтезисов MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

В формулировке диагноза использовался проект рабочей классификации, разработанный российской группой экспертов по изучению спондилоартритов (таблица 2.2.3) [66].

Таблица 2.2.3 – Проект рабочей классификация АС (Ш.Ф. Эрдес с соавт., 2013)

Признак	Градации
Стадия болезни	1 (нерентгенологическая) 2 (развернутая, поздняя)
Активность болезни	Низкая (BASDAI 0-2) Умеренная (BASDAI 2,1-4) Высокая (BASDAI \geq 4,1)
Внеаксиальные проявления	Артрит (дополнительно отмечается коксит), энтезит, дактилит
Внескелетные проявления	Увеит Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, неспецифическое воспалительное заболевание кишечника) Псориаз IgA-нефропатия Нарушение проводящей системы сердца Аортит
Дополнительная иммуногенетическая характеристика	HLA-B ₂₇ (+) HLA-B ₂₇ (-)
Осложнения	Амилоидоз, остеопороз, атеросклероз, нарушение ритма сердца, аортальный порок, перелом синдесмофитов, подвывих в атланта- аксиальном суставе, анкилоз височно- нижнечелюстных суставов, шейно-грудной кифоз (расстояние затылок-стена), нарушение функции тазобедренных суставов
Функциональный класс	I II III IV

Для определения активности заболевания использовался индекс BASDAI (Приложение А) [71]. Результат от 0 до 2 расценивался как низкая активность, от 2,1 до 4 как среднее значение и 4,1 и более как высокая активность заболевания.

Выраженность боли в спине и суставах, оценивалась пациентом по ВАШ (визуальная аналоговая шкала), где 0 расценивается за отсутствие боли, а 100 – как максимальная интенсивность боли.

Оценка функциональной активности выполнялась по индексу BASFI (Приложение Б) [72], который включает 10 вопросов, на них пациент отвечал самостоятельно. Расчет индекса выполнялся по формуле: общая сумма всех вопросов делилась на 10. Результат оценивался по следующим градациям: от 0 до 4 – невыраженные нарушения функциональной активности, 4,1 и более – как тяжелые нарушения функции позвоночника.

Для объективной оценки подвижности в позвоночнике и тазобедренных суставах применялся метрологический индекс BASMI, который оценивался по 3-х балльной шкале (таблица 2.2.4) [134]. Боковое сгибание в поясничном отделе и ротация в шейном отделе позвоночника вычислялось как среднее арифметическое. Каждому конкретному значению показателя присваивался определенный балл от 0 до 2 в соответствии с таблицей. Сумма всех баллов составляла счет BASMI, максимальное значение 10 баллов. Чем выше показатель, тем больше ограничение подвижности у больных АС.

Таблица 2.2.4 – Метрологический индекс BASMI

	Выраженность ограничения подвижности		
	0 Легкая	1 Умеренная	2 Тяжелая
Ротация в шейном отделе позвоночника, °	> 70°	20-70°	<20°
Расстояние козелок-стена, см	<15 см	15-30 см	>30 см
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	>10 см	5-10 см	<5 см
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера), см	>4 см	2-4 см	<2 см
Расстояние между лодыжками, см	>100 см	70-100 см	<70 см

Дополнительно для оценки подвижности в грудном отделе позвоночника измерялась экскурсия грудной клетки, результат менее 4 см расценивался как признак поражения грудного отдела позвоночника.

Оценка энтезитов проводилась по 13 областям, входящим в валидированный индекс энтезисов MASES, куда включены: 1-ые, 7-ые костохондральные сочленения, задневерхние и передневерхние ости подвздошных костей, гребни подвздошных костей, остистый отросток пятого поясничного позвонка, места прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточным костям [90].

При первичном осмотре уточнялись возраст больного, возраст дебюта заболевания, первые признаки болезни: боль в спине, артрит, дактилит, энтезит, увеит, аортит, факторы, провоцирующие начало заболевания, возраст первого обращения, специалист, к которому пациент впервые обратился за помощью, диагноз при первом визите, временной период, через который выставлен диагноз от начала первых симптомов болезни, длительность заболевания от начала первых проявлений болезни до момента включения в исследование. Дополнительно отмечались отягощенная наследственность по наличию заболеваний из группы спондилоартритов у родственников первой линии родства, ранее диагностируемые сопутствующие заболевания, инвалидность, уровень образования.

Осмотр периферических суставов определялся наличием боли и припухлости в 44 периферических суставах. Оценивались конфигурация суставов (припухлость, дефигурация, деформация) и объем движений в пораженных суставах по стандартной методике с помощью угломера.

Отдельно оценивались внескелетные и внеаксиальные проявления, такие, как увеит, аортит, артрит, энтезит и дактилит.

2.3. Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование включало оценку СОЭ по методу Панченкова и Вестергрена. Результаты СОЭ по Панченкову переводились по поправочной таблице. Исследовали уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, лейкоцитарная формула, содержание в крови общего

билирубина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинина, щелочной фосфатазы, общий анализ мочи.

При подозрении на реактивный артрит проводилось исследование на наличие хламидийной инфекции методом полимеразной цепной реакции.

Иммунологическое обследование включало определение в сыворотке крови HLA-B₂₇ антигена (лимфоцитотоксический тест, панели ООО «Гисанс», заведующая иммунологической лабораторией Пак Ирина Александровна).

2.4. Инструментальные методы исследования

Всем пациентам выполнялся обзорный снимок костей таза для выявления наличия изменений в крестцово-подвздошных суставах и определения стадии сакроилиита. Рентгенологическая стадия сакроилиита оценивалась по Kellgren–Lowrence (1957) с пояснениями P. Venett [99], где 0 – норма, I стадия – подозрительные изменения, II – минимальные изменения (с ограниченными участками с эрозиями или субхондральным остеосклерозом без чередования участков сужения и расширения суставной щели), III – умеренные изменения (умеренно выраженный сакроилиит с выявлением одного или более из следующих рентгенологических симптомов: эрозии суставных поверхностей, достоверно выявляемый субхондральный остеосклероз, участки расширения и сужения суставной щели, частичный анкилоз суставов), IV – выраженные изменения, полный костный анкилоз суставов.

У 34 пациентов второй группы при проведении рентгенографии костей таза не было выявлено четких признаков сакроилиита. Всем больным Нр-аксСпА было выполнено МРТ крестцово-подвздошных суставов. Для выявления острого воспаления применялись режимы T1 и T2 с подавлением жира (T2 Fat saturation) или T2 STIR. Сакроилиит считался достоверным при наличии одной зоны костномозгового отека на двух последовательных срезах или нескольких зон воспалительного отека на одном срезе. Дополнительно учитывались капсулит, синовит, энтезит, среди хронических изменений склероз, эрозии, дегенеративная пролиферация жировой ткани, анкилоз.

Для оценки состояния крестцово-подвздошных суставов выполнялось УЗИ на аппаратах Logiq E9 (GE Healthcare, США) с использованием высокочастотного линейного датчика (6–15 МГц) и конвексного широкополосного датчика (1,8–5,0 МГц) и Aplio 500 (TOSHIBA, Япония) с использованием высокочастотного линейного датчика (10–15 МГц), конвексного широкополосного датчика (2,5–5,0 МГц). Оценивалось наличие выпота в зоне крестцово-подвздошных суставов, толщина задних крестцово-подвздошных связок, качественные и количественные показатели кровотока в сосудах в зоне крестцово-подвздошных суставов с использованием цветового и энергетического доплеровского картирования. УЗИ проводила д.м.н., доцент кафедры лучевой и функциональной диагностики ИПКСЗ Елена Владимировна Полухина.

По показаниям проводились электрокардиография, эзофагогастродуоденоскопия, эхокардиография (при наличии изменений на электрокардиограмме), рентгенография периферических суставов, грудного и поясничного отделов позвоночника, УЗИ периферических суставов, осмотр офтальмолога.

2.5. Лечение и наблюдение больных анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом

Препаратами первой линии были НПВП. Выбор препарата проводился с учетом индивидуальной переносимости и эффективности, наличия противопоказаний. Учитывались имеющиеся сопутствующие заболевания, такие, как патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, при наличии которых предпочтение отдавалось селективной группе НПВП. Осмотр пациентов проводился с периодичностью 1 раз в 3 месяца с оценкой показателей клинико-лабораторной активности и функциональных нарушений.

Пациентам с внеаксиальными проявлениями дополнительно назначались сульфаниламиды, антимагнетоболиты или иммунодепрессанты. Препаратом первой линии был сульфасалазин, начальная доза 0,5 г/сутки с последующей эскалацией

дозы до 2,0 - 3,0 г/сутки. При неэффективности лечения в течение трех месяцев, что проявлялось стойким артритом, пациент переводился на метотрексат от 10 до 30 мг/неделю. При сохранении у пациента моноартрита проводилась локальная внутрисуставная терапия дипроспаном. В качестве альтернативы метотрексату использовался лефлуномид в дозе 20 мг/день.

При рецидивирующем увеите (более трех атак в год) пациенты получали циклоспорин А по нарастающей схеме 2,5-5 мг/кг веса в сутки.

При сохранении высокой активности (BASDAI 4,1 и более) через 3-6 месяцев терапии пациент планировался на программное лечение ГИБП.

Препаратами первой линии из ГИБП были блокаторы ФНО- α инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела 1 раз в 2 месяца или адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 недели. В случае выявления гиперэргической реакции Манту или положительного диаскин-теста после консультации фтизиатра назначался этанерцепт по схеме 50 мг подкожно 1 раз в неделю.

Всем пациентам, получавшим ингибиторы ФНО- α , согласно рекомендациям АРР (ассоциация ревматологов России) перед началом лечения и далее каждые 6 месяцев проводилась проба Манту, диаскин-тест и рентгенография органов грудной клетки [49].

Реабилитация включала в себя обучение комплексу специальных упражнений для поддержания подвижности во всех отделах позвоночника. Пациенты проходили курс ЛФК на базе физиотерапевтического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева».

2.6. Мониторинг достоверности и статистическая обработка результатов

Для определения объема выборочной совокупности обследования контингента была использована формула А.М. Меркова и Л.Е. Полякова (1974):

$$n = \frac{t^2 \cdot P \cdot (100 - P)}{\Delta^2}, \text{ где}$$

n – численность выборочной совокупности;

t – доверительный коэффициент;

p – величина показателя, выраженная в %;

Δ – предельная ошибка выборки.

Для обеспечения надежности результатов с вероятностью 95% доверительный коэффициент взят равным 2 ($t > 2$), что считается достаточным для медико-биологических исследований.

При определении различия между статистическими показателями расчет t -критерия производился по формуле:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \text{ где}$$

P_1 и P_2 — сопоставляемые коэффициенты;

m_1 и m_2 — ошибки коэффициентов P_1 и P_2 .

Ошибка относительных величин определялась по формуле:

$$m = \sqrt{\frac{pq}{n}}, \text{ где}$$

M – ошибка показателя;

P – показатель;

Q – число, обратное показателю;

$q = 100 - P$, если показатель вычислен на 100;

$q = 1000 - P$, если показатель вычислен на 1000;

$q = 10000 - P$, если показатель вычислен на 10000;

n – число наблюдений.

Ошибка средней определялась по формуле, где:

m – ошибка показателя;

σ – среднее квадратическое отклонение;

n – число наблюдений.

С использованием статистического метода проводилась группировка полученных при исследовании данных, вычисление относительных показателей, средней арифметической и их ошибок, критерия достоверности Стьюдента (t -критерий).

При статистическом анализе использовались параметрические и непараметрические методы оценки, метод углового преобразования Фишера, однофакторный и элементы многофакторного дисперсионного анализа. Для сравнения показателей нескольких независимых групп рассчитывался критерий Краскела-Уоллиса. Статистически значимыми различиями считались при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи признаков применен коэффициент корреляции Пирсона.

Коэффициент корреляции Пирсона высчитывался по формуле:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times \sum d_y^2}}, \text{ где}$$

r_{xy} - коэффициент корреляции Пирсона;

d_x и d_y - отклонение от средней.

Дисперсионный анализ как, метод в математической статистике, направленный на поиск зависимостей в экспериментальных данных путём исследования значимости различий в средних значениях, был применен наравне с t-критерием для сравнения средних значений групп наблюдения (в зависимости от изучаемых признаков). Расчет проводился по следующим формулам, представленным в таблице 2.6.1.

Таблица 2.6.1 - Формулы

SS факт.	$SS \text{ факт.} = 1/n \sum T^2 c - 1/n (\sum x_i)^2$
SS общ.	$SS \text{ общ.} = \sum x_i^2 - 1/N (\sum x_i)^2$
случайная остаточная величина SS сл.	$SS \text{ сл.} = SS \text{ общ.} - SS \text{ факт.}$
число степеней свободы	$Df \text{ факт.} = c - 1$ $df \text{ общ.} = N - 1$ $df \text{ сл.} = df \text{ общ.} - df \text{ факт.}$
MS факт.	$MS \text{ факт.} = SS \text{ факт.} / df \text{ факт.}$
MS сл.	$MS \text{ сл.} = SS \text{ сл.} / df \text{ сл.}$
Fэмп.	$F \text{ эмп.} = MS \text{ факт.} / MS \text{ сл.}$

При $F \text{ эмп.} \geq F \text{ кр.}$ нулевая гипотеза о равенстве отклонялась.

Для проверки проводились расчеты асимметрии и эксцесса по следующим формулам:

$$A = \sum (x_i - \bar{x})^3 / ns^3 \quad m_A = \sqrt{6/n}$$

$$E = (\sum (x_i - \bar{x})^4 / ns^4) - 3 \quad m_E = 2\sqrt{6/n},$$

где А и Е – асимметрия и эксцесс, а m_A и m_E – их ошибки репрезентативности.

Для подтверждения положения о равенстве дисперсий применялся критерий Левена (F-тест).

H-критерий Краскела-Уоллиса, как обобщение U-критерия Манна-Уитни на случай k несвязанных выборок ($k > 2$) использовался для оценки различий одновременно между выборками:

$$H_{\text{э.мл}} = \frac{12}{N(N+1)} \times \sum \frac{T_j^2}{n_j} - 3 \times (N+1), \text{ где}$$

N – общее количество испытуемых;

T_j – сумма рангов в j-ой строке;

n_j – число испытуемых в j-ой группе.

Критерий Фишера предназначался для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего исследователя эффекта (оценки достоверности различий между процентными долями двух выборок, в которых зарегистрирован искомый эффект).

Суть углового преобразования Фишера состоит в переводе процентных долей в величины центрального угла, который измеряется в радианах. При увеличении расхождения между углами φ_1 и φ_2 и увеличения численности выборок значение критерия возрастает. Чем больше величина φ , тем более вероятно, что различия достоверны.

$$\varphi = (\varphi_1 - \varphi_2) \times \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}, \text{ где}$$

φ_1 - угол, соответствующий большей процентной доле;

φ_2 - угол, соответствующий меньшей процентной доле;

n_1 и n_2 - количество наблюдений в выборках.

Обработка полученного материала проводилась с использованием пакета программ MSOffice. Сравнительный анализ частоты распределения оцениваемых показателей проводился с помощью пакетов статистических программ Statistica 10.0 и SPSS 16.0.

Статистическая обработка материала проходила при участии доцента кафедры общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н. Ольги Валентиновны Лемещенко.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА В РАЗВЕРНУТОЙ И ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1. Клинико-рентгенологическая характеристика больных анкилозирующим спондилитом в развернутой и поздней стадии заболевания (по материалам Хабаровского края)

В группу АС было включено 119 человек. Среди пациентов преобладали мужчины – 68,9%. Средний возраст больных АС составил $36,5 \pm 0,8$ года. Средний возраст начала заболевания в группе лиц АС был $21,5 \pm 0,5$ года. Длительность заболевания у пациентов составила $14,7 \pm 0,7$ года. Диагноз выставлен среди больных АС в среднем через $11,6 \pm 0,6$ года.

На момент осмотра ВБС имели 94 (78,9%) больных. У 54 (45,4%) наблюдаемых отмечался артрит периферических суставов, из них 37 (68,5%) – коленных, 19 (34,2%) – голеностопных, 4 (7,4%) – мелких суставов стоп, 2 (3,7%) – мелких суставов кистей. В большей части случаев отмечался олигоартрит – 29 человек (53,7%), в меньшем числе наблюдений выявлен полиартрит – 15 человек (27,8%) и моноартрит – 10 (18,5%). Дактилит с вовлечением пальцев стоп присутствовал у 4 (3,4%) человек. Коксит выявлен у 34 пациентов (28,6%).

При анализе структуры обращаемости отмечено, что большая часть пациентов первично за помощью обращались к неврологу, терапевту и ревматологу (рисунок 3.1.1).

Самыми распространенными первичными диагнозами были «остеохондроз позвоночника», «дорсопатия», «люмбалгия» 52,9% (63 чел.). При наличии периферического артрита чаще устанавливались диагнозы «реактивный артрит» – 19 чел. (15,9%), «ревматоидный артрит» – 15 чел. (12,6%) и у 7,6% (9 чел.) – «недифференцированный артрит». Только 9 пациентам (7,6%) с жалобами на боли в спине сразу был установлен диагноз АС. У 3 (2,5%) больных первичным диагнозом был ювенильный ревматоидный артрит, так как дебют заболевания у

этих пациентов пришлось на возраст до восемнадцати лет. В единичном случае было подозрение на «онкопатологию».

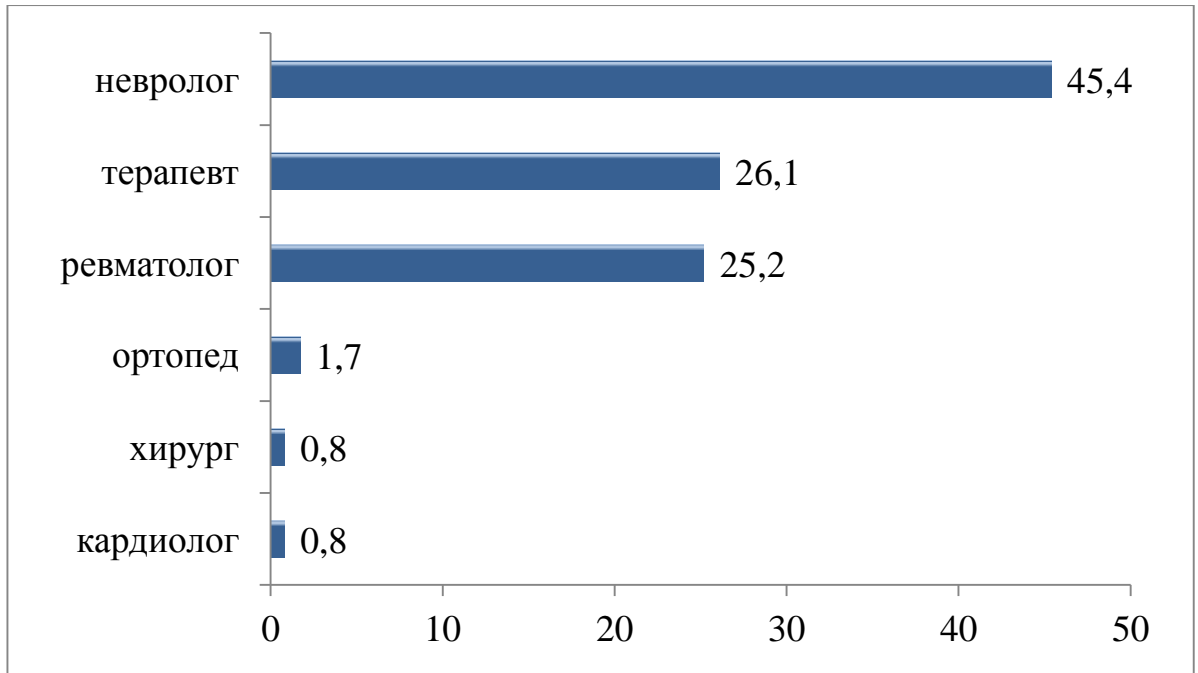


Рисунок 3.1.1 - Структура первичной обращаемости пациентов АС с развернутой и поздней стадиями (%)

Дебют заболевания чаще характеризовался появлением ВБС и области ягодич – 61,3% (73 чел.), из них в 85,0% (62 чел.) АС начинался с вовлечения поясничного отдела позвоночника. Боли в начале заболевания в грудном отделе позвоночника отмечались у 9,6% (7 чел.) пациентов и у 5,4% (4 чел.) – в шейном. Варианты дебюта заболевания представлены на рисунке 3.1.2.

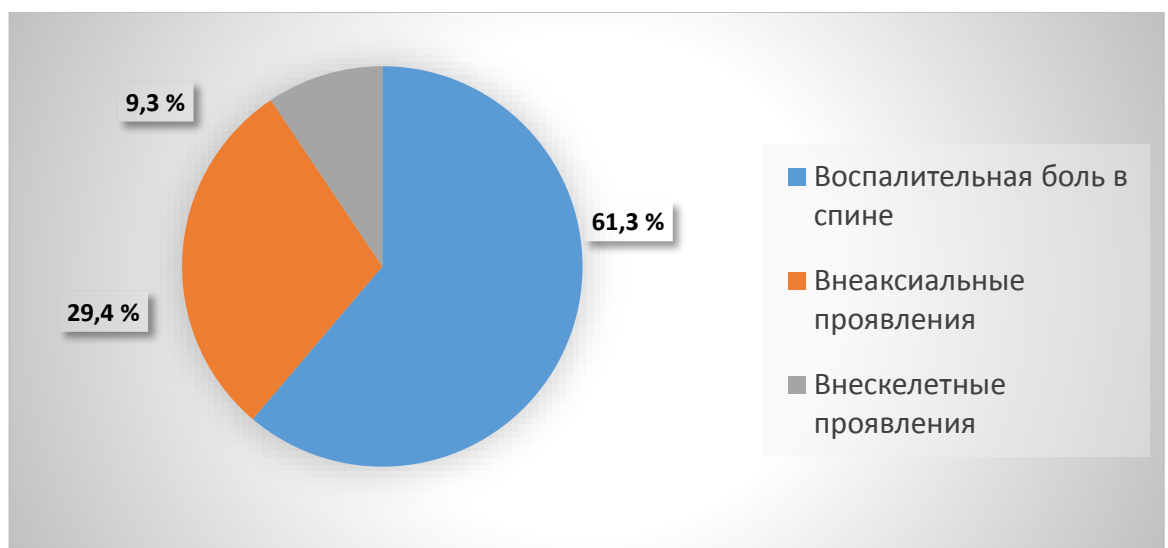


Рисунок 3.1.2 - Варианты дебюта АС с развернутой и поздней стадией

Вторыми по наличию клиническими признаками АС были боли в суставах (35 чел., 29,4%), из которых чаще отмечалось поражение тазобедренных суставов – 15 чел. (42,8%), с незначительной разницей, в дебюте присутствовал артрит коленных и голеностопных суставов (8 (22,9%) и 7 (20,0%)). В 8,6% (3 чел.) случаях дебют был с локтевых суставов и 5,7% (2 чел.) с мелких суставов стоп. Начало АС с внеаксиальных проявлений таких, как дактилит, диагностировался в 4,2% (5 чел.), увеит – в 3,4% (4 чел.), энтезиты – 1,7% случаев (2 чел.).

Активность в целом по группе, согласно индексу BASDAI была умеренной – $4,0 \pm 0,1$ (рисунок 3.1.3), по уровню боли по ВАШ $40,6 \pm 1,6$ мм.

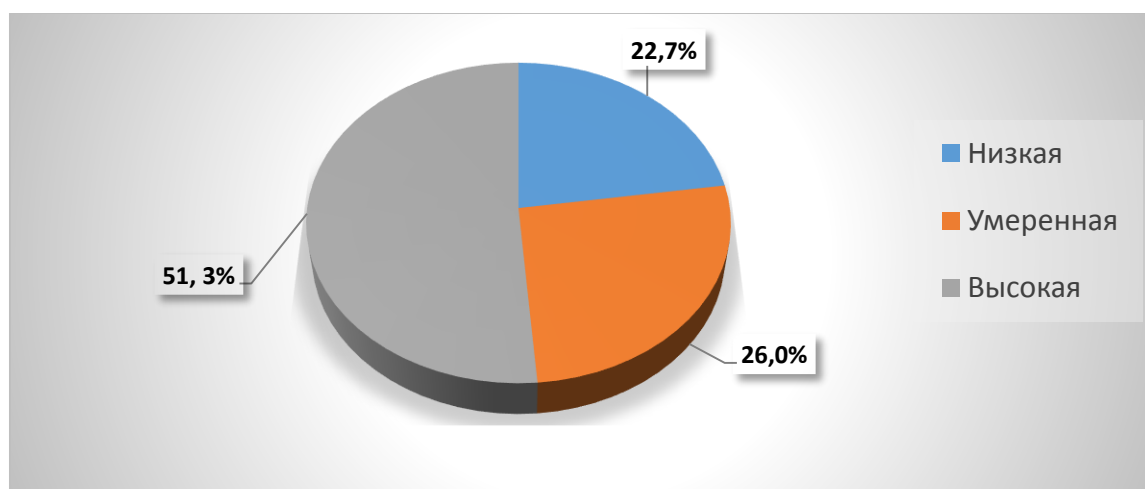


Рисунок 3.1.3 - Активность АС на развернутой и поздней стадии по степеням

Показатель BASFI в целом по группе оказался невысоким, что соответствовало умеренному ограничению функциональной активности (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Показатели индекса BASFI у пациентов АС (n=119)

Группа	Среднее Значение, $M \pm \sigma$	Незначительные Нарушения (до 4), n (%)	Значительное ограничение функциональной активности (более 4), n (%)
АС	$3,3 \pm 0,2$	81 (68,1)	38 (31,9)

Индекс BASMI составил $1,9 \pm 0,1$ баллов. Показатели индекса представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 - Показатели индекса BASMI у больных АС, М±σ

Показатель	Значение	Выраженность ограничения подвижности
Ротация в шейном отделе позвоночника ^о	66,3±1,9	1 (умеренная)
Расстояние козелок-стена, см	13,8±0,3	0 (легкая)
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	14,0±0,4	0 (легкая)
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера), см	3,3±0,1	1 (умеренная)
Расстояние между лодыжками, см	96,2±0,6	1 (умеренная)
Индекс BASMI	1,9±0,1	-
Экскурсия грудной клетки, см	3,8±0,1	-

Большинство больных (71,4%) имели повышенный уровень СОЭ, среднее значение показателя составило – 25,5±1,3 мм/час.

Поражение крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, без наличия периферического артрита диагностировалось чаще (53,8% случаев и 46,2% соответственно).

Выявляемость спондилоартритов у родственников первой линии родства среди пациентов отмечена у 26,0% (31 чел.).

Процент общей коморбидности составил 86,5 (103 чел.). Среди сопутствующих заболеваний доминировали болезни системы кровообращения, среди которых превалировала артериальная гипертония – 94 человека (91,2%). Патология желудочно-кишечного тракта заняла второе место, из них чаще всего встречался хронический гастрит (таблица 3.1.3).

На момент включения в исследование инвалидность имели 24 больных (20,1%) (рисунок 3.1.4).

Таблица 3.1.3 - Выявляемость сопутствующей патологии у больных АС (n=103), n (%)

Заболевание		N	%
Патология ЖКТ	Хронический гастрит	67	65,0
	Язвенная болезнь	5	4,8
	ХВГС	5	4,8
	Хронический панкреатит	1	0,9
	Полипоз желчного пузыря	1	0,9
	Болезнь Жильбера	1	0,9
БСК	Артериальная гипертензия	94	91,2
	Ишемическая болезнь сердца	4	3,8
Мочекаменная болезнь	-	1	0,9
Сахарный диабет 2 типа	-	2	1,9
Бронхиальная астма	-	2	1,9

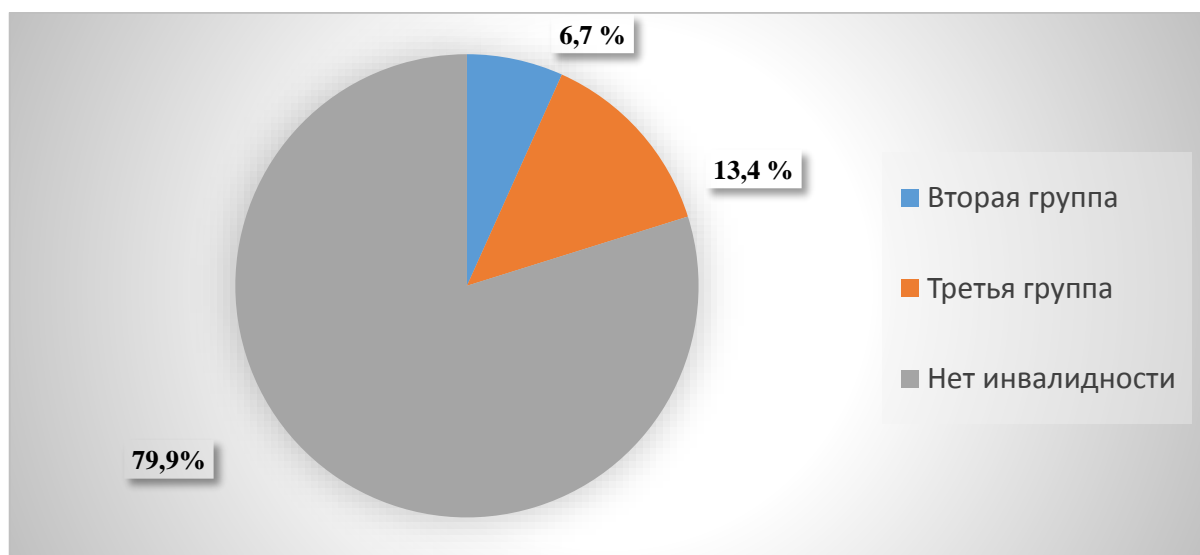


Рисунок 3.1.4 - Группы инвалидности у пациентов АС

Таким образом, учитывая, что среди когорты больных АС Хабаровского края в доминирующем числе случаев отмечалась типичная картина заболевания с классическим дебютом с воспалительной боли в спине в молодом возрасте и большая часть пациентов имели повышенный уровень СОЭ, диагностика заболевания в Хабаровском крае запаздывает на 11,6 лет. Среди пациентов АС с развернутой и поздней стадиями болезни отмечена высокая заболеваемость среди женщин, около половины пациентов имели периферический артрит и энтезиты, а вот такой значимый неблагоприятный признак, как коксит, был выявлен не более,

чем у одной трети пациентов. В целом по группе выявлена умеренная активность, невыраженные функциональные нарушения и небольшой процент инвалидов. В тоже время при среднем возрасте пациентов 36,5 лет у 86,5% пациентов имелись сопутствующие заболевания, среди которых доминировала артериальная гипертония.

3.2 . Характеристика пациентов АС с внеаксиальными и внескелетными проявлениями в развернутой и поздней стадии болезни

Диагноз установлен у больных с аксиальным поражением несколько позже в сравнении с пациентами у кого имелся периферический артрит. Уровень СОЭ был незначительно выше (на 2,2 мм/час) у лиц с периферическим артритом (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1 - Характеристика пациентов с наличием периферического артрита и без, $M \pm \sigma$

Показатели (n=119)	Без периферического артрита (n=64)	С периферическим артритом (n=55)	P
Время до постановки диагноза, годы	12,7±1,0	10,3±0,6	P>0,05
Уровень СОЭ, мм/час	24,5±1,4	26,7±2,0	p>0,05

Примечание - P - критерий достоверности Стьюдента.

Показатель BASDAI у больных с периферическим артритом был 4,6±0,2, что соответствует высокой активности и достоверно превышает аналогичный показатель в группе лиц с изолированным поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника (3,4±0,3) ($p < 0,05$) (рисунок 3.2.1), что также прослеживалось и в уровне боли по ВАШ, при наличии периферического артрита – 43,6±2,6 мм, в сравнении без периферического артрита 34,8±1,9 мм ($p > 0,05$).

При оценке величины BASFI у пациентов с и без поражения периферических суставов отмечено, что у пациентов с наличием артрита ограничение функциональной активности было более выражено, чем при поражении только

крестцово-подвздошных суставов и позвоночника ($3,7\pm 0,3$ против $2,8\pm 0,2$ соответственно, $p>0,05$) (рисунок 3.2.1).

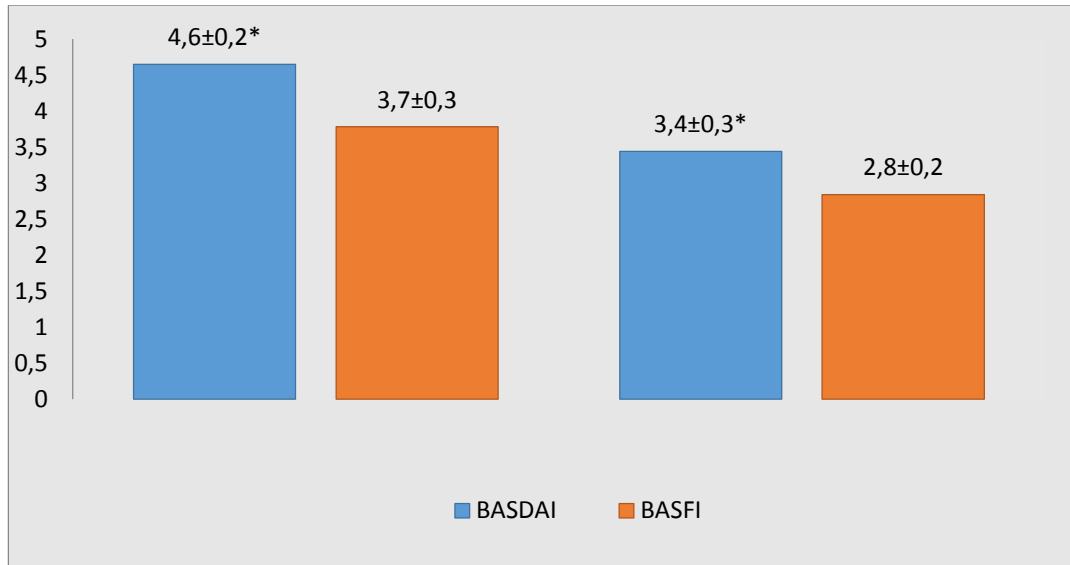


Рисунок 3.2.1 - Показатели BASDAI, BASFI у пациентов АС с наличием периферического артрита (слева) и без (справа) (*- различия между группами достоверны с $p<0,05$)

Общее значение индекса BASMI преобладало у пациентов с аксиальным поражением ($1,7\pm 0,3$ и $1,5\pm 0,1$ соответственно, $p>0,05$).

В целом по группе среди больных АС энтезиты отмечались у 65 (54,6%) пациентов. Среднее значение валидированного индекса энтезитов MASES составило $2,2\pm 0,1$ областей. У пациентов с наличием периферического артрита энтезитов было достоверно больше ($2,3\pm 0,2$ и $1,9\pm 0,1$ соответственно, $p<0,05$).

Из внескелетных проявлений чаще всего выявлялся увеит. Хотя бы один раз за период болезни увеит перенесли 27 (22,7%) больных, из них рецидивирование увеита отмечалось у 29,6% (8 чел.) пациентов, с частотой два и более раз в год у 75,0%. Поражение глаз чаще отмечалось у пациентов с аксиальным поражением ($p<0,05$) (таблица 3.2.2). У больных, перенесших увеит, положительный HLA-B₂₇ антиген выявлялся несколько чаще.

Уровень СОЭ был выше у пациентов с увеитом, что составило $25,1\pm 3,8$ мм/час, 95% ДИ 17,6-32,7, в сравнении с больными без увеита $21,3\pm 1,8$ мм/час, 95% ДИ 17,7-24,8, ($p>0,05$).

Аортит диагностирован у 2 (1,7%) больных, одного мужчины и одной женщины с длительностью болезни более 5 и 10 лет. Данным пациентам был проведен полный перечень обследования для исключения других причин поражения аортального клапана.

Таблица 3.2.2 - Клиническая характеристика пациентов АС на развернутой и поздней стадии с увеитом, n (%)

Признак	N=27	%
Аксиальное поражение	16	59,3
С периферическим артритом	11	40,7
HLA-B ₂₇ (+)	15	55,6
HLA-B ₂₇ (-)	12	44,4

Такие внепозвоночные проявления, как IgA-нефропатия, нарушение проводящей системы не были выявлены ни у одного пациента.

3.3. Особенности течения анкилозирующего спондилита у мужчин и женщин в развернутой и поздней стадии заболевания

Так как в одной трети случаев болели женщины, мы провели сравнения их с мужчинами. При анализе различий у мужчин и женщин было выявлено, что средний возраст не различался (таблица 3.3.1). Средний возраст начала заболевания среди мужчин был больше в сравнении с женским полом. Длительность заболевания и постановка диагноза достоверно не различались.

Таблица 3.3.1 - Характеристика мужчин и женщин АС (n=119), M±σ

Признак	Мужчины (n=82)	Женщины (n=37)	p
Средний возраст, годы	36,6±1,0	36,2±1,2	p>0,05
Средний возраст начала заболевания, годы	25,2±1,2	21,6±1,0	p>0,05
Длительность заболевания, годы	14,6±0,9	15,1±1,1	p>0,05
Срок постановки диагноза, годы	11,5±0,8	12,0±1,2	p>0,05

Примечание - P - критерий достоверности Стьюдента (при мужчинах и женщинах АС)

У мужчин достоверно чаще выявлялось поражением только крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, без периферического артрита (таблица 3.3.2). Среди женщин, напротив, несколько чаще отмечалось поражение периферических суставов.

Таблица 3.3.2 - Варианты течения АС у мужчин и женщин, n (%)

Показатели (n=119)	Показатель				Всего	
	Мужчины (n=82)		Женщины (n=37)			
	N	%	N	%	N	%
Аксиальное поражение	48	58,5	16	43,2 $P_1 > 0,05$	64	53,8
С периферическим артритом	34	41,5 $p < 0,01$	21	56,8 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	55	46,2 $P_1 > 0,05$
Всего	82	69,3	37	30,7	119	100,0

Примечание - P – сравнение вариантов течения, p_1 – сравнение гендерных групп

HLA-B₂₇ выявлен у 71 мужчины (86,6%) и 31 женщины (83,8%). Уровень СОЭ среди обоих полов статистически не отличался, но был несколько выше у мужчин – $26,2 \pm 1,7$ мм/час, чем у женщин – $23,9 \pm 1,4$ мм/час ($p > 0,05$). Отягощенная наследственность по первой линии родства отмечена у 20,7% (17 чел.) мужчин и 37,8% (14 чел.) женщин ($p < 0,05$).

Как видно из данных таблицы 3.3.3, у женщин значительно чаще выявлялась высокая активность (64,9%) и преобладало среднее значение индекса активности BASDAI. Средний уровень боли по ВАШ был незначительно выше у женщин ($48,1 \pm 3,5$ мм), чем у мужчин ($37,3 \pm 1,8$ мм) ($p > 0,05$).

При оценке функциональной активности по индексу BASFI в обеих группах преобладало незначительное ограничение функциональной активности (таблица 3.3.4). Достоверной разности среди показателей мужской и женской групп не выявлено. Среднее значение индекса BASFI у женщин составило $3,6 \pm 0,4$, у мужчин – $3,2 \pm 0,2$ ($p > 0,05$).

Таблица 3.3.3 - Степени активности BASDAI у мужчин и женщин, n (%), (M±σ)

Показатели (n=119)	Показатель (M±σ)				Всего	
	Мужчины (n=82)		Женщины (n=37)			
	N	%	N	%	N	%
Низкая (0-2,0)	24	29,3	3	8,1 P ₂ <0,001	27	22,6
Умеренная (2,1-4,0)	21	25,6 p>0,05	10	27,0 p<0,01 p ₂ >0,05	31	26,1 p>0,05
Высокая (4,1 и более)	37	45,1 p<0,05 p ₁ <0,05	24	64,9 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	61	51,3 p<0,001 p ₁ <0,001
BASDAI, M±σ	3,6±0,2		4,8±0,3		4,0±0,1 p ₂ <0,01	

Примечание P – сравнение степеней активности с низкой, p₁ – сравнение степеней активности со средней, p₂ – сравнение гендерных групп

У женщин достоверно чаще выявлялись энтезиты, индекс MASES у них составил 3,0±0,4, у мужчин 1,9±0,2 (p<0,05).

Увеит перенесли 32,4% (12 чел.) женщин и 17,0% (14 чел.) мужчин (p>0,05).

Таблица 3.3.4 - Значения индекса BASFI среди обоих полов в группе пациентов AC развернутой и поздней стадии, n (%)

Показатели (n=119)	Показатель				Всего	
	Мужчины (n=82)		Женщины (n=37)			
	N	%	N	%	N	%
Индекс BASFI ≥4,1	23	28,1	15	40,5 P ₁ >0,05	38	31,9
Индекс BASFI ≤4,0	59	71,9 p<0,001	22	59,5 p<0,05 p ₁ >0,05	81	68,1 p<0,001

Примечание - P – сравнение индексов, p₁ – сравнение гендерных групп

При измерении индекса BASMI (таблица 3.3.5) у женщин достоверно лучше были такие показатели, как козелок-стена и сгибание в пояснице. Средний показатель индекса BASMI у женщин был несущественно ниже (p>0,05). По объему движений в грудном отделе половых различий выявлено не было.

Таблица 3.3.5 - Значение индекса метрологического индекса BASMI и экскурсии грудной клетки у мужчин и женщин, $M \pm \sigma$

Показатель (n=119)	Мужчины (n=82)	Женщины (n=37)	p
Ротация в шейном отделе позвоночника °	63,7±2,2	72,2±3,5	>0,05
Расстояние козелок-стена, см	14,7±0,3	11,9±0,7	<0,001
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	13,8±0,6	14,6±0,7	>0,05
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера), см	3,1±0,1	3,8±0,2	<0,001
Расстояние между лодыжками, см	91,7±0,5	94,4±1,5	>0,05
Индекс BASMI	2,2±0,2	1,6±0,3	>0,05
Экскурсия грудной клетки, см	3,8±0,1	3,8±0,2	>0,05

Примечание - P - критерий достоверности Стьюдента (при мужчин и женщин AC)

Таким образом, анализ мужчин и женщин AC на развернутой и поздней стадии заболевания показал, что у женщин была более яркая клиническая картина с наличием артрита, энтезитов, увеитов и высокой активности при лучшем функциональном статусе, чем у мужчин.

3.4. Динамика степени активности под влиянием противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом в развернутой и поздней стадии заболевания

В течение года пациенты принимали НПВП в полной суточной дозе. Выбор препарата осуществлялся с учетом индивидуальной чувствительности и переносимости, а также наличия сопутствующей патологии.

Наиболее часто используемыми препаратами были индометацин и мелоксикам (рисунок 3.4.1). Селективные НПВП принимали – 51,3% (61 чел.), неселективные – 48,7% (58 чел.).

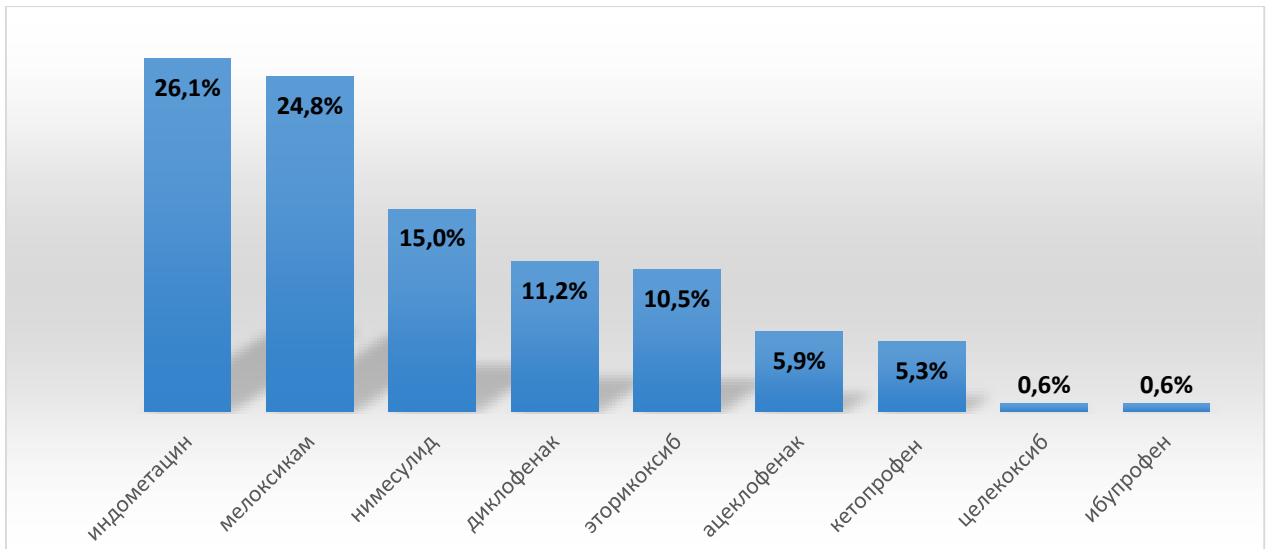


Рисунок 3.4.1 - НПВП, применяемые пациентами АС в развернутой и поздней стадии заболевания

Пациентам с периферическим артритом дополнительно назначались базисные противовоспалительные препараты. Препаратом первой линии был сульфасалазин. Алгоритм наблюдения и лечения представлен на рисунке 3.4.2.

В начале лечения сульфасалазин был применен 54 пациентам (45,4%), у 17 человек через 3 месяца в связи с сохранением артрита был назначен метотрексат 10-15 мг/неделю, двое из которых были переведены на лефлуноמיד 20 мг/сутки по причине непереносимости метотрексата.

Показатель BASDAI у больных АС через 3, 6, 9, 12 месяцев составил $2,9 \pm 0,1$; $2,2 \pm 0,1$; $2,3 \pm 0,1$ и $2,4 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,05$) (рисунок 3.4.3).

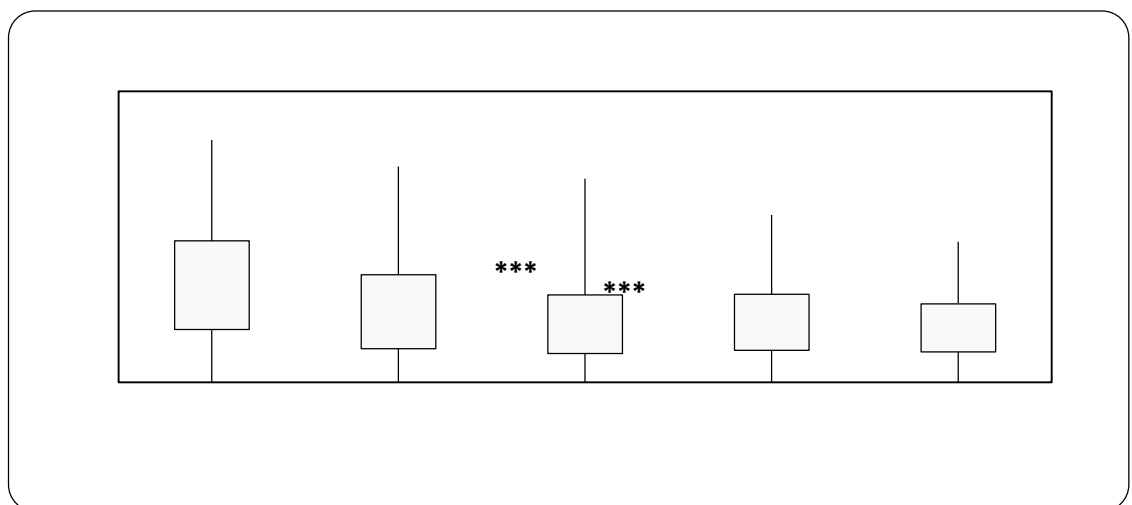


Рисунок 3.4.3 - Изменение показателя BASDAI в течение года у пациентов АС (***)- различия между группами достоверны с $p < 0,001$

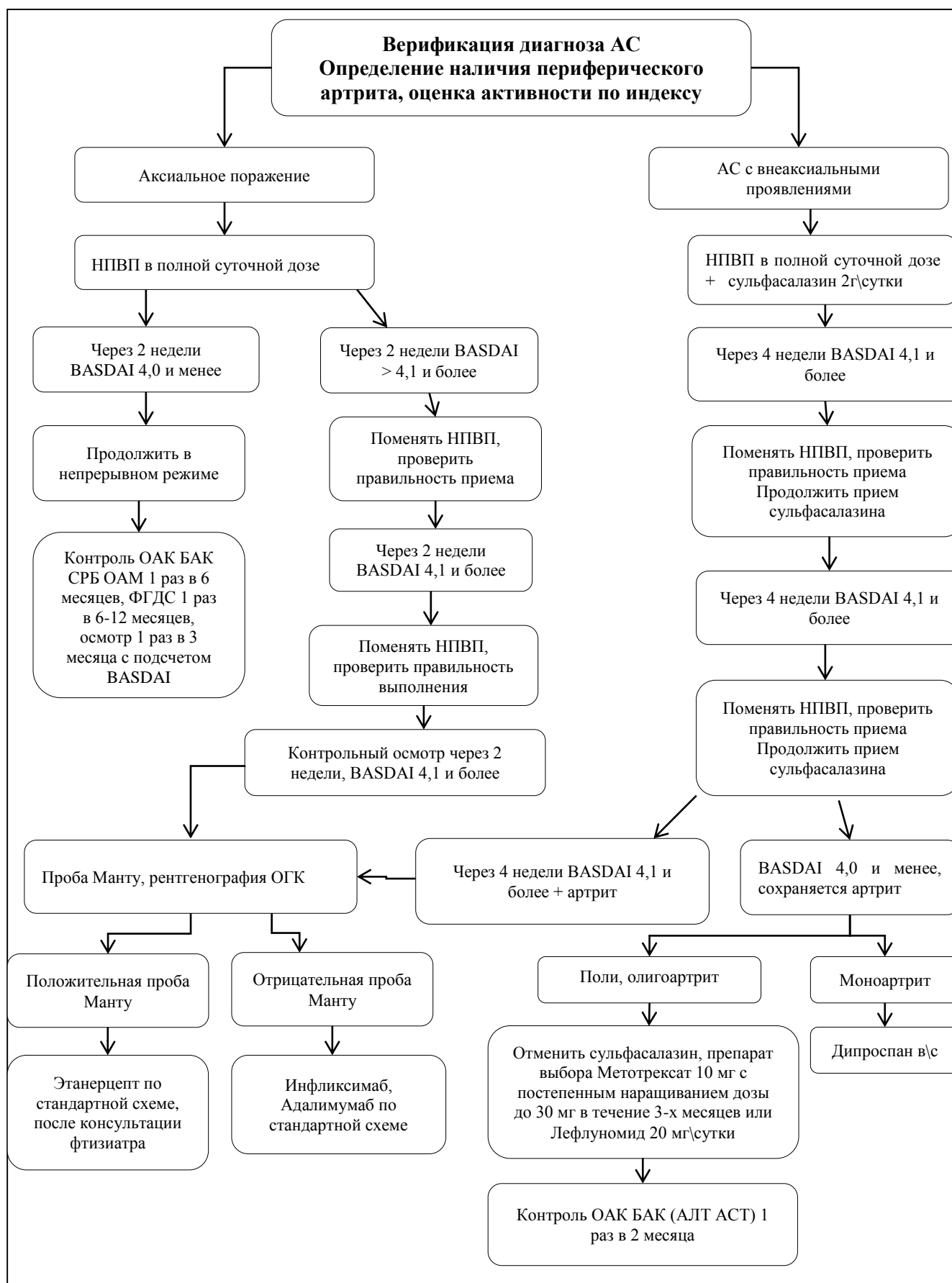


Рисунок 3.4.2 - Алгоритм лечения, наблюдения больных АС (Ш.Ф. Эрдес, модификация автора 2013 г.) (Приложение В)

Индекс BASFI в течение года характеризовался положительной динамикой у пациентов АС. Через 3, 6, 9, 12 месяцев индекс BASFI составил $2,3 \pm 0,2$; $1,7 \pm 0,1$; $1,9 \pm 0,1$ и $1,7 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). Среднее значение темпа убыли индекса у пациентов АС составило 1,7% (рисунок 3.4.4).

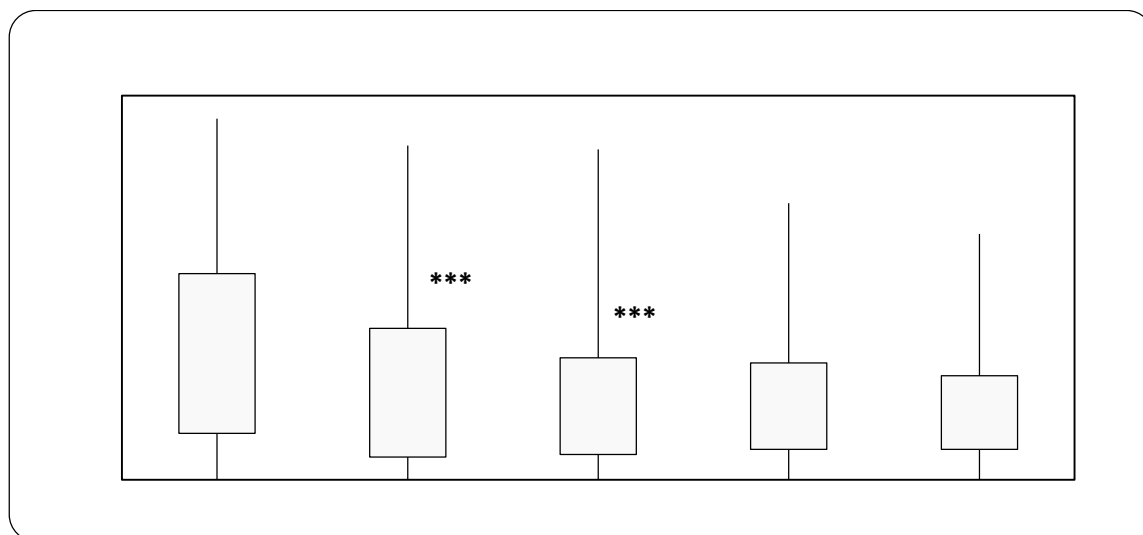


Рисунок 3.4.4 - Динамика показателя BASFI в течение года у пациентов АС
(***- различия между группами достоверны с $p < 0,001$)

По индексу BASMI среди пациентов АС отмечена незначительная динамика (через 12 мес. – $1,8 \pm 0,1$; $p > 0,05$).

Уровень СОЭ у лиц АС в течение года был повышен, причем, по отношению к началу года он даже вырос на 38,3% ($35,2 \pm 3,4$ мм/час).

В течение года 16 (13,4%) пациентам АС в связи с сохраняющейся высокой активностью на фоне приема НПВП были назначены ГИБП. Среди них инфликсимаб был назначен 11 больным, адалимумаб – 4, этанерцепт – 1.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ НЕРЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИМ АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

4.1. Диагностика нерентгенологического аксиального спондилоартрита по критериям ASAS для аксиального спондилоартрита 2009 г.

С 2010 по 2014 годы на базе ревматологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева» было отобрано 34 пациента, с клиническими признаками Нр-аксСпА в виде наличия воспалительной боли в спине и внеаксиальных проявлений (средний возраст $27,0 \pm 1,2$ лет).

По половому признаку преобладали мужчины 24 (70,6%), длительность заболевания не превышала 5 лет. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 - Клиническая характеристика больных Нр-аксСпА (n=34)

Признак	Показатель
Мужчины, n (%)	24 (70,6)
Женщины, n (%)	10 (29,4)
Средний возраст, годы, М±σ	$27,0 \pm 1,2$
Возраст появления первых признаков заболевания, годы, М±σ	$21,7 \pm 1,2$
Длительность заболевания, годы, М±σ	$4,1 \pm 0,5$
Срок постановки диагноза, годы, М±σ	$3,3 \pm 0,4$

При поступлении у пациентов этой группы имелись клинические признаки АС. При проведении рентгенографии костей таза у 28 (82,4%) человек изменений выявлено не было, у 6 (17,6%) уже была отмечена нечеткость контуров в крестцово-подвздошных суставах, что было расценено как сомнительный результат. Для выявления воспалительных изменений всем пациентам было проведено МРТ крестцово-подвздошных суставов в режиме T1, T2, STIR (рисунок 4.1.1). По МРТ отек костного мозга в нескольких срезах крестцово-подвздошных суставов был диагностирован в 100% случаев, что подтверждало наличие сакроилиита. У 3-х

(8,8%) пациентов был выявлен капсулит, у 5 (14,7%) - синовит крестцово-подвздошных суставов, энтезиты не были выявлены ни у одного пациента.

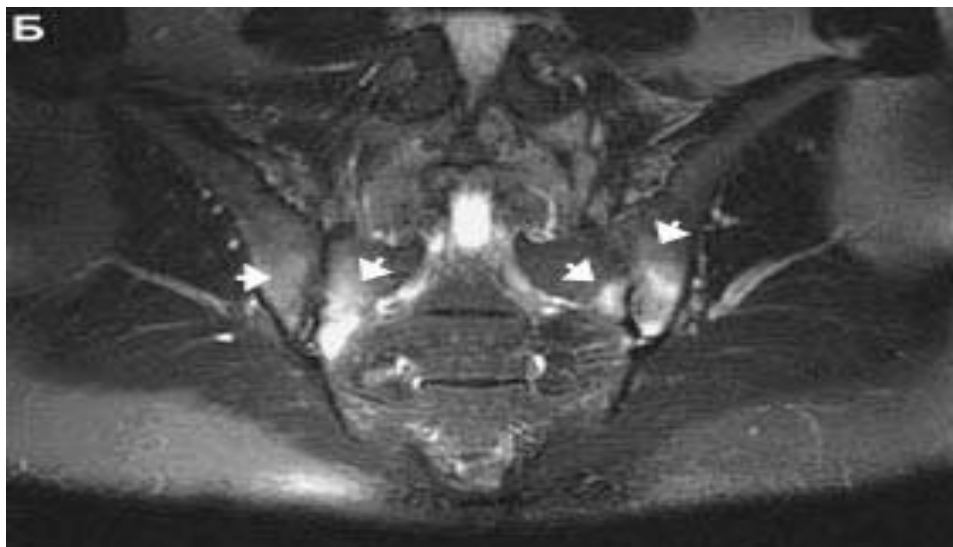


Рисунок 4.1.1 - Больной Нр-аксСпА, 25 лет, длительность заболевания три года. МРТ крестцово-подвздошных суставов, режим T2 Fat Sat, двусторонний активный сакроилиит (собственное наблюдение)

Устанавливался диагноз по критериям ASAS для аксиального спондилоартрита (длительностью болей в спине ≥ 3 мес. у пациентов в возрасте ≤ 45 лет) 2009 г. Применялся первый вариант критериев, представленный набором признаков спондилоартрита, таких как воспалительная боль в спине, артрит, энтезит, увеит, дактилит; из лабораторных показателей – HLA-B₂₇ антиген, повышение уровня СРБ, хороший эффект НПВП, наличие спондилоартрита у членов семьи, при обязательном выявлении сакроилиита в крестцово-подвздошных суставах по данным МРТ (рисунок 4.1.2). Хорошим ответом на НПВП считалось отчетливое уменьшение болей от приема данной группы препаратов в течение 48 часов или их рецидив в течение 48 часов после их отмены. Оценка энтезитов проводилась не только в месте прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточным костям, а по всем 13 областям, входящим в валидированный индекс энтезисов MASES [90].

Соответствие по выявляемости признаков спондилоартрита согласно критериям ASAS для аксиального спондилоартрита (длительностью болей в спине ≥ 3 мес. у пациентов в возрасте ≤ 45 лет) представлено на рисунке 4.1.2.

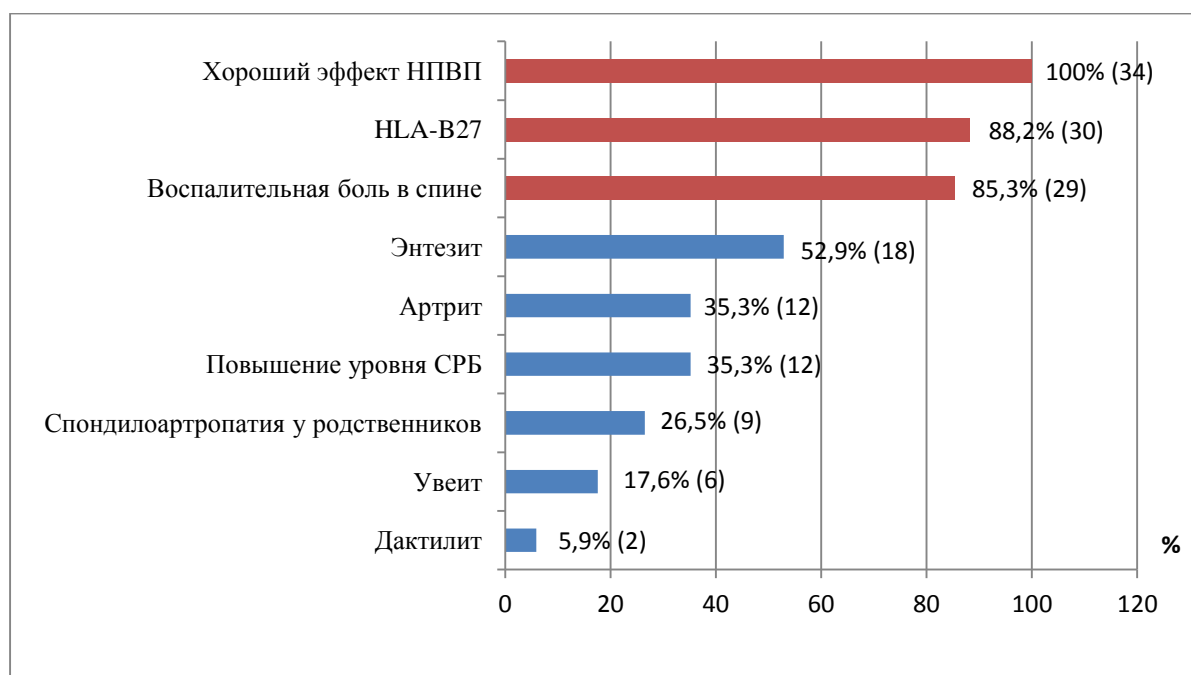


Рисунок 4.1.2 – Соответствие признаков спондилоартрита критериям ASAS 2009 г. для аксиального спондилоартрита пациентов Нр-аксСпА, % (n)

Самым частым клиническим признаком была воспалительная боль в спине – 29 человек (85,3%).

При определении энтезитов по индексу MASES была выявлен большой процент наличия энтезитов у больных Нр-аксСпА – 18 (52,9%), в тоже время энтезит в области пяточных костей был выявлен только у 11,8 % (4 чел.).

У большинства пациентов выявлен положительный HLA-B₂₇ антиген (88,2%). Все пациенты отметили уменьшение болей после приема НПВП, что составило 100,0% (34 человека). В среднем у одного пациента имелось по пять признаков.

Наименее значимыми явились такие критерии, как дактилит (2 чел.), увеит (6 чел.), артрит (12 чел.), спондилоартропатия у родственников первой линии родства (9 чел.) и повышение уровня СРБ (12 чел.), выявляемость которых не превышала 50,0%.

4.2. Общая характеристика пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом

При анализе по структуре обращаемости было отмечено, что большинство пациентов обратились к терапевту, неврологу и ревматологу (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Структура первичной обращаемости пациентов Нр-аксСпА (n=34), n (%)

Специалист	N	%
Терапевт	10	29,4
Невролог	9	26,5
Ревматолог	7	20,6
Хирург	4	11,8
Нейрохирург	2	5,8
Офтальмолог	2	5,8
Всего	34	100

По структуре первичного диагноза показатели данной группы не отличались от основной когорты. Ведущей нозологией также был «остеохондроз позвоночника» - 22 чел. (64,7%), на втором месте - «реактивный артрит» - 5 чел. (14,7%), на третьем - «коксартроз» - 4 (11,8%), в одном случае (2,9%) выставлен диагноз «перелом позвоночника». Нр-аксСпА при первом визите был выставлен у 6,0% (2 чел.), оба пациента первично обратились на прием к ревматологу.

Большинство пациентов отметили начало заболевания с болей в спине – 23 чел. (67,6%), вторым по частоте проявлением болезни был коксит (рисунок 4.2.1).

Доминирующее число пациентов отметили первичную локализацию болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и области ягодиц 18 (78,3%), боли в грудном отделе позвоночника присутствовали в дебюте у 4 чел. (17,4%), в шейном – у одного (4,3%).

Уровень СОЭ у пациентов группы Нр-аксСпА составил $21,8 \pm 2,1$ мм/час.

Среди больных Нр-аксСпА чаще выявлялось аксиальное поражение – 64,7% (22 чел.), периферический артрит диагностирован у 35,3% (12 чел.).

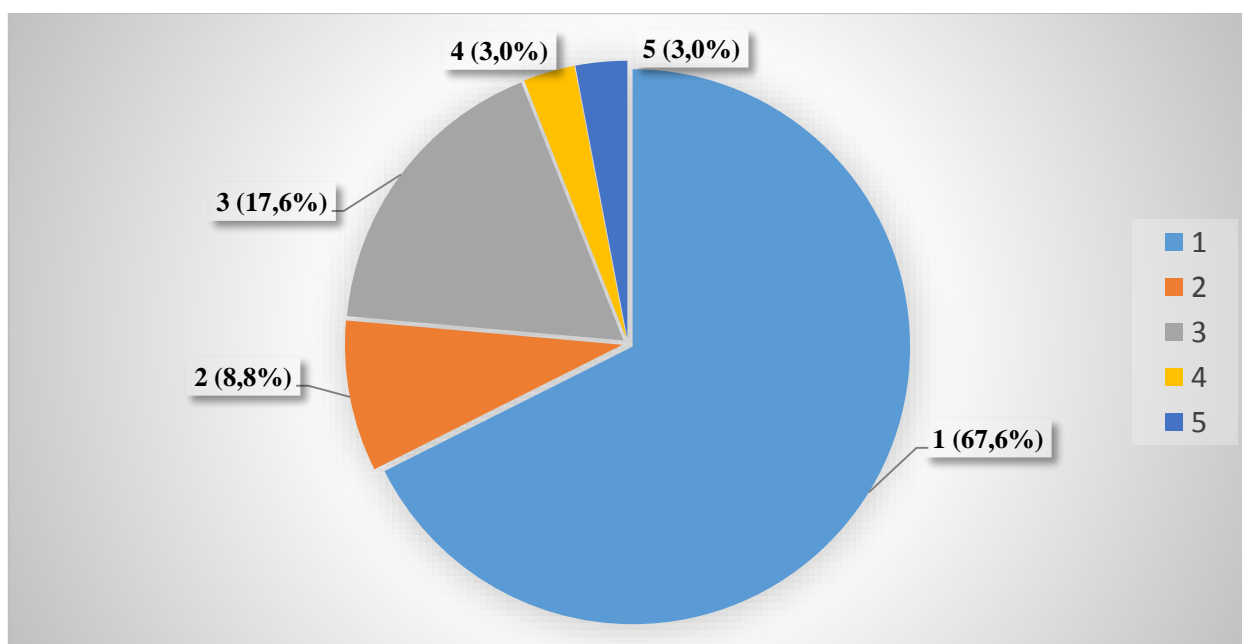


Рисунок 4.2.1 - Варианты дебюта у пациентов Hr-аксСпА:

1 – воспалительная боль в спине; 2 – артрит коленных суставов; 3 – коксит;
4 – увеит; 5 - дактилит

Таблица 4.2.2 - Показатели индекса BASDAI пациентов Hr-аксСпА

Группа (n=34)	Среднее значение, $M \pm \sigma$	Низкая активность (0 - 2,0), n (%)	Умеренная активность (2,1 - 4,0), n (%)	Высокая активность (4,1 и более), n (%)
Hr-аксСпА	3,4±0,2	7 (20,6)	13 (38,2)	14 (41,2)

Как представлено в таблице 4.2.2 у пациентов Hr-аксСпА чаще отмечалась умеренная активность. Среднее значение индекса BASDAI данной группы составило $3,4 \pm 0,2$, что соответствовало среднему уровню.

По индексу BASFI у всех пациентов Hr-аксСпА выявлены незначительные нарушения функциональной активности (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3 – Показатели индекса BASFI пациентов Hr-аксСпА (n=34)

Группа	Среднее значение, $M \pm \sigma$	Незначительные нарушения (до 4), n (%)	Значительное ограничение функциональной активности (более 4), n (%)
Hr-аксСпА	1,6±0,2	34 (100,0)	-

Индекс BASMI в среднем составил $0,5 \pm 0,1$ баллов (таблица 4.2.4). Наличие энтезитов отмечалось у половины пациентов – 53,0% (18 чел.). Индекс MASES в среднем у пациентов Нр-аксСпА был $1,8 \pm 0,2$. Боль по ВАШ в целом по группе составила $31,6 \pm 2,4$ мм.

Таблица 4.2.4 - Данные показателя BASMI и экскурсии грудной клетки пациентов Нр-аксСпА, $M \pm \sigma$

Показатель	Значение	Выраженность ограничения подвижности
Ротация в шейном отделе позвоночника, °	$81,9 \pm 1,8$	0 (легкая)
Расстояние козелок-стена, см	$11,7 \pm 0,2$	0 (легкая)
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	$19,9 \pm 0,5$	0 (легкая)
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера), см	$4,2 \pm 0,2$	0 (легкая)
Расстояние между лодыжками, см	$99,8 \pm 0,1$	0 (легкая)
Индекс BASMI	$0,5 \pm 0,1$	-
Экскурсия грудной клетки, см	$4,8 \pm 0,1$	-

За период болезни увеит однократно перенесли 6 (17,6%) пациентов. Только у одного пациента данной группы был рецидив увеита. Отягощенная наследственность отмечена у 26,5% больных (9 чел.).

У одного мужчины был диагностирован вальвулит в начале заболевания, признаки которого проявились через некоторое время после появления болей в грудном и поясничном отделах позвоночника и развитием лихорадки до $38,0^{\circ}\text{C}$. Данному пациенту был проведен полный перечень обследования, для исключения других причин развития вальвулита.

Наличие сопутствующих заболеваний при опросе подтвердили 15 человек (44,1%). Наиболее часто отмечены патология желудочно-кишечного тракта, из них на первом месте хронический гастрит (9 чел., 60,0%), язвенная болезнь, мочекаменная болезнь и пролапс митрального клапана присутствовали в равных пропорциях.

Инвалидность не имел ни один пациент из группы Нр-аксСпА.

Таким образом, по вариантам дебюта, клинической картине и степени активности пациенты Нр-аксСпА были значимо схожи с больными АС, что может говорить о том, чтобы с большей долей вероятности рассматривать данных пациентов как раннюю стадию АС, в лечении которых требуется непрерывный прием НПВП с целью подавления не только активности заболевания, но и рентгенологического прогрессирования. Более высокие показатели активности и выраженные функциональные нарушения у больных АС связаны с большей длительностью заболевания.

Тест Левена на равенство дисперсий показал наличие однородности между группами сравнения, что, наряду с нормальным распределением значений выборки, является основной предпосылкой для возможности проведения анализа. Традиционная схема дисперсионного анализа (осуществляемого на основе общей линейной модели) показала значимое влияние стадии заболевания на уровень боли по ВАШ ($p < 0,01$) и длительность течения заболевания ($p < 0,01$), которая, в свою очередь, обусловила совокупное влияние с типом нозологии на возраст пациентов ($p < 0,05$), относительно низкое влияние на возраст начала заболевания ($p > 0,05$), незначимое влияние отягощенной наследственности ($p > 0,05$) и незначимое взаимодействие между всеми переменными ($p > 0,05$), кроме совокупного влияния времени диагностики заболевания, среднего возраста пациентов и уровня боли по ВАШ ($p < 0,01$).

4.3. Клиническая характеристика мужчин и женщин среди пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом

При анализе мужчин и женщин внутри группы Нр-аксСпА было выявлено, что средний возраст женщин был несколько больше, чем у мужчин. Среди женщин отмечалось более позднее начало заболевания, больше срок постановки диагноза и соответственно большая длительность заболевания (таблица 4.3.1). HLA-B₂₇ выявлен у 22 мужчин (91,7%) и 8 женщин (80,0%).

Таблица 4.3.1 - Демографическая характеристика мужчин и женщин Нр-аксСпА (M±σ)

Показатель (n=34)	Мужчины (n=24)	Женщины (n=10)	P
Средний возраст, годы	25,8±1,3	29,7±2,4	P>0,05
Начало заболевания, годы	20,3±1,4	25,2±2,1	P>0,05
Длительность заболевания, годы	3,9±0,7	4,4±1,0	P>0,05
Время постановки диагноза, годы	2,9±0,4	4,2±1,0	P>0,05

Примечание - P - критерий достоверности Стьюдента (при мужчин и женщин Нр-аксСпА).

Уровень СОЭ был несколько выше у мужчин 23,8±2,6 мм/час, по сравнению с женщинами 17,2±3,7 мм/час (p>0,05).

Поражением крестцово-подвздошных суставов и позвоночника без периферического артрита одинаково часто отмечалось как у мужчин (70,8%, 17 чел.), так и у женщин (70,0%, 7 чел.).

Среднее значение активности по BASDAI у мужчин составило несколько меньше, чем у женщин. Низкая активность заболевания у женщин не отмечалась, в то время как у мужчин значение BASDAI менее двух было зарегистрировано у 29,8% пациентов. По уровню средней активности были получены сопоставимые результаты. BASDAI>4,1 чаще выявлялся у женщин – 60,0%, чем у мужчин – 33,3%. (таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2 – Показатели индекса BASDAI у мужчин и женщин Нр-аксСпА (n=34)

Значение BASDAI	N %	Мужчины (n=24)	Женщины (n=10)	p
BASDAI <2,0	N	7	0	P<0,05
	%	29,8	0	
BASDAI 2,1-4,0	N	9	4	p>0,05
	%	37,5	40,0	
BASDAI 4,1 и >	N	8	6	p>0,05
	%	33,3	60,0	
Среднее значение BASDAI, M±σ	-	3,2±0,3	4,1±0,4	p>0,05

Примечание - P - критерий достоверности Стьюдента (при мужчин и женщин Нр-аксСпА)

Индекс BASFI у мужчин был несущественно меньше $1,4 \pm 0,2$, в сравнении с женщинами – $2,0 \pm 0,4$ ($p > 0,05$).

При оценке функционального статуса, такие показатели, как ротация в шейном отделе позвоночника, сгибание в пояснице и расстояние между лодыжками и значение козелок-стена у женщин были лучше в сравнении с мужчинами, где превышал показатель бокового сгибания в пояснице (таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3 - Значения метрологического индекса BASMI у мужчин и женщин в группе Нр-аксСпА ($n=34$), $M \pm \sigma$

Показатель	Мужчины ($n=24$)	Женщины ($n=10$)	p
Ротация в шейном отделе позвоночника °	$80,4 \pm 2,1$	$85,5 \pm 2,7$	$p > 0,05$
Расстояние козелок-стена, см	$11,9 \pm 0,3$	$11,1 \pm 0,5$	$p > 0,05$
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	$20,4 \pm 0,7$	$18,8 \pm 0,7$	$p > 0,05$
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера), см	$4,1 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,6$	$p > 0,05$
Расстояние между лодыжками, см	$99,7 \pm 0,1$	$> 100,0$	$p > 0,05$
Индекс BASMI	$0,5 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$	$p > 0,05$
Экскурсия грудной клетки, см	$4,9 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,3$	$p > 0,05$

Примечание - P - критерий достоверности Стьюдента (при мужчин и женщин Нр-аксСпА)

Среди женщин значительно чаще отмечались энтезиты, средний индекс MASES составил $3,8 \pm 0,6$, у мужчин $1,0 \pm 0,2$ ($p < 0,01$). Уровень боли по ВАШ был несколько выше у мужчин $32,7 \pm 3,5$ см, в сравнении с женщинами $29,0 \pm 2,3$ см ($p > 0,05$). Увеит был диагностирован только у 8,3% мужчин.

Таким образом, у женщин на нерентгенологической стадии заболевания выявлялось более позднее начало заболевания, возраст дебюта, большая длительность постановки диагноза, более высокая активность и большее количество энтезитов при лучшем функциональном статусе, чем у мужчин. Однако у женщин не было случаев увеита на нерентгенологической стадии.

4.4. Особенности и алгоритм оценки влияния противовоспалительной терапии на активность, функциональный статус и исходы заболевания у больных анкилозирующим спондилитом на стадии нерентгенологического аксиального спондилоартрита

В течение года пациента принимали НПВП в непрерывном режиме (рисунок 3.4.2). 14 (41,2%) пациентов получали эторикокиб, 8 (23,5%) – диклофенак, 7 (20,6%) – нимесулид, 5 (14,7%) – мелоксикам.

Показатель индекса активности BASDAI у пациентов Нр-аксСпА в течение года через 3, 6, 9, 12 месяцев составил $1,3 \pm 0,1$; $0,3 \pm 0,07$; $0,2 \pm 0,05$ и $0,1 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). В сравнении с пациентами АС на развернутой и поздней стадиях болезни, где индекс BASDAI сохранялся на уровне умеренной активности, у всех больных Нр-аксСпА была достигнута низкая активность заболевания (рисунок 4.4.1).

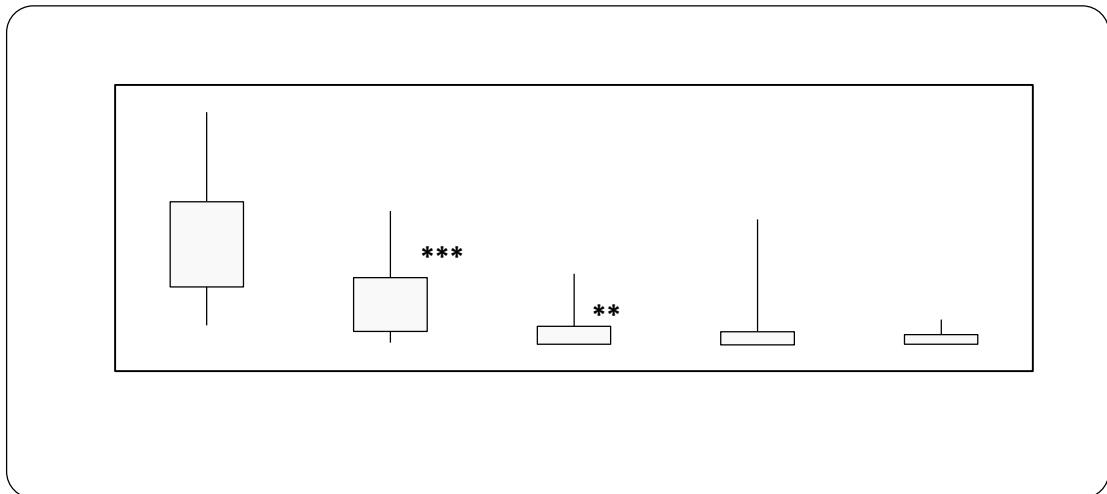


Рисунок 4.4.1 - Изменение показателя BASDAI в течение года у пациентов Нр-аксСпА (*оценка достоверности разности показателей в двух группах: $**p < 0,01$; $***p < 0,001$)

Индекс BASFI в течение года среди пациентов Нр-аксСпА характеризовался положительной динамикой, который через 3, 6, 9, 12 месяцев составил $0,5 \pm 0,08$; $0,2 \pm 0,06$; $0,3 \pm 0,07$ и $0,1 \pm 0,07$ ($p < 0,05$).

Среднее значение темпа убыли индекса у пациентов Нр-аксСпА было 42,5%. Среди больных этой группы к концу года практически не было выявлено функциональных нарушений (рисунок 4.4.2).

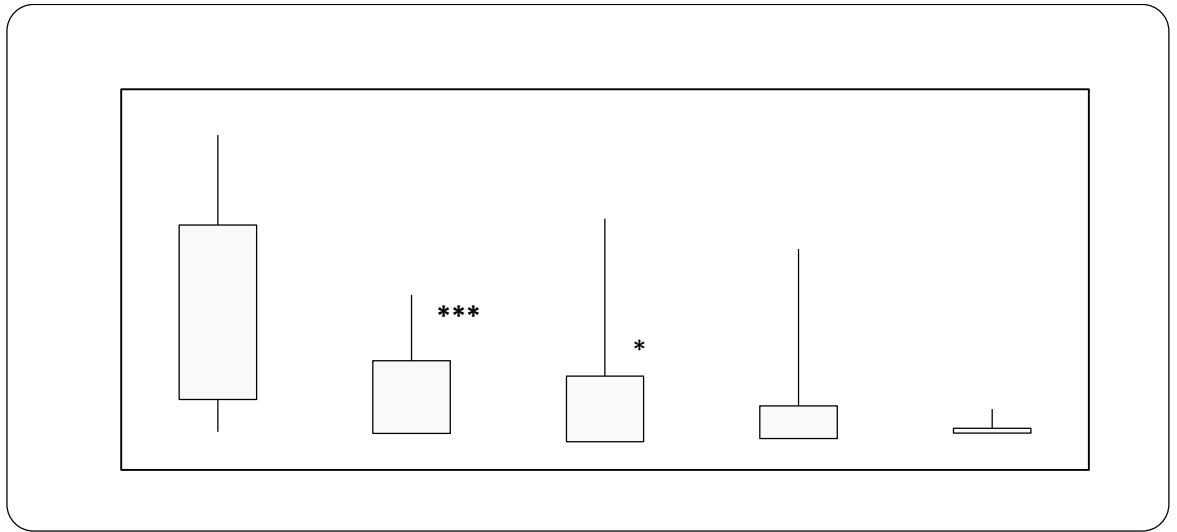


Рисунок 4.4.2 - Изменение показателя BASFI в течение года у пациентов Нр-аксСпА (*оценка достоверности разности показателей в двух группах: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$)

4.5. Данные ультразвукового исследования крестцово-подвздошных суставов пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом и сопоставление их с результатами магнитно-резонансной томографии

Параллельно с МРТ крестцово-подвздошных суставов всем пациентам Нр-аксСпА было выполнено УЗИ крестцово-подвздошных суставов. Выпот в зоне крестцово-подвздошных суставов отмечался у 22 пациентов (64,7%). Задние крестцово-подвздошные связки лоцировались в виде фибриллярных структур повышенной эхогенности между задней поверхностью подвздошной кости и крестцом, толщиной в среднем 2,7 мм (1,7-3,7). Увеличение толщины связок более 2,0 мм было отмечено у 31 пациента (91,2%). Повышение васкуляризации в зоне крестцово-подвздошных суставов было выявлено в 73,5%. Систолическая скорость кровотока в среднем составила 19,1 см/с (6-60). Среднее значение индекса резистентности (RI) в артериальных сосудах в зоне сочленений у обследованных пациентов составило 0,63 (0,46-1,0). Отсутствие диастолической составляющей

отмечалось у 3 (8,8%) больных, в остальных случаях было выявлено наличие диастолического компонента. Определялась обратная корреляционная связь средней силы между значением RI и степенью выраженности васкуляризации в зоне крестцово-подвздошных суставов ($R = -0,46$; $p = 0,007$) (таблица 4.5.1).

Таблица 4.5.1 – МРТ и УЗИ изменения, выявленные у пациентов Нр-аксСпА (n=34)

Показатели МРТ	N	%	Показатели УЗИ	N	%
Костно-мозговой отек (остеит)	34	100	Выпот в зоне крестцово-подвздошных суставов	22	64,7
Капсулит	3	8,8	Утолщение задних крестцово-подвздошных связок	31	91,2
Синовит	5	14,7	Повышение васкуляризации окружающих мягких тканей	25	73,5
Энтезис	0	0	Диастолический компонент	31	91,2

При сопоставлении данных показателей кровотока с остеитом на МРТ была отмечена высокая корреляция ($R = 0,71$).

Применение метода УЗИ для постановки диагноза Нр-аксСпА приведено ниже на клиническом примере.

УЗИ крестцово-подвздошных суставов было выполнено 30 пациентам контрольной группы без признаков спондилоартрита, по результатам которого признаков воспаления выявлено не было, что характеризовалось отсутствием жидкостного компонента в зоне крестцово-подвздошных суставов, толщиной задних крестцово-подвздошных связок менее 2 мм, отсутствием сигналов кровотока в зоне крестцово-подвздошных сочленений, либо наличием единичных сосудов с венозным спектром, единичных артериальных сосудов с высокорезистентным кровотоком (отсутствие диастолической составляющей).

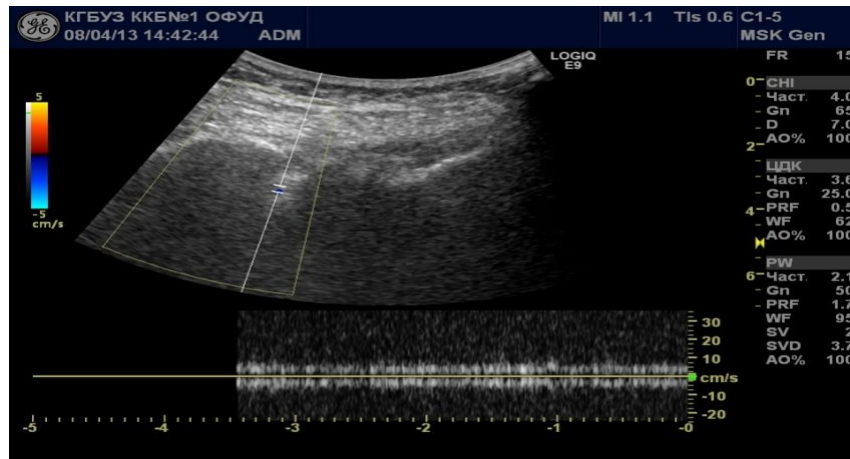


Рисунок 4.2.4 - Пациент Л., 25 лет, диагноз РА. Отсутствие воспалительных изменений в крестцово-подвздошных суставах (собственное наблюдение)

Клинический случай

Больной Н., 37 лет, житель г. Хабаровска поступил в ревматологическое отделение «Краевой клинической больницы №1 им. профессора С.И. Сергеева» с жалобами на боли в поясничном, грудном отделах позвоночника и области ягодиц, преимущественно в утренние часы, скованностью около 30-40 минут, умеренную слабость.

Из анамнеза: боли появились около восьми месяцев назад, постепенно, после подъема тяжелого предмета, беспокоили непостоянно, усиливались на погоду с периодичностью 2-3 раза в месяц, однократно обращался к неврологу. Первичный диагноз: Остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Было рекомендовано применять местно ибупрофен-гель 3-4 раза в день, пройти общий анализ крови. При обследовании выявлено повышение СОЭ до 44 мм/час. В связи с усилением болей далее продолжил лечение в неврологическом отделении, где по данным обследования – по МРТ крестцово-подвздошных суставов выявлен 2-х сторонний сакроилиит, с признаками активного воспаления (рисунок 4.5.1), положительный HLA-B₂₇ антиген, в связи с чем, для дальнейшего лечения был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.И. Сергеева».

Из сопутствующих заболеваний с 16 лет страдает хроническим гастритом. АС никто из родственников не болел.



Рисунок 4.5.1 - Пациент Н., 37 лет, МРТ крестцово-подвздошных суставов, режим T2 Fat Sat, двусторонний сакроилиит (собственное наблюдение)

При осмотре: ротация в шейном отделе в обе стороны 90°, экскурсия грудной клетки 3,5 см, расстояние козелок-стена 9,0 см, модифицированный тест Шобера 3,5 см, сгибание в стороны в пояснице D=16,0 см S=18,0 см, расстояние между лодыжками более 100,0 см, BASMI=1 балл. Энтезиты 1-х костохондральных сочленений, обоих ахилловых сухожилий, MASES=4, пальпация периферических суставов безболезненная. Деформаций, деформаций суставов не выявлено. Индекс BASDAI=4,5, что соответствовало высокой активности. Индекс функциональных нарушений BASFI=3,8. Высокочувствительный СРБ – 19,8 (норма до 8,0). При проведении рентгенографии костей таза явных признаков сакроилиита не отмечено (рисунок 4.5.2). Дополнительно пациенту было выполнено УЗИ крестцово-подвздошных суставов (рисунок 4.5.3) - с обеих сторон отмечалось наличие жидкостного компонента в зоне подвздошно-крестцовых сочленений толщиной справа до 2,9 мм, слева – до 2,2 мм. Структура жидкости однородная. Задняя крестцово-подвздошная связка умеренно утолщена до 2,8 мм справа, слева – до 3,2 мм. Отмечалось повышение васкуляризации в зоне сочленений с обеих сторон (скорость кровотока 19-21 см/с, с наличием диастолической составляющей (RI 0,71 справа, 0,63 слева). Контур костных поверхностей умеренно неровный, больше со стороны подвздошных костей. Заключение:

Признаки воспалительных изменений крестцово-подвздошных сочленений с обеих сторон, более выраженные слева.



Рисунок 4.5.2 - Пациент Н., 37 лет, обзорный снимок таза (собственное наблюдение)

ЭКГ: ритм синусовый ЧСС 72-86 в мин. Синусовая аритмия. Электрическая ось сердца отклонена вправо.

По данным жалоб, анамнеза, результатов обследования выставлен диагноз: Анкилозирующий спондилит, нерентгенологическая стадия, двусторонний сакроилиит (по МРТ и УЗИ), ассоциированный с HLA-B₂₇ антигеном, высокой степени активности BASDAI=4,5, BASFI=3,8, MASES=4, BASMI=1 балл, ФК 2.

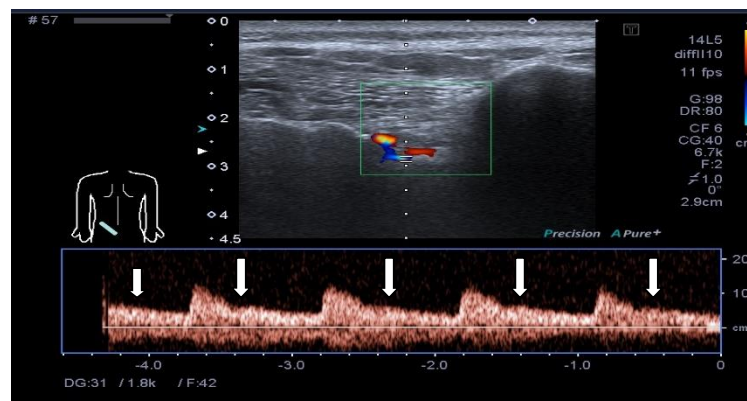


Рисунок 4.5.3 - Пациент Н., 37 лет, УЗИ крестцово-подвздошных суставов, наличие диастолического компонента (собственное наблюдение)

Проведенное исследование показало возможность использование ультразвукового метода для выявления сакроилиита на ранней стадии АС, который в дальнейшем, возможно, применять как скрининговый метод перед МРТ исследованием при наличии признаков ВБС у пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследования последних лет показывают, что АС далеко не редкое заболевание, как принято, было считать ранее. По данным последних статистических анализов отмечается четкая тенденция к увеличению количества пациентов АС, вырос процент первичной заболеваемости. Дальневосточный округ не является исключением. Если в 2007 г. общая заболеваемость АС была 35,7 на 100 тыс. населения, то в 2014 г. отмечено увеличение в четыре раза (136,1 на 100 тыс.) [1,2].

По данным больших эпидемиологических исследований, как в Российской Федерации, так и за рубежом было показано, что пациенты находятся в недопустимой активности и имеют выраженные функциональные изменения. Это приводит к тому, что половина больных через 14 лет от начала заболевания становятся инвалидами, что является большим социально-экономическим бременем для здравоохранения и общества в целом [24].

Согласно одномоментного многоцентрового исследования ЭПИКА 2 (2016) среди 402 больных АС инвалидность имели 50,1% пациентов, из них третья группа выставлена у 60,0%, вторая – 38,0%, и первая у 2,0% [22].

По результатам нашего исследования инвалидность имели 20,1% пациентов, более половины их них третью группу.

Не только наличие большого количества инвалидов среди больных АС обозначает тяжесть этого заболевания. Около 32,0% больных вынуждены полностью оставить работу в связи с основным заболеванием, 15,5% пациентов перейти на сокращенный рабочий день, а средний возраст, в котором пациент прекращает работать приходится на возраст 35,4 лет [8]. Полученные нами данные показали, что диагноз АС на развернутой и поздней стадии заболевания в Хабаровском крае выставляется поздно, в среднем через $11,6 \pm 0,6$ лет, когда у пациента уже имеются необратимые структурные изменения. Наши результаты несколько превышают общероссийские показатели. Так по данным Е.В. Волнухина с соавт. (2012), средняя длительность между появлением первых симптомов АС и

установлением диагноза составила $8,7 \pm 6,7$ лет [24]. Еще в одном отечественном исследовании диагноз в среднем был установлен через $8,1 \pm 6,0$ лет [17].

По зарубежным данным такие же неутешительные результаты. В одномоментном исследовании, проведенном в Иране, срок постановки диагноза составил $6,2 \pm 3,5$ лет, авторами также было отмечено, что у пациентов с положительным HLA-B₂₇ антигеном диагноз выставлялся в среднем на 6 лет раньше [82].

Пациент проходит большое количество обследований и неоднократно осматривается врачами разных специальностей, прежде чем точно будет установлен диагноз. Среднее количество обращений до верификации диагноза составляет $7,0 \pm 5,4$ раз (минимум 1 раз, максимум 25 раз). При дебюте заболевания с болей в спине первично пациенты чаще обращаются к неврологу, мануальному терапевту, а если в начале болезни имеется артрит, то к терапевту и ревматологу. В среднем пациент попадает на прием к ревматологу через $70,1 \pm 63,9$ месяцев, после длительного, не всегда нужного обследования [17].

При анализе наших данных было определено, что пациенты также чаще первично обращались к неврологу (41,2%), терапевту (28,7%) и ревматологу (24,9%), что может быть связано с системой оказания помощи на амбулаторном этапе, когда пациент может свободно обратиться напрямую к ревматологу или неврологу без первичного осмотра терапевта.

Самым частым диагнозом при первом визите был «остеохондроз позвоночника». Только 7,2% пациентам диагноз АС был установлен при первом обращении.

Дебютом считается время появления первого клинического признака АС. Возраст дебюта по данным разных исследований несколько варьирует. По результатам исследования ЭПИКА 2 (2016), средний возраст появления первых признаков заболевания был $27,6 \pm 10,6$ лет, у 65,4% пациентов заболевания началось до 30 лет, у 16,9% - до 16 лет [22]. Средний возраст дебюта АС в когорте GESPIC (Германия) пришелся на возраст $30,4 \pm 10,6$ лет, среди мужчин и женщин разницы в дебюте получено не было, а вот у HLA-B₂₇ позитивных пациентов первые

симптомы заболевания появились почти на десять лет раньше. Похожие изменения были выявлены и в группе Нр-аксСпА [252]. По зарубежным данным средний возраст начала заболевания был несколько меньше 24,4 и 22,3 года [102, 114]. В нашем исследовании дебют у большинства пациентов пришелся на возраст до 30 лет (87,0%), средний возраст начала заболевания был - $21,9 \pm 0,6$ лет.

В большинстве случаев начало заболевания отмечалось с главного клинического признака – ВБС (61,1%), а в 30,0% случаев с болей в суставах. Наши данные согласуются с результатами других исследований. По наблюдениям португальской когорты среди 369 пациентов АС, установленным в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями, средний возраст начала заболевания был 26,5 лет и в большинстве случаев дебют отмечался с ВБС. Среди обследуемых преобладали мужчины, в 70,7% был выявлен HLA-B₂₇ антиген, в 42,3% имелось только аксиальное поражение и в 43,3% - поражение позвоночника и периферических суставов, диагноз в среднем был установлен через 7,6 лет. [240].

По данным отечественного многоцентрового одномоментного исследования, на момент осмотра ВБС имели 55,7%, артрит периферических суставов 33,1%, из них в 80,4% случаев отмечалось поражение суставов нижних конечностей и в 35,0% - верхних, также у 9,0% больных был выявлен артрит височно-нижнечелюстных суставов. Энтезиты были диагностированы у 37,1% больных, средний индекс MASES составил 4,4. Дактилит выявлен у 1,2% больных [22]. По данным швейцарской когорты ВБС отмечалась у 59,0% пациентов, периферический артрит в 31,8% случаях [112].

При анализе собственных результатов, на момент начала исследования ВБС присутствовала у подавляющего числа пациентов – 80,3%, чаще, чем в других исследованиях наблюдался артрит периферических суставов (43,2%). У большинства было вовлечено от двух до трех суставов (54,5%). Чаще поражались коленные (68,2%) и голеностопные (34,9%) суставы. Дактилит пальцев стоп имелся у 3,9% пациентов. Энтезиты отмечались у половины больных – 53,0%. Индекс MASES в среднем составил $2,1 \pm 0,2$ областей.

Сопутствующая патология отмечена у 77,1% пациентов, наиболее частыми заболеваниями, которые регистрировались у больных АС, были патология сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Среди пациентов Нр-аксСпА процент коморбидной патологии был почти в два раза меньше, в структуре первое место занимал хронический гастрит, но артериальной гипертензии не было, ни у одного пациента. Данный факт можно объяснить тем, что пациенты Нр-аксСпА были значительно моложе больных АС (средний возраст больных Нр-аксСпА - $27,0 \pm 1,2$, АС - $34,3 \pm 0,8$ лет). Схожие результаты представлены в исследовании ЭПИКА 2 (2016), в котором на первом месте среди коморбидной патологии была артериальная гипертензия, на втором язвенная болезнь желудка, на третьем – ишемическая болезнь сердца. Более чем у половины пациентов (52,0%) в данном наблюдении не отмечено каких-либо сопутствующих заболеваний [22].

По результатам исследования выявлено, что наличие у пациента периферического артрита несколько сокращало срок постановки диагноза до $8,9 \pm 0,8$ лет в сравнении с аксиальным вариантом, когда имелось поражение только позвоночника - $10,4 \pm 0,7$ лет ($p > 0,05$). Схожие данные получены в г. Казане, где у пациентов с вовлечением периферических суставов срок постановки диагноза был достоверно меньше, чем при аксиальном поражении [14]. Эти данные расходятся с работой Ш.Ф. Эрдес с соавт. (2014), в которой срок постановки диагноза не зависел от наличия у пациента периферического артрита ($8,8 \pm 7,2$ и $8,7 \pm 6,3$; $p = 0,9$ соответственно) [63].

По результатам исследования индийской когорты периферический артрит был выявлен у 65,7% пациентов, преимущественно нижних конечностей. Пациенты с поражением суставов имели выше уровень СОЭ, большее количество энтезитов и более выраженное поражение позвоночника [75]. В работе G. Singh et al. (2008), периферический артрит выявлялся в 2/3 и часто сочетался с дактилитом, увеитом и энтезитом [180]. По представленным данным российского регистра наличие периферического артрита не влияло на частоту внескелетных проявлений, в тоже время клиническая и лабораторная активность заболевания были

достоверно выше у пациентов с поражением суставов (с периферическим артритом СОЭ - $40,4 \pm 34,8$ и $28 \pm 21,1$ мм/ч без артрита, $p=0,0001$; BASDAI соответственно $5,1 \pm 2,3$ в сравнении с группой без артрита $4,5 \pm 1,9$, $p=0,005$), что прослеживалось и при оценке функционального статуса пациентов АС (BASFI соответственно $4,7 \pm 2,8$ и $3,9 \pm 2,4$, $p=0,02$) [63].

По данным бразильского регистра (1492 пациента со спондилоартритом), среднее значение индекса BASDAI составило $4,2 \pm 2,4$, более высокие цифры индекса коррелировали с наличием периферического артрита [162].

По результатам данного наблюдения, среднее значение индекса BASDAI в целом по группе было $3,9 \pm 0,1$, что соответствовало средней активности. Пациенты с периферическим вариантом имели достоверно более высокие значения индекса активности ($4,4 \pm 0,2$, в сравнении с аксиальным вариантом – $3,4 \pm 0,3$, $p < 0,05$), уровень BASFI также был несущественно хуже у пациентов с наличием периферического артрита, но не достоверно ($3,4 \pm 0,3$ против $2,5 \pm 0,2$ соответственно, $p > 0,05$), в то же время увеит выявлялся чаще у пациентов с аксиальным поражением ($63,6\%$ и $36,4\%$ соответственно).

Раннее считалось, что АС – это «мужская болезнь», но при углубленных исследованиях количество женщин заметно увеличилось. Показано, что частота встречаемости АС у мужчин и женщин варьирует от 1:1 до 10:1. Большинство авторов придерживается мнения, что у женщин чаще встречается поражение суставов, отмечается более высокая активность по BASDAI и худший функциональный статус, однако уровень СРБ и СОЭ ниже, более медленная рентгенологическая прогрессия, чем у мужчин. Тем не менее, исследователи делают вывод, что у женщин АС протекает тяжелее, чем у мужчин [75, 86, 103, 138, 169, 172, 233].

При анализе отличий у мужчин и женщин на примере французской когорты было показано, что женщины с ВБС с предположительным диагнозом спондилоартрит, имели выше активность по BASDAI, более выраженную скованность и функциональные нарушения при меньших изменениях на МРТ и

рентгенографии, чем у мужчин. Разницы в значениях СРБ у обоих полов отмечено не было [138].

Сведения о частоте встречаемости различных форм АС противоречивы, так по данным А.П. Реброва с соавт. (2015) было отмечено, что среди женщин и мужчин с одинаковой частотой встречался аксиальный вариант, у женщин чаще отмечалось повышение уровня СРБ, и установлен диагноз был позже на четыре года. При анамнезе заболевания более десяти лет женщины сохраняли лучшую подвижность позвоночника [47].

По данным Хабаровской когорты соотношение мужчин и женщин было 2:1, у женщин выявлено большее число энтезитов, периферических артритов, соответственно несколько реже, выявлялось аксиальное поражение (48,9%), и такой показатель стойких нарушений, как BASMI был достоверно ниже, чем у мужчин. У женщин выявлена более высокая активность по BASDAI, чем у противоположного пола ($4,7 \pm 0,3$ против $3,5 \pm 0,2$ среди мужчин, $p < 0,05$).

Полученные нами результаты по оценки активности заболевания у лиц разного пола согласуется с рядом проведенных исследований. Как по данным I.P. da Costa et al. (2015), так и С. Webers et al. (2016) у женщин активность по BASDAI была достоверно выше [162,172].

Отмечено, что увеитом чаще болели женщины (25,5% против 15,1%, $p > 0,05$), о чем ранее уже сообщалась отечественными и зарубежными авторами [35,75], хотя, по мнению S. Exarchou et al. (2015) [259] и A.J. Geirsson et al. (2010) [222] увеит доминировал у мужчин.

Из внескелетных проявлений среди больных Хабаровского края чаще наблюдался увеит – 21,6%, аортит был диагностирован только у трех больных. Более половины пациентов отмечали рецидивы увеита более двух раз в год. Достоверно чаще увеит выявлялся у пациентов с аксиальным поражением. Наличие HLA-B₂₇ не влияло на частоту увеита.

По данным литературы частота встречаемости увеита у больных АС достигает 33,4%, часто ассоциируется с HLA-B₂₇, наличие которого сокращает срок постановки диагноза [74, 82, 270].

Согласно данным А.А. Годзенко с соавт. (2014) начало увеита в первые 10 лет с момента развития АС отмечалось у 81 (58%) больного, после 10 лет – у 21 (15%). У 33 (24%) пациентов было более 10 эпизодов увеита на протяжении болезни, у 17 (12%) – более двух атак в год, у 18 (13%) – хроническое течение увеита [56].

В нашем исследовании наоборот процент выявления увеита нарастал с длительностью заболевания, так в группе Нр-аксСпА отмечено меньшее количество и частота рецидивов увеита, чем у пациентов АС. Схожие данные представлены ранее U. Kiltz et al. (2012), где у больных Нр-аксСпА увеит выявлен в 9,1% случаев, в сравнении с АС в 23,2% ($p=0,06$) [141].

По данным D. Poddubnyu et al. (2015) в группе Нр-аксСпА частота увеита также была в 2 раза меньше (Нр-аксСпА – 13,2%, АС – 22,3%, $p=0,05$), а по наличию артрита, энтезита получены сопоставимые результаты [104].

Нередко внескелетные проявления могут быть первыми признаками болезни. Среди 126 человек со спондилоартритом, у 34,1% больных заболевание началось с псориаза, переднего увеита - 8,7%, дактилита – 7,2%. Увеит чаще выявлялся у мужчин и более часто сочетался с АС [73]. По некоторым данным частота увеита в дебюте заболевания достигала 26,4% и 33,6% [56, 240]. По собственному наблюдению, дебют с увеита и дактилита был в небольшом числе случаев - в 3,3% и 3,9%, с энтезитов – в 1,3%. Схожие данные по частоте увеита в начале болезни (3,2%) получены А.П. Ребровым с соавт. (2014) [35].

Выявляемость HLA-B₂₇ по данным разных когорт варьирует в разных пределах, но чаще отмечается у подавляющего числа пациентов. По данным многоцентрового российского исследования положительный антиген был выявлен у 91,0% больных [24], в сравнении с наблюдением A.J. Geirsson et al. (2010) [222] – 84,0% и A.R. Jamshidi et al. (2014) – 73,0% [110]. В Хабаровском крае положительный HLA-B₂₇ отмечался у 84,9% больных.

Известно, что HLA-B₂₇ чаще встречается у мужчин [138], что согласуется с полученными нами данными, HLA-B₂₇ был выявлен у 86,6% лиц мужского пола и

83,8% женщин из группы AC развернутой и поздней стадии заболевания, и 91,7% мужчин и 80,0% женщин Hр-аксСпА ($p>0,05$).

Согласно накопленным данным наличие HLA-B₂₇ антигена может способствовать более тяжелому и агрессивному течению заболевания. Так в наблюдении M. van Onna (2011) было отмечено, что у пациентов с положительным HLA-B₂₇ антигеном в течение двух лет чаще появлялись очаги остеоита на МРТ [182]. По наблюдениям E. Feldtkeller et al. (2003) [74] и H.Y. Chung et al. (2011) [183] у HLA-B₂₇ позитивных больных отмечалось более раннее начало заболевания.

С 2009 г. при появлении новых критериев диагноза ASAS (2009) концепция спондилоартритов кардинально изменилась. Важным явилось то, что диагноз можно устанавливать на ранней - нерентгенологической стадии. Критерии ASAS (2009) были многократно апробированы в клинической практике, где подтвердили свою высокую чувствительность и специфичность [15, 23, 38, 124, 214].

Согласно полученным нами данным применение первого набора критериев позволило установить диагноз через $3,3\pm 0,4$ лет. И основными признаками, которые были выявлены у пациентов, были сакроилиит по данным МРТ и хороший ответ после приема НПВП. С меньшей частотой отмечались ВБС и положительный HLA-B₂₇, которые являются ведущими признаками при диагностике AC. Данный факт подтвержден в исследовании Z. Lin et al. (2015), где авторы показали высокую специфичность первого варианта, т.е. наличие сакроилиита и более одного клинического признака, характерного для спондилоартритов [159].

Не только появление новых критериев привело к сокращению времени от первого обращения пациента до постановки диагноза, но и обучение врачей внесло свои положительные результаты. На примере г. Казани было показано, что проведение образовательных программ среди врачей общей практики и неврологов позволило уменьшить интервал от начала болезни до постановки диагноза с 8,4 до 2,9 лет [50].

Согласно накопленному опыту с 2009 г. в исследованиях разных авторов из разных стран представлены неоднозначные результаты по оценке клинических проявлений, степени активности, функционального статуса у больных Hр-аксСпА.

По результатам одного из первых исследований, представленного U. Kiltz et al. (2012), на небольшой когорте было показано, что по клинической характеристике среди больных Нр-аксСпА и АС с одинаковой частотой выявлялись периферический артрит, энтезиты, псориаз, воспалительные заболевания кишечника. Дебют заболевания с увеита чаще был в группе АС. По уровню активности пациенты имели более низкие значения индексов BASDAI и BASFI. Уровень СРБ был значительно ниже у больных Нр-аксСпА [141].

В исследовании M. Hajjalilo et al. (2014) уровень BASDAI не зависел от длительности заболевания, а уровень BASFI был достоверно ниже у пациентов с длительностью заболевания три и менее лет [82].

По результатам обследования 639 пациентов АС и 73 Нр-аксСпА, было показано, что среди больных Нр-аксСпА преобладали женщины, чаще отмечались более низкие значения СРБ, СОЭ и показатели метрологического индекса (BASMI) [81]. По данным H. Jeong et al. (2015) в группе Нр-аксСпА преобладали мужчины, и средний возраст начала заболевания был $29,5 \pm 10,8$ лет [111].

По представленному анализу еще одной германской когорты, где было проведено сравнение трех равнозначных по количеству групп пациентов с длительностью АС менее пяти, десяти лет и Нр-аксСпА. Мужчины преобладали в группах с диагнозом АС длительностью менее 5 и 10 лет. При сравнении трех групп наибольший процент выявления HLA-B₂₇ отмечен в группе пациентов с длительностью АС $7,5 \pm 1,5$ лет. Достоверной разницы в частоте встречаемости ВБС, артрита, энтезитов, увеитов выявлено не было. Все группы не отличались по активности заболевания. Самым частым симптомом была ВБС с локализацией в нижней части спины, однако среди пациентов АС в сравнении с Нр-аксСпА чаще отмечались боли в грудном отделе позвоночника. Среди пациентов Нр-аксСпА отмечалась меньшая частота увеитов, но не достоверно. По уровню активности пациенты не различались, а функциональный статус (BASFI $2,5 \pm 2,1$ среди Нр-аксСпА, $3,1 \pm 2,5$ – все пациенты АС, $p=0,027$), показатели BASMI ($2,0 \pm 1,8$ – все пациенты АС, $1,1 \pm 1,3$ – Нр-аксСпА, $p<0,001$) и уровень СРБ ($14,8 \pm 16,0$ – все

пациенты АС, $10,9 \pm 18,7$ – Нр-аксСпА, $p < 0,001$) были достоверно выше в группе АС [252].

По результатам когорты SCQM (Swiss Clinical Quality Management) среди пациентов АС было больше мужчин, в сравнении с Нр-аксСпА, где отмечалось почти равнозначное количество мужчин и женщин. Возраст дебюта был достоверно меньше у HLA-B₂₇ позитивных пациентов. Главным клиническим признаком в обеих группах была ВБС. По частоте встречаемости периферического артрита, увеита, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника больные двух групп не отличались, в то время как среди Нр-аксСпА чаще выявлялись энтезиты и дактилиты. По уровню BASDAI и BASFI были получены равнозначные результаты, а вот показатели BASMI, уровни СРБ и СОЭ были достоверно выше у пациентов АС [232].

В отечественном исследовании Е.Е. Губарь с соавт. (2014) было отмечено, что среди пациентов, имеющих рентгенологически подтвержденный сакроилиит и при Нр-аксСпА преобладали мужчины. Уровень BASDAI, BASFI представлен немного меньше в группе пациентов с рентгенологически подтвержденным сакроилиитом, в то время как, значения СОЭ и СРБ превышали аналогичные показатели в группе больных без сакроилиита [23].

Немного позднее этими же авторами были представлены результаты когорты КоРСаР (Россия), где среди группы Нр-аксСпА преобладали женщины, а по основным клиническим параметрам, отражающих активность и функциональный статус пациенты АС и Нр-аксСпА не различались [60].

По нашим данным в обеих группах преобладали мужчины и аксиальное поражение, возраст дебюта приходился на достаточно молодой возраст, почти с одинаковой частотой выявлялся уровень HLA-B₂₇, но в группе Нр-аксСпА несколько чаще (АС - 85,9% (102 чел.) против группы Нр-аксСпА - 88,2% (30 чел.), $p > 0,05$), что согласуется с результатами московской когорты [181]. Показатели клинико-лабораторной активности, такие как боль по ВАШ, BASDAI, BASFI, уровень СОЭ были выше в группе АС, что соотносится с исследованиями D. Poddubnyy et al. (2015) [104] и M. Rudwaleit et al. (2009) [252].

Большинство авторов придерживается точки зрения, что Нр-аксСпА и АС стадии одного заболевания, так как по клиническим проявлениям, степени активности и результатам обследования пациенты мало отличаются [81, 93, 272]. Так на когорте КоРСаР (Россия) было показано, что в течение года из группы Нр-аксСпА в АС перешли 39,0% пациентов, т.е. у них развился рентгенологически явный сакроилиит и они соответствовали модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. Вместе с тем при осмотре пациентов через год было отмечено, что индекс BASDAI среди пациентов АС с 3,4 снизился до 1,8, в то же время в группе Нр-аксСпА с 3,5 до 2,7. По индексу BASFI также регистрировалось снижение показателей в первой группе с 1,2 до 0,6, во второй - с 1,4 до 0,3. Авторы никак не комментируют эти данные и не указывают, какое лечение пациенты получали в течение года [60]. По данным Н. Jeong et al. (2015) в ходе исследования у 29 пациентов (39,2%) из группы Нр-аксСпА развился АС [111].

По данным собственного наблюдения на фоне непрерывного приема НПВП было достигнуто улучшение клинических и функциональных показателей у большинства пациентов, особенно четко это прослеживалось в группе Нр-аксСпА. Значительное снижение активности по BASDAI в группе Нр-аксСпА можно объяснить небольшой длительностью заболевания.

В исследовании D. Poddubnyy et al. (2015) наблюдение пациентов АС и Нр-аксСпА проводилось в течение двух лет, в течение всего времени больные получали только НПВП. Было отмечено, что пациенты Нр-аксСпА имели более низкую активность, лучший функциональный статус, и более низкие значения СРБ. Потребность в лечении ГИБП в течение двух лет у пациентов АС составила 26,8%, Нр-аксСпА - 12,4% [104].

Эффективность НПВП при АС была доказана во многих исследованиях, все препараты этой группы с одинаковой результативностью снижают уровень BASDAI и BASFI, а также уровень СРБ и СОЭ [163]. Около две трети больных отмечают хороший и очень хороший эффект после приема НПВП [21, 257]. Группой авторов была показана сопоставимая эффективность целекоксиба 200-400

мг/сутки и диклофенака 75-150 мг/сутки [125]. Эффективность целекоксиба была продемонстрирована и в исследовании A. Barkhuizen et al. [107].

По мнению некоторых авторов самым эффективным и экономичным является эторикокиб [193, 273]. D. Van der Hejide et al. (2005) показали одинаковую эффективность эторикоксиба в дозе 90 и 120 мг [142].

В нашей работе мы не преследовали цель оценки эффективности какого-то препарата. Пациенты принимали НПВП с учетом индивидуальной переносимости и эффективности. Около 50,9% пациентов получали селективные НПВП, и чуть меньше неселективные. Самыми часто используемыми препаратами были индометацин (26,1%), мелоксикам (24,8%) и нимесулид (15,0%), среди пациентов Нр-аксСпА – эторикокиб (41,2%). Хотя по данным многоцентрового российского исследования, процент применения неселективных препаратов среди больных АС был несколько выше. На фоне приема мелоксикама и нимесулида больше больных отменили лечение из-за стойкого улучшения состояния (50,0% и 48,7%). Большая часть пациентов получали НПВП регулярно, 34,0% - периодически и 4,0% - не лечились [30].

При анализе собственных данных, был получен хороший клинический эффект как в группе АС, так и Нр-аксСпА, что проявлялось снижением активности по BASDAI, улучшение функционального статуса, снижением количества энтезитов. Во второй группе также отмечено достоверное снижение уровня СОЭ с $21,8 \pm 2,1$ мм/час до $8,2 \pm 0,3$ мм/час ($p > 0,05$). В группе АС наоборот регистрировалось повышение СОЭ к концу года на 38,3%, хотя уровни BASDAI и BASFI имели тенденцию к снижению.

По наблюдениям A. Molto et al. (2017) процент применения НПВП в группе Нр-аксСпА снизился за 3 года в 5 раз, в то же время активность по BASDAI стала меньше только на 3,6% [269].

По результатам немецких ученых было отмечено, что на фоне лечения без применения блокаторов ФНО- α 25,0%, пациентов из группы Нр-аксСпА достигали низкой активности заболевания, тогда как среди больных АС BASDAI < 4 был выявлен только у 10,0% [104].

В исследовании Е.Ю. Тюхова с соавт. (2012) было показано, что уровень боли по числовой рейтинговой шкале достоверно снижался и в группе пациентов, получавших только НПВП, и в группе, получавших блокаторы ФНО- α . Также было отмечено уменьшение числа воспалительных изменений на МРТ в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах, но в группе, принимавших НПВП эта разница была недостоверной [55].

В настоящий момент нет четких градаций, с какой периодичностью проводить контроль лечения и на какие показатели ориентироваться. Первый алгоритм был впервые освещен в первом проекте рекомендации группы ЭкСПА 2016 г., где было обозначено, что первичная оценка должна выполняться через две недели от начала лечения, затем – один раз в четыре недели до достижения ремиссии или низкой активности заболевания. После достижения клинико-лабораторной ремиссии пациент должен наблюдаться не реже одного раза в три месяца в течение года, далее при хорошей динамике возможно наблюдение с периодичностью один раз в 6-12 месяцев. Основной целью терапии нужно считать достижение клинической, лабораторной и МРТ ремиссии [42]. Как подчеркивают J. Braun et al. (2015) оценка рентгенологических изменений играет важную роль в наблюдении пациентов АС [202].

В нашем исследовании наблюдение пациентов проводилось с периодичностью один осмотр в три месяца в течение года с оценкой основных показателей активности и функциональных нарушений, что позволило своевременно проводить коррекцию лечения.

Пока метод УЗИ не нашел широкого применения в клинической практике для диагностики сакроилиита. Как показали результаты исследования, УЗИ крестцово-подвздошных суставов позволяет выявить сакроилиит, в том числе на нерентгенологической стадии. По данным А. Ghosh et al. (2013) было представлено 29 пациентов без наличия сакроилиита на рентгенограмме костей таза, которым был установлен диагноз согласно критериев ASAS 2009 г.. Определялись индекс резистентности, повышение васкуляризации и эхогенности, наиболее значимым из всех был индекс резистентности [266]. В своем исследовании мы применили 5

показателей для оценки воспалительных изменений в крестцово-подвздошных суставах. При сопоставлении с результатами МРТ крестцово-подвздошных суставов была выявлена высокая корреляции. Ввиду чего в дальнейшем, возможно, использовать данный метод, как скрининговый, для отбора пациентов для МРТ исследования.

ВЫВОДЫ

1. Диагноз анкилозирующего спондилита в Хабаровском крае, несмотря на классический дебют и клиническую картину заболевания, выставляется поздно, в среднем, через $11,6 \pm 0,6$ лет. Среди больных АС отмечается умеренная степень активности заболевания (BASDAI - $4,0 \pm 0,1$), невыраженное нарушение функционального статуса (BASFI - $3,3 \pm 0,2$), небольшая частота коксита (28,6%) и поражение сердечно-сосудистой системы (1,7%), признаки нетрудоспособности имеются у 20,1%.

2. Соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Среди женщин анкилозирующим спондилитом на развернутой и поздней стадии и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом выявляется высокая активность (BASDAI $\geq 4,1$) в 64,9% и 60,0% случаев и большее количество энтезитов - $3,0 \pm 0,4$ и $3,8 \pm 0,6$ соответственно ($p < 0,01$), в сравнении с мужчинами.

3. Наличие периферического артрита значительно утяжеляет течение анкилозирующего спондилита, что проявляется более высокой активностью заболевания (показатель BASDAI у больных с периферическим вариантом $4,6 \pm 0,2$, в сравнении с аксиальной формой - $3,4 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), MASES $2,3 \pm 0,2$ и $1,9 \pm 0,1$ соответственно, ($p < 0,05$)).

4. У больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом отмечается умеренная степень активности заболевания (BASDAI $3,4 \pm 0,2$), хороший функциональный статус (BASFI - $1,6 \pm 0,2$, BASMI - $0,5 \pm 0,1$), умеренный болевой синдром (боль по ВАШ - $31,6 \pm 2,4$ мм), низкий процент увеитов (17,6%), что достоверно меньше, чем при анкилозирующем спондилите на развернутой и поздней стадии заболевания ($p < 0,05$).

5. На фоне непрерывного приема нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 12 месяцев показатель BASDAI снизился у больных АС с $4,0 \pm 0,1$ до $2,4 \pm 0,1$, Нр-аксСпА с $3,4 \pm 0,2$ до $0,1 \pm 0,03$, BASFI у больных АС с $3,3 \pm 0,2$ до $1,7 \pm 0,1$, Нр-аксСпА - с $1,6 \pm 0,2$ до $0,1 \pm 0,07$, BASMI у больных АС с $1,9 \pm 0,1$ до

$1,8 \pm 0,1$, Нр-аксСпА- с $0,5 \pm 0,1$ до $0,07 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Потребность в назначении ингибиторов ФНО α среди пациентов АС в течение года составила 13,4%.

6. Основными признаками сакроилиита при УЗИ крестцово-подвздошных суставов были: выпот в зоне крестцово-подвздошных суставов - 64,7%, утолщение задних крестцово-подвздошных связок - 91,2%, повышение васкуляризации окружающих мягких тканей - 73,5%, диастолический компонент - 91,2%. Определена обратная корреляционная связь средней силы между значением RI и степенью выраженности васкуляризации в зоне крестцово-подвздошных суставов ($R = -0,46$; $p = 0,007$)

7. Выявлена высокая корреляционная связь с остеоитом на МРТ и индексом резистентности при УЗИ у больных нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом ($R = 0,71$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Основными признаками критериев ASAS для аксиального спондилоартрита (2009) при наличии остеоита на МРТ являются: воспалительная боль в спине, положительный HLA-B₂₇ антиген, энтезиты, на которые в первую очередь необходимо обращать внимание.

2. Лечение пациентов нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом необходимо начинать как можно раньше для быстрого подавления активности и восстановления функционального статуса.

3. Метод УЗИ может быть скрининговым этапом для отбора пациентов для МРТ исследования с целью диагностики сакроилиита.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АС – анкилозирующий спондилит
- БСК – болезни системы кровообращения
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВБС – воспалительная боль в спине
- ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИЛ – интерлейкин
- ЛФК – лечебная физкультура
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- Нр-аксСпА – нерентгенологический аксиальный спондилоартрит
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФНО- α – фактор некроза опухоли α
- ХВГС – хронический вирусный гепатит С
- ЭкСпА – группа экспертов по изучению спондилоартритов при Ассоциации ревматологов России
- ASAS – Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group (Международное Общество по Оценке Спондилоартритов)
- ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Индекс активности анкилозирующего спондилита)
- BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Индекс активности анкилозирующего спондилита)
- BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (Функциональный индекс анкилозирующего спондилита)
- BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (Метрологический индекс анкилозирующего спондилита)

ESSG – European Spondylarthropathy Study Group (критерии, опубликованные европейской группой ученых по изучению спондилоартритов)

EULAR – (Европейская антиревматическая лига)

HLA-B₂₇ – Human Leukocyte Antigen B₂₇ (Человеческий лейкоцитарный антиген)

MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (Маастрихтский энтезиальный индекс анкилозирующего спондилита)

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation (шкала для оценки риска смертельного сердечнососудистого заболевания в течение 10 лет)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабанова, Р. М. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. [Текст] / Р. М. Балабанова, Т. В. Дубинина, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2016. – Т. 54, № 3. – С. 266-270.
2. Балабанова, Р. М. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. [Текст] / Р. М. Балабанова, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2012. - № 3. – С. 10–12.
3. Бочкова, А. Г. Воспалительные изменения позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом по данным магнитно-резонансной томографии [Text] / А. Г. Бочкова, А. В. Левшакова, Н. В. Бунчук // Научно-практич. ревматолог. – 2008. - № 5. – С. 17–26.
4. Бочкова, А. Г. Особенности применения нестероидных противовоспалительных препаратов при спондилоартритах [Текст] / А. Г. Бочкова // Consilium Medicum. – 2010. – Вып. 12, № 9. – С. 13-18.
5. Бочкова, А. Г. Почему диагноз анкилозирующего спондилита ставится поздно [Текст] / А. Г. Бочкова, А. В. Левшакова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. - № 3-4. – С. 19-24.
6. Бочкова, А. Г. Ранний диагноз анкилозирующего спондилита: оценка критериев аксиального спондилоартрита, предложенных международной рабочей группой по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) [Текст] / А. Г. Бочкова, А. В. Левшакова, Н. В. Бунчук // Научно-практич. ревматолог. – 2010. - № 2. – С. 30-36.
7. Бочкова, А. Г. Роль глюкокортикоидов в лечении спондилоартритов [Text] / А. Г. Бочкова // Современная ревматология. – 2011. - № 1. – С. 76–79.
8. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда [Текст] / М. В. Подряднова, Р.

М. Балабанова, М. М. Урумова, Ш. Ф.Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2014. - № 52 (5). – С. 513–519.

9. Взаимосвязь между поражением сердца и другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита [Текст] / А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова [и др.] // Научно-практич ревматолог. – 2010. - № 54 (5). – С. 32-36.

10. Влияние сульфасалазина на течение увеита у больных анкилозирующим спондилитом [Текст] / А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2016. – Т. 54, Прил. 1. – С. 33-37.

11. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами [Текст] / А. Г. Бочкова, А. В. Левшакова, Е. Ю. Тюхова [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2012. - № 54 (5). – С. 56-63.

12. Гайдукова, И. З. Ремиссия при анкилозирующем спондилите и аксиальных спондилоартритах: современное понимание проблемы [Текст] / И. З. Гайдукова, А. П. Ребров, А. А. Шувалова // Современная ревматология. – 2016. – Вып. 10, № 1. – С. 48–51.

13. Годзенко, А. А. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов [Text] / А. А. Годзенко, И. Ю. Разумова, А. Г. Бочкова // Научно-практич. ревматолог. – 2011. - № 6. – С. 38–42.

14. Диагностика и клиническая характеристика анкилозирующего спондилита по данным городского ревматологического центра г. Казани [Текст] / Л. И. Мясоутова, С. А. Лапшина, А. Г. Васильев, И. Г. Салихов // Научно-практич. ревматолог. – 2012. – № 1. – С. 38-41.

15. Диагностика спондилоартритов: нужны ли нам новые критерии? [Текст] / И. З. Гайдукова, А. И. Акулова, А. В. Апаркина, А. П. Ребров // Современная ревматология. – 2015. - № 1. – С. 24–30.

16. Дроздова, Е. А. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение [Текст] : дис. ... мед. наук / Е. А. Дроздова. – Челябинск, 2006. - 300 с.

17. Дубинина, Т. В. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике [Текст] / Т. В. Дубинина, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2010. - № 2. – С. 43-48.

18. Дубинина, Т. В. Частота и характер болей в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве (сообщение II) [Текст] / Т. В. Дубинина, Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2008. – № 2. – С. 6-12.

19. Изменение активности, функционального класса и подвижности позвоночника при анкилозирующем спондилите на фоне терапии различными фармакологическими средствами [Text] / М. Иванова, Р. Стоилов, С. Г. Раденска-Лоповок, И. Манолова // Научно-практич. ревматолог. – 2014. – Т. 52, № 3. – С. 290–294.

20. Исакова, В. Н. Мидокалм в комплексном лечении ревматологических больных / В. Н. Исакова, Э. Н. Оттева // Дальневосточный медицинский журнал. - 2002. - № 1. – С. 87-90.

21. Каратеев, А. Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! [Текст] / А. Е. Каратеев, Ш. Ф. Эрдес // Тер. архив. – 2014. – Вып. 86, № 11. – С. 123–127.

22. Клиническая характеристика анкилозирующего спондилита в реальной практике в России: результаты одномоментного многоцентрового неинтервенционного исследования ЭПИКА 2 [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, Д. Э. Абдулганиева [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2016. – Т. 54, Прил. 1. – С. 10-14.

23. Клиническая характеристика больных ранним аксиальным спондилоартритом (российская когорта пациентов) [Текст] / Е. Е. Губарь, А. Г. Бочкова, Т. В. Дубинина [и др.] // Научно-практич. ревматолог. - 2014. – Т. 52, № 5. – С. 507-512.

24. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1) [Текст] / Е.В. Волнухин, Е.А. Галушко, А.Г. Бочкова [и др.] // Научно-практич. ревматол. – 2012. - № 51 (2). – С. 44-49.

25. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления [Текст] / А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, М. В. Северинова [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2005. - № 4. – С. 8-13.

26. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике [Текст] / И. З. Гайдукова, О. Г. Полянская, А. В. Апаркина, А. П. Ребров // Современная ревматология. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 21–25.

27. Кузнецова, Н. А. Влияние особенностей течения заболевания и проводимой терапии на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом [Текст] / Н. А. Кузнецова, Г. Б. Колотова // Научно-практич. ревматолог. – 2015. - № 53 (1). – С. 32–37.

28. Кундер, Е. В. Анкилозирующий спондилит: клинические особенности, проблемы диагностики и лечения / Е. В. Кундер // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 28-33.

29. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность [Text] / Т. В. Дубинина, М. В. Подряднова, С. О. Красненко, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2014. - Вып. 52, № 2. – С. 187–191.

30. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной клинической практике врача-ревматолога в России [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, Е. В. Волнухин, Е. А. Галушко [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2013. – Vol. 51 (1). – Р. 15-20.

31. Миорелаксанты: нужны ли они при анкилозирующем спондилите? [Текст] / Научно-практич. ревматолог. - Т. В. Дубинина, С. – 2016. – Т. 54, Прил. 1. – С. 38-42.

32. О терминологии спондилоартритов [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, В. В. Бадочкин, А. Г. Бочкова [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2015. – Т. 53, № 6. – С. 657–660.

33. Опыт длительной терапии инфликсимабом у больных анкилозирующим спондилитом [Текст] / О. А. Румянцева, А. Г. Бочкова, К. Х. Кузикянц [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2010. - № 6. – С. 16–22.

34. Опыт применения ритуксимаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом [Текст] / М. С. Протопопов, И. Г. Салихов, С. П. Якупова [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2013. – Т. 51, № 1. – С. 48–51.

35. Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола [Текст] / А. П. Ребров, А. В. Апаркина, А. И. Акулова, И. З. Гайдукова // Современная ревматология. – 2014. - № 4. – С.14–16.

36. Оценка активности заболевания у больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 2) [Текст] / Е. В. Волнухин, Е. А. Галушко, А. Г. Бочкова [и др.] // Научно-практич. ревматолог. - 2012. – Вып. 52, № 3. – С. 38—42.

37. Первый опыт применения адалимумаба у больных анкилозирующим спондилитом: клиническое и МРТ-сопоставление результатов терапии [Текст] / А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, Т. В. Дубинина [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2010. - № 1. – С. 67–74.

38. Петров, А. В. Клиническая гетерогенность раннего аксиального спондилоартрита: анализ клинических и рентгенологических данных у больных крымской популяции [Текст] / А. В. Петров, В. А. Фурсова // Научно-практич. ревматолог. – 2015. – Т. 53, № 2. - С. 139–142.

39. Поддубный, Д. А. Проблемы ранней диагностики анкилозирующего спондилита [Текст] / Д. А. Поддубный, А. П. Ребров // Клиницист. – 2008. - № 4. – С. 24-28.

40. Попова, Е. С. Гетерогенность проявлений анкилозирующего спондилита у военнослужащих / Е. С. Попова, В. Н. Исакова, С. Н. Тушко // Актуальные вопросы терапевтической практики: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием Хабаровск 16 мая 2016 года. – Хабаровск, 2016. – С. 56-60.

41. Поражение сердца при анкилозирующем спондилите [Текст] / А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, Y. O. Korsakova [et al.] // Научно-практич. ревматолог. – 2009. – Т. 47, № 4. – С. 4-10.

42. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит,

мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов) [Текст] / И. З. Гайдукова, А. П. Ребров, Э. Н. Оттева [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2016. – Т. 54, Прил. 1. – С. 67-74.

43. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, А. Г. Бочкова, Т. В. Дубинина [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2013. – Т. 51, № 4. – С. 365—367.

44. Раскина, Т. А. Влияние инфликсимаба на качество жизни пациентов с анкилозирующим спондилитом по данным опросника SF-36 [Текст] / Т. А. Раскина, О. А. Пирогова, Ж. А. Пивоварова // Современная ревматология. – 2013. - № 3. – С. 47–50.

45. Распространенность ревматических заболеваний по данным эпидемиологического исследования [Текст] / Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес, Т. Ю. Большакова [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2008. - № 2 (Прил.). – С. 41.

46. Ребров, А. П. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом [Текст] / А. П. Ребров, И. З. Гайдукова, Д. А. Поддубный // Научно-практич. ревматолог. – 2012. – Т. 51, № 2. – С. 100—105.

47. Ребров, А. П. Особенности аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, у лиц разного пола [Текст] / А. П. Ребров, А. В. Апаркина, И. З. Гайдукова // Современная ревматология. – 2015. - № 1. – С. 35–38.

48. Ребров, А. П. Паллиативная помощь при спондилоартритах – есть ли в ней потребность? [Текст] / А. П. Ребров, А. И. Акулова, И. З. Гайдукова // Научно-практич. ревматолог. – 2015. - № 53 (2). – С. 220–224.

49. Ревматология: Клинические рекомендации : под ред Е. Л. Насонова. [Текст]. - 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. -752 с.

50. Результативность образовательных программ по раннему выявлению анкилозирующего спондилита для врачей первичного звена в г. Казани [Текст] / С. А. Лапшина, Л. И. Мясоутова, Р. Г. Мухина, И. Г. Салихов // Научно-практич. ревматолог. – 2014. – Т. 52, № 2. – Р. 183–186.

51. Синдром боли в нижней части спины в условиях поликлиники [Текст] / А. Е. Михайлова, Р. Н. Захарова, Ш. Ф. Эрдес [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2013. - № 51 (3). – С. 272–274.

52. Смирнов, А. В. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза [Text] / А. В. Смирнов, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2015. – Вып. 53, № 2. – С. 175–181.

53. Современные принципы медикаментозной терапии анкилозирующего спондилита [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, С. А. Лапшина [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 4 (89). – С. 181-185.

54. Соответствие клинических проявлений результатам МРТ в диагностике спондилоартрита [Текст] / Л. И. Мясоутова, С. А. Лапшина, М. С. Протопопов [и др.] // Практическая медицина. – 2011. - № 4 (52). - С. 107-110.

55. Сравнительная оценка влияния ингибиторов фактора некроза опухоли α и нестероидных противовоспалительных препаратов на воспалительные изменения в позвоночнике по данным магнитно-резонансной томографии у больных анкилозирующим спондилитом [Text] / Е. Ю. Тюхова, А. Г. Бочкова, А. В. Левшакова [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2012. – Т. 50, № 3. – С. 49–54.

56. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом [Текст] / А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2014. – Т. 52, № 5. – С. 520–525.

57. Тюхова, Е. Т. Магнитно-резонансная томографии позвоночника и крестцово-подвздошных суставов у больных спондилоартритами [Текст] / Е. Т. Тюхова // Научно-практич. ревматолог. – 2012. - № 2. – С. 106–111.

58. Фоломеева, О. М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США [Текст] / О. М. Фоломеева, Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2008. - № 4. – С. 4–14.

59. Чепелева, С. Н. Контролируемая оценка эффективности сульфасалазина при анкилозирующем спондилоартрите [Текст] / С. Н. Чепелева, Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина // Научно-практич. ревматолог. – 2001. - № 4. – С. 32–37.

60. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты КоРСаР [Text] / Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, О. А. Румянцева [и др.] // Научно-практич. ревматолог. – 2016. - № 54, Прил. 1. – С. 55-59.

61. Эрдес, Ш. Ф. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на трудоспособность больных анкилозирующим спондилитом [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, М. В. Подряднова // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 63–66.

62. Эрдес, Ш. Ф. Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботные школы по спондилоартритам [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, Р.М. Балабанова // Научно-практич. ревматолог. – 2013. - № 51 (2). – С. 145–148.

63. Эрдес, Ш. Ф. Значение артрита периферических суставов в клинической картине анкилозирующего спондилита [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, Е. В. Волнухин // Научно-практич. ревматолог. – 2014. – Т. 52, № 3. – С. 295–299.

64. Эрдес, Ш. Ф. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) [Текст] / Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2013. – Т. 51, № 6. – С. 686–695.

65. Эрдес, Ш. Ф. Применение голимумаба при анкилозирующем спондилите [Текст] / Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2012. – Т. 52, Прил. 3. – С. 11–16.

66. Эрдес, Ш. Ф. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, А. Г. Бочкова // Научно-практич. ревматолог. - 2013. - № 6. – С. 604-607.

67. Эрдес, Ш. Ф. Частота и характер болей в нижней части спины среди амбулаторных больных в г. Москве. Сообщение I [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, Т. В. Дубинина, Е. А. Галушко // Научно-практич. ревматолог. – 2006. - № 2. – С. 12-20.

68. Эрдес, Ш. Ф. Этанерцепт в терапии анкилозирующего спондилита [Текст] / Ш. Ф. Эрдес // Научно-практич. ревматолог. – 2012. – Т. 53, Прил. 4. – С. 28–34.

69. Эторикоксиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит [Текст] / И. З. Гайдукова, А. П. Ребров, И. Ф. Нам, Н. В. Кирсанова // Тер. архив. – 2014. – Т. 86 (12).- С. 42-47.

70. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [Text] / J. Braun, R. van den Berg, X. Baraliakos [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70 (6). – P. 896–904.

71. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [Text] / S. Garrett, T. Jenkinson, L. G. Kennedy [et al.] // *J Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21 (12). – P. 2286–2291.

72. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [Text] / A. Calin, S. Garrett, H. Whitelock [et al.] // *J Rheumatol.* - 1994 – Vol. 21 (12). – P. 2281-2285.

73. Acute anterior uveitis and other extra-articular manifestations of spondyloarthritis [Text] / T. C. Mitulescu, C. Popescu, A. Naie [et al.] // *J Med Life.* – 2015. - Vol. 8, № 3. – P. 319-325.

74. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B₂₇ negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis [Text] / E. Feldtkeller, M. A. Khan, D. van der Heijde [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2003. – Vol. 23 (2). – P. 61-66.

75. Aggarwal, R. Clinical characteristics of patients with ankylosing spondylitis in India [Text] / R. Aggarwal, A. N. Malaviya // *Clin Rheumatol.* – 2009. – Vol. 28 (10). – P. 1199–1205.

76. Akkoc, N. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy [Text] / N. Akkoc, S. van der Linden, M. A. Khan // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2006. – Vol. 20 (3). – P. 539–557.

77. All INFAST Investigators. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1 [Text] / J. Sieper, J. Lenaerts, J. Wollenhaupt // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73 (1). – P. 101-107.

78. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis [Text] / M. M. Ward, A. Deodhar, E. A. Akl [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2016. – Vol. 68, № 2. - P.151-166.

79. Amor, B. Les criteres de spondyloarthropathies. Criteres de classification etou d'aide au diagnostic? [Text] / B. Amor, M. Dougados, V. Listrat // *Rev Rheum.* – 1995. – Vol. 621. – P. 11–16.

80. An epidemiological survey of low back pain and axial spondyloarthritis in a Chinese Han population [Text] / Z. T. Liao, Y. F. Pan, J. L. Huang[et al.] // *Scand J Rheumatol.* – 2009. – Vol. 38 (6). – P. 455-459.

81. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? [Text] / D. Wallis, N. Haroon, R. A yearst [et al.] // *J Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40 (12). – P. 2038-2041.

82. Ankylosing spondylitis in iran; late diagnosis and its causes [Text] / M. Hajjalilo, A. Ghorbanihaghjo, A. Khabbazi [et al.] // *Iran Red Crescent Med J.* – 2014. – Vol. 16 (4). – e. 11798.

83. Ankylosing spondylitis: an overview [Text] / J. Sieper, J. Braun, M. Rudwaleit [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2002. - Vol. 61, Suppl. 3. - P. 8-18.

84. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / D. Baeten, X. Baraliakos, J. Braun [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382 (9906). – P. 1705-1713.

85. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis [Text] / C. A. Roldan, J. Chavez, P. W. Wiest [et al.] // *J Am Coll Cardio.* – 1998. – Vol. 32. – P. 1397-1404.

86. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort [Text] / W. Lee, J. D. Reveille, J. C. Jr Davis [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66 (5). – P. 633-638.

87. Ariza-Ariza, R. Physical function and health-related quality of life of Spanish patients with ankylosing spondylitis [Text] / R. Ariza-Ariza, B. Hernández-Cruz, F. Navarro-Sarabia // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 49 (4). – P. 483-487.

88. ASAS modification of the Berlin algorithm for diagnosing axial spondyloarthritis: results from the SPondyloArthritis Caught Early (SPACE)-cohort and from the Assessment of SPondyloArthritis international Society (ASAS)-cohort [Text] /

R. van den Berg, M. de Hooge, M. Rudwaleit [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72 (10). – P. 1646-1653.

89. ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis [Text] / J. Braun, T. Pham, J. Sieper [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2003. — Vol. 62 (9). — P. 817-24.

90. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis [Text] / L. Heuft-Dorenbosch, A. Spoorenberg, A. van Tubergen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – Vol. 62 (2). – P. 127-132.

91. Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients: a cross-sectional study [Text] / C. Avram, R. G. Drăgoi, H. Popoviciu [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35 (8). – P. 2017-2022.

92. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet syndrome [Text] / J. M. Moll, I. Haslock, I. F. Macrae, V. Wright // *Medicine (Baltimore).* – 1974. – Vol. 53 (5). – P. 343–364.

93. Baraliakos, X. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? [Text] / X. Baraliakos, J. Braun // *RMD Open.* – 2015. – Vol. 1, Suppl. 1. – e 000053.

94. Baraliakos, X. The contribution of imaging in the diagnosis and treatment of axial spondyloarthritis [Text] / X. Baraliakos // *Eur J Clin Invest.* – 2015. – Vol. 45 (1). – P. 81-86.

95. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B₂₇ and disease extent and persistence [Text] / H. Marzo-Ortega, D. Mc Gonagle, P. O'Connor [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68 (11). – P. 1721-1727.

96. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis [Text] / D. Poddubnyy, H. Haibel, J. Listing [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64 (5). – P. 1388-1398.

97. Baum, J. The rarity of AS in the black race [Text] / J. Baum, M. Ziff // *Arthr. Rheum.* – 1971. – Vol. 14. – P. 12-18.

98. Benhamou, M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein [Text] / M. Benhamou, L. Gossec, M. Dougados // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol.49 (3). – P. 536-541.

99. Bennett, P. Population studies of the rheumatic diseases [Text] / P. Bennett, T. Burch. - Amsterdam: The Netherland. Excerpta Medica Foundation, 1968. - P. 456–457.

100. Braun, J. Ankylosing spondylitis [Text] / J. Braun, J. Sieper // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 1379-1390.

101. Braun, J. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis [Text] / J. Braun, T. Pincus // *Clin Exp Rheumatol*. – 2002. – Vol. 20, Suppl. 28. – S. 16-22.

102. Brazilian Registry of Spondyloarthritis. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients [Text] / T. L. Skare, N. Leite, A. B. Bortoluzzo [et al.] // *Clin Exp Rheumatol*. - 2012 Vol. 30 (3). – P. 351-357.

103. Brazilian Registry on Spondyloarthritis. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis [Text] / H. M. de Carvalho, A. B. Bortoluzzo, C. R. Gonçalves [et al.] // *Clin Rheumatol*. – 2012. – Vol. 31 (4). – P. 687-695.

104. Brief Report: Clinical Course Over Two Years in Patients With Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Patients With Ankylosing Spondylitis Not Treated With Tumor Necrosis Factor Blockers: Results From the German Spondyloarthritis Inception Cohort [Text] / D. Poddubnyy, H. Haibel, J. Braun [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2015. – Vol. 67 (9). – P. 2369-2375.

105. Brophy, S. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression [Text] / S. Brophy, A. Calin // *J Rheumatol*. – 2001. – Vol. 28. – P. 2283–2288.

106. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis [Text] / M. J. Peters, I. E. van der Horst-

Bruinsma, B. A. Dijkmans, M. T. Nurmohamed // *Semin Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 34 (3). – P. 585-592.

107. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis [Text] / A. Barkhuizen, S. Steinfeld, J. Robbins [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33 (9). - P. 1805-1812.

108. Characteristics of hip involvement in patients with ankylosing spondylitis in Korea [Text] / H. Jeong, Y. H. Eun, I. Y. Kim [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2017. – Vol. 32 (1). – P. 158-164.

109. Chen, J. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis [Electronic resource] / J. Chen, C. Liu // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Vol. 2. – CD 004800.

110. Clinical characteristics and medical management of Iranian patients with ankylosing spondylitis [Text] / A. R. Jamshidi, A. Shahlaee, E. Farhadi [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 499-504.

111. Clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis in Korea: a comparison with ankylosing spondylitis [Text] / H. Jeong, J. Y. Yoon, E. J. Park [et al.] // *Int J Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 18 (6). – P. 661-668.

112. Clinical evaluation of ankylosing spondylitis in Switzerland [Text] / R. Brunner, R. O. Kissling, C. Auckenthaler, J. Fortin // *Pain Physician.* – 2002. – Vol. 5 (1). – P. 49-56.

113. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow up [Text] / W. Mau, Zeidler, R. Mau, A. Majewski [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1988. – Vol. 15. – P. 1109-1114.

114. Clinical features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: patients with peripheral joint disease (PJD) have less severe spinal disease course than those without PJD [Text] / H. J. Baek, K. C. Shin, Y. J. Lee [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2004. – Vol. 43 (12). – P. 1526-1531.

115. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis [Text] / A. Calin, J. Porta, J. F. Fries [et al.] // *JAMA.* – 1977. – Vol. 237. – P. 2613–2614.

116. Clinical presentation of patients suffering from recent onset chronic inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis: The DESIR cohort [Text] / M.

Dougados, A. Etcheto, A. Molto[et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2015. – Vol. 82 (5). – P. 345-351.

117. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis [Text] / M. Dougados, A. Gueguen, J. P. Nakache [et al.] // *J Rheumatol*. – 1999. – Vol. 26. – P. 971-974.

118. Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis [Text] / H. A. Chen, C. H. Chen, H. T. Liao [et al.] // *J Rheumatol*. – 2012. – Vol. 39 (5). – P. 1013-1018.

119. Collantes-Estevez, E. Assessment of 2 systems of spondyloarthropathy diagnostic and classification criteria (Amor and ESSG) by a Spanish multicenter study. European Spondyloarthropathy Study Group [Text] / E. Collantes-Estevez, A. Cisnal del Mazo, E. Muñoz-Gomariz // *J Rheumatol*. – 1995. – Vol. 22 (2). – P. 246-251.

120. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? [Text] / E. Unlü, O.N. Pamuk, N. Cakir // *J Rheumatol*. – 2007. – Vol. 34 (1). – P. 110-6.

121. Color Doppler and spectral Doppler ultrasound detection of active sacroiliitis in spondyloarthritis compared to physical examination as gold standard [Text] / C. Castillo-Gallego, E. De Miguel, García- M Arias [et al.] // *Rheumatol Int*. - 2017. - Vol. 37 (12). – P. 2043-2047.

122. Comparison of group-based exercise versus home-based exercise in patients with ankylosing spondylitis: effects on Bath Ankylosing Spondylitis Indices, quality of life and depression [Text] / H. Karapolat, Y. Akkoc, I. Sari [et al.] // *Clin Rheumatol*. – 2008. – Vol. 27 (6). – P. 695-700.

123. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi [Text] / A. N. Malaviya, A. Kalyani, R. Rawat, S. B. Gogia // *Int J Rheum Dis*. – 2015. – Vol. 18 (7). – P. 736-741.

124. Comparison of performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society, the European Spondyloarthropathy Study Group and the modified New York criteria in a cohort of Chinese patients with spondyloarthritis [Text] / Ho Yin

Chung, Chak Sing Lau, Ka Pik Wu [et al.] // Clin Rheumatol. – 2011. – Vol. 30. – P. 947–953.

125. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double-blind, controlled study [Text] / J. Sieper, T. Klopsch, M. Richter [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 323–329.

126. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study [Text] / J. Sieper, S. Srinivasan, O. Zamani // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72 (10). – P. 1621–1627.

127. Consistently Good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial [Text] / I. H. Song, K. G. Hermann, H. Haibel [et al.] // J Rheumatol. - 2014. – Vol. 41 (10). – P. 2034-2040.

128. Continuous Improvement of Physical Functioning in Ankylosing Spondylitis Patients by Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Three-Year Followup and Predictors [Text] / S. F. van Weely, E. L. Kneepkens, M. T. Nurmohamed [et al.] // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2016. – Vol. 68 (10). – P. 1522-1529.

129. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis [Text] / F. Kroon, R. Landewé, M. Dougados, D. van der Heijde // Ann Rheum Dis. – 2012. – Vol. 71. – P. 1623–1629.

130. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis [Text] / H. Appel, C. Loddenkemper, Z. Grozdanovic [et al.] // Arthr. Res. Ther. – 2006. – Vol. 8. – P. 143.

131. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis [Text] / J. Zochling, D. van der Heijde, M. Dougados, J. Braun // Ann Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65 (4). – P. 423–432.

132. Dagfinrud, H. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis [Electronic resource] / H. Dagfinrud, T. K. Kvien, K. B. Hagen // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. - Vol. 1. – CD 002822.

133. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis a consensual approach by the ASAS/ OMERACT MRI Group [Text] / M. Rudwaleit, A. G. Jurik, K.-G. Hermann [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1520–1527.

134. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index [Text] / T. R. Jenkinson, P. A. Mallorie, H. C. Whitelock [et al.] // *J Rheumatol.* - 1994. – Vol. 21 (9). – P. 1694-1698.

135. 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 [Text] / L. Van Praet, L. Jans, P. Carron [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73 (6). – P. 1186-1189.

136. Demographic, clinical, and laboratory features of Turkish patients with late onset ankylosing spondylitis [Text] / A. Karaarslan, H. Yilmaz, H. Aycan [et al.] // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2015. – Vol. 15 (3). – P. 64-67.

137. Development of an ASAS endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis [Text] / C. Lukas, R. Landewe, J. Sieper [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68 (1). – P. 18–24.

138. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicentre French cohort [Text] / A. Tournadre, B. Pereira, A. Lhoste [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2013. – Vol. 65 (9). – P. 1482-1489.

139. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers [Text] / A. Zink, J. Braun, J. Listing, J. Wollenhaupt // *J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27 (3). – P. 613-622.

140. Disease activity assessment in ankylosing spondylitis in a Chinese cohort: BASDAI or ASDAS? [Text] / Y. L. Au, W. S. Wong, M. Y. Mok [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2014. – Vol. 33 (8). – P. 1127-1134.

141. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? [Text] / U. Kiltz, X. Baraliakos, P. Karakostas [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2012. – Vol. 64. – P. 1415-1422.

142. Dougados, M. E. valuation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study [Text] / D. van der Heijde, H. S. Baraf, C. Ramos-Remus [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52 (4). - P. 1205-1215.

143. Duplex and color Doppler sonographic findings in active sacroiliitis [Text] / H. Arslan, M.E. Sakarya, B. Adak [et al.] // *AJR Am J Rientgeno* – 1999. – Vol. 173 (3). – P. 677-80.

144. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study [Text] / J. Oostveen, R. Prevo, J. den Boer, M. van de Laar // *J Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 1953–1958.

145. Early spondyloarthritis: usefulness of clinical screening [Text] / J. Hermann, H. Giessauf, G. Schaffler [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* - 2009. – Vol. 48 (7). – P. 812-816.

146. Effect of ankylosing spondylitis on health-related quality of life and different aspects of social life in young patients [Text] / A. Ozgül, F. Peker, M. A. Taskaynatan [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2006. – Vol. 25 (2). – P. 168-174.

147. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort [Text] / D. Poddubnyy, M. Rudwaleit, H. Haibel, [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1616–1622.

148. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Text] / D. van der Heijde [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 2136–2146.

149. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1) [Text] / J. Sieper, D. van der Heijde, M. Dougados [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72 (6). – P. 815-822.

150. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two [Text]

/ H. Haibel, M. Rudwaleit, J. Listing [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58 (7). – P. 1981-1991.

151. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study [Text] / R. Landewé, J. Braun, A. Deodhar [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73 (1). – P. 39–47.

152. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial [Text] / H. Haibel, C. Fendler, J. Listing [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73 (1). – P. 243–246.

153. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis [Text] / J. Callhoff, J. Sieper, A. Weiß [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74 (6). – P. 1241-1248.

154. Elevated serum levels of IL-6 and IL-17 may associate with the development of ankylosing spondylitis [Text] / W. Liu, Y. H. Wu, L. Zhang [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8 (10). – P. 17362-17376. #

155. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients [Text] / A. Boonen, A. Chorus, H. Miedema [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2001. – Vol. 60 (4). – P. 353-358.

156. Epidemiology of AS in Rochester, Minnesota, 1935-1973 [Text] / E. T. Carter, C. H. McKenna, D. D. Brain, L. T. Kurland // *Arthr. Rheum.* – 1979. – Vol. – 22. – P. 365-370.

157. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis [Text] / Ya-Fei Liu, Hui Dong, Sheng-Hao Tu [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2014. – Vol. 8 (5). – P. 1585–1592.

158. Evaluation of 2 screening strategies for early identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care [Text] / D. Poddubnyy, J. Vahldiek, I Spiller // *J Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38 (11). - P. 2452-2460.

159. Evaluation of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis in Chinese patients with chronic back pain: results of a 2-year follow-up study [Text] / Z. Lin, Z. Liao, J. Huang [et al.] // *Int J Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 17 (7). – P. 782-789.

160. Evaluation of complex appearance in vascularity of sacroiliac joint in ankylosing spondylitis by color Doppler ultrasonography [Text] / J. Zhu, C. Xing, Y. Jiang [et al.] // *Rheumatol Int.* - 2012. - Vol. 32 (1). – P. 69-72.

161. Evaluation of disease activity in ankylosing spondylitis; diagnostic value of color Doppler ultrasonography [Text] / A. Mohammadi, M. Ghasemi-rad, M. Aghdashi [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2013. – Vol. 42 (2). – P. 219-24.

162. Evaluation of performance of BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) in a Brazilian cohort of 1,492 patients with spondyloarthritis: data from the Brazilian Registry of Spondyloarthritides (RBE) [Text] / I. P. da Costa, A. B. Bortoluzzo, C. R. Gonçalves [et al.] // *Rev Bras Reumatol.* – 2015. - Vol. 55 (1). – P. 48-54.

163. 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 [Text] / A. Moltó, S. Paternotte, D. van der Heijde [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2015. – Vol. 74 (4). - P. 746-751.

164. Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality [Text] / L. A. Passalent, L. J. Soever, F. D. O'Shea, R. D. Inman // *J Rheumatol.* – 2010. – Vol. 37 (4). – P. 835-841.

165. Feldtkeller, E. Age at disease onset and delayed diagnosis of spondyloarthropathies [Text] / E. Feldtkeller // *Z Rheumatol.* – 1999. – Vol. 58. – P. 21–30.

166. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis [Text] / R. van den Berg, X. Baraliakos, J. Braun, D. van der Heijde // *Rheumatology (Oxford).* - 2012. – Vol. 51 (8). – P. 1388-1196.

167. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis [Text] / J. Braun, J. Davis, M. Dougados et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 316-320.

168. Frequency of axial spondyloarthritis diagnosis among patients seen by United States rheumatologists for evaluation of chronic back pain [Text] / A. Deodhar, P. J. Mease, J. D Reveille [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 1669-76.

169. Gender and disease features in Moroccan patients with ankylosing spondylitis [Text] / Y. Ibn. Yacoub, B. Amine, A. Laatiris [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2012. – Vol. 31. – P. 293-297.

170. Gender and laterality affect recurrences of acute anterior uveitis [Text] / S. Agnani, D. Choi, T. M. Martin [et al.] // *Br J Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 94 (12). – P. 1643–1647.

171. Gender differences in Iranian patients with ankylosing spondylitis [Text] / A. Shahlaee, M. Mahmoudi, M. H. Nicknam [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2015. – Vol. 34 (2). – P. 285-293.

172. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study [Text] / C. Webers, I. Essers, S. Ramiro[et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55 (3). – P. 419-428.

173. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study [Text] / Atul Deodhar, Jürgen Braun, Robert D Inman [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74 (4). – P. 757–761.

174. Gouveia, E. B. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview [Text] / E. B. Gouveia, D. Elmann, M. S. Morales // *Rev Bras Reumatol.* – 2012. – Vol. 52 (5). – P. 742-756.

175. Gran, J. T. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients [Text] / J. T. Gran, J. F. Scomsvoll // *Br. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 766-771.

176. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort [Text] / D. Poddubnyy, M. Protopopov, H. Haibel [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75 (12). – P. 2114-2118.

177. High intraindividual week-to-week variability in BASDAI and BASFI values: are several evaluations needed before starting or stopping TNF antagonist therapy for

spondyloarthropathies? [Text] / J. M. Berthelot, L. Tortellier, D. Lavy-Bregeon [et al.] // *Join Bone Spine*. – 2008. – Vol. 75. – P. 167–171.

178. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the German SPondyloarthritis Inception Cohort [Text] / D. Poddubnyy, M. Protopopov, H. Haibel [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2016. – Vol. 75 (12). – P. 2114-2118.

179. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort [Text] / S. Ramiro, D. van der Heijde, A. van Tubergen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73 (8). – P. 1455-1461.

180. Higher prevalence of extraarticular manifestations in ankylosing spondylitis with peripheral arthritis [Text] / G. Singh, A. Lawrence, V. Agarwal [et al.] // *J Clin Rheumatol*. – 2008. – Vol. 14 (5). – P. 264–266.

181. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery [Text] / B. Cruyssen, E. Munoz-Gomariz, P. Font [et al.] // *Rheumathology*. – 2010. – Vol. 49. – P. 73-81.

182. HLA-B₂₇ and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study [Text] / M. van Onna, A. G. Jurik, D. van der Heijde [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – Vol. 70 (11). – P. 1981-1985.

183. HLA-B₂₇ positive patients differ from HLA-B₂₇ negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis [Text] / H. Y. Chung, P. Machado, D. van der Heijde [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – Vol. 70 (11). – P. 1930-1936.

184. Home based and group based exercise programs in patients with ankylosing spondylitis: systematic review [Text] / S. Lopes, S. Costa, C. Mesquita, J. Duarte // *Acta Reumatol Port*. – 2016. - Jan 5.

185. How to diagnose axial spondyloarthritis early [Text] / M. Rudwaleit, D. van der Heijde, M. A. Khan [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2004. – Vol. 63. – P. 535—543.

186. Human leukocyte antigen-B27-associated uveitis: long-term follow-up and gender differences [Text] / A. M. Braakenburg, H. W. de Valk, J. de Boer, A. Rothova // *Am J Ophthalmol.* – 2008. – Vol. 145 (3). – P. 472–479.

187. Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain [Text] / L. van Hooft, J. Luime, H. Han [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2014. – Vol. 66 (3). – P. 446-453.

188. Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: how useful are items indicative of inflammatory back pain? [Text] / A. Braun, E. Saracbası, J. Grifka // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70 (10). – P. 1782-1787.

189. Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone –cartilage interface and subchondral bone marrow [Text] / H. Appel, M. Kuhne, S. Spiekermann [et al.] // *Arthr Rheum.* – 2006. – Vol. 54 (6). – P. 1805-1813.

190. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging [Text] / X. Baraliakos, R. Landewe, K. G. Herman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 730-734.

191. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria [Text] / M. Rudwaleit, A. Metter, J. Listing [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54 (2). – P. 569-578.

192. Inflammatory low back pain: high negative predictive value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of inflamed sacroiliac joints [Text] / A. Klauser, E.J. Halpern, F. Frauscher [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. - Vol. 53 (3). – P. 440-444.

193. Jeroen, P. Cost-Effectiveness Evaluation of Etoricoxib versus Celecoxib and Nonselective NSAIDs in the Treatment of Ankylosing Spondylitis [Electronic resource] / P. Jeroen, J. Taylor, S. Taylor // *Norway International Journal of Rheumatology Volume.* – 2011.

194. Jois, R. N. Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care [Text] / R. N. Jois, A. J. Macgregor K. Gaffney // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 1364-1366.

195. Juergen, Braun. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis [Text] / Juergen Braun, Robert Inman // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol.69. – P. 1264-1268.

196. Khan, M. A. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment [Text] / M. A. Khan // Ann Rheum Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl.). – iii 3-7.

197. Long-Term Maintenance of Improvements in Patient-Reported Outcomes With Certolizumab Pegol in Patients With Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 96-Week Results of the Rapid-Axspa Study [Text] / J. Sieper, A. Kivitz, A. van Tubergen [et al.] // Value Health. – 2014. – Vol. 17 (7). – P. 385-386.

198. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab [Text] / D. van der Heijde, M. Breban, D. Halter [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2015. – Vol. 54 (7). – P. 1210-1219.

199. Maloy, K. IL-23 / IL-17 axis in intestinal inflammation [Text] / K. Maloy // J Internal Med. – 2008. – Vol. 263. – P. 584–590.

200. Methotrexate for ankylosing spondylitis [Electronic resource] / J. Chen, M. M. Veras, C. Liu, J. Lin // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 2.

201. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model [Text] / L. Van Praet, F. E. Van den Bosch, P. Jacques [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72 (3). – P. 414-417.

202. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes [Text] / J. Braun, U. Kiltz, M. Sarholz [et al.] // Expert Rev Clin Immunol. – 2015. – Vol. 11 (8). – P. 935-946.

203. Mortality in ankylosing spondylitis [Text] / J. Zochling, J. Braun // Clin Exp Rheumatol. – 2008. – Vol. 26, Suppl. 51. – S. 80-84.

204. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study [Text] / S. Exarchou, E. Lie, U. Lindström // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75 (8). – P. 1466-1472.

205. Mortality in patients with ankylosing spondylitis in Argentina [Text] / E. A. Buschiazzo, E. E. Schneeberger, F. A. Sommerfleck [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35 (9). – P. 2229-2233.

206. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) [Text] / J. Sieper, D. van der Heijde, R. Landewé [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68 (6). – P. 784–788.

207. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis—a population-based survey [Text] / J. Zochling, M. H. Bohl-Bühler, X. Baraliakos [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2006. – Vol. 25 (6). – P. 794-800.

208. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial [Text] / A. Wanders, D. van der Heijde, R. Landewe [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52 (6). – P. 1756–1765.

209. On behalf of the Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families [Text] / R. Said-Nahal, C. Miceli-Richard, J. M. Berthelot [et al.] // *Arthr Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1356—1365.

210. Ozdemir, O. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationships with spinal mobility, disease activity and functional status [Text] / O. Ozdemir // *Rheumatol Int.* – 2011. – Vol. 31 (5). – P. 605-610.

211. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritides [Text] / P. Jacques, L. van Praet, P. Carron [et al.] // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2012. – Vol. 38 (3). – P. 569–582.

212. Patients with Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study [Text] / N. N. Haroon, J. M. Paterson, P. Li [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2015. – Vol. 15, № 163 (6). – P. 409-416.

213. 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 [Text] / R. van den Berg, M. de Hooge, F. van Gaalen [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 52 (8). – P. 1492-1499.

214. Performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria for the classification of spondyloarthritis in early spondyloarthritis clinics participating in the ESPERANZA programme [Text] / E. Tomero, J. Mulero, E. de Miguel [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014. – Vol. 53 (2). – P. 353-360.

215. Peters, N. D. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis [Text] / N. D. Peters, L. Ejstrup // *Scand J Rheumatol*. – 1992. – Vol. 21 (3). – P. 134-138.

216. Poddubnyy, D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? [Text] / D. Poddubnyy // *Ther Adv Musculoskelet Dis*. – 2013. – Vol. 5 (1). – P. 45-54.

217. Poddubnyy, D. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment [Text] / D. Poddubnyy, J. Sieper // *Curr Opin Rheumatol*. – 2014. – Vol. 26 (4). – P. 377-383.

218. Power Doppler ultrasonography in the evaluation of infliximab treatment for sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis [Text] / Y. Jiang , L. Chen , J. Zhu [et al.] // *Rheumatol Int*. - 2013. - Vol. 33 (8). – P. 2025-2029.

219. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy [Text] / N. Vastesaeger, D. van der Heijde, R. D. Inman [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2011. Vol. 70 (6). – P. 973–981.

220. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies [Text] / B. Amor, R. S. Santos, R. Nahal [et al.] // *J. Rheumatol*. – 1994. – Vol. 21. – P. 1883-1887.

221. Predictive factors of radiographic progression in ankylosing spondylitis [Text] / H. Kim, J. Lee, J. K. Ahn [et al.] // *Korean J Intern Med*. – 2015. – Vol. 30 (3). – P. 391-397.

222. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland - a nationwide study [Text] / A. J. Geirsson, H. Eyjolfsdottir, G. Bjornsdottir [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2010. – Vol. 28 (3). – P. 333-340.

223. Prevalence and clinical characteristics of dactylitis in spondylarthritis: a descriptive analysis of 275 patients [Text] / J. Payet, L. Gossec, S. Paternotte [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2012. – Vol. 30 (2). – P. 191-196.

224. Prevalence of rheumatic symptoms, RA, AS, and gout in Shanghai, China: a COPCORD study [Text] / S. M. Dai, X. H. Han, D. D. Brian [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 2245-2251.

225. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B₂₇ in the French population: results of the GAZEL cohort [Text] / F. Costantino, A. Talpin, R. Said-Nahal [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74 (4). – P. 689-693.

226. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age [Text] / A. M. Chorus, H. S. Miedema, A. Boonen, S. Van Der Linden // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – Vol. 62 (12). – P. 1178-1184.

227. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis according to tumor necrosis factor blocker exposure: Observation Study of Korean Spondyloarthropathy Registry (OSKAR) data [Text] / T. J. Kim, J. H. Shin, S. Kim [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2016. – Vol. 83 (5). – P. 569-572.

228. Radiographic progression is associated with increased cardiovascular risk in patients with axial spondyloarthritis [Text] / K. Y. Kang, Y. H. Her, J. H. Ju [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2015. – Vol. 23. – P. 1-6.

229. Rate and predisposing factors of sacroiliac radiographic progression after a 2 years follow-up period in recent onset spondyloarthritis [Text] / M. Dougados, C. Demattei, R. van den Berg [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. - Mar 18.

230. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis [Text] / D. Poddubnyy, M. Rudwaleit, H. Haibel [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 1369–1374.

231. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis [Text] / A. Spoorenbergtr, D. van der Heijde, E. de Klerk [et al.] // *J Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 980-984.

232. Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program for Axial Spondyloarthritis. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort [Text] / A.Ciurea, A. Scherer, P. Exer [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65 (12). - P. 3096-3106.

233. Roussou, E, Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritides [Text] / E. Roussou, S. Sultana // *Clin Rheumatol.* – 2011. – Vol. 30 (1). – P.121-127.

234. Rudwaleit, M. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? [Text] / M. Rudwaleit, M. A. Khan, J. Sieper // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 1000-1008.

235. Sampaio-Barros PDJ Effect of enthesitis on 1505 Brazilian patients with spondyloarthritis [Text] / S. Carneiro, A. Bortoluzzo, C. Gonçalves [et al.] // *Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40 (10). – P. 1719-1725.

236. Scanning of the sacroiliac joint and entheses by color Doppler ultrasonography in patients with ankylosing spondylitis [Text] / Y. Hu, J. Zhu, Q. Xue [et al.] // *J Rheumatol.* – 2011. - Vol. 38 (8). – P. 1651-1655.

237. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria [Text] / K. M. Fagerli, E. Lie, D. van der Heijde [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51 (8). – P. 1479-1483.

238. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity [Text] / J. Gratacós, A. Collado, X. Filella [et al.] // *Br J Rheumatol.* – 1994. – Vol. 33 (10). – P. 927-931.

239. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis [Text] / M. C. Park, S. W. Lee, S. T. Choi [et al.] // *Scand J Rheumatol.* – 2007. – Vol. 36 (2). – P. 101-106.

240. Sieper, J. How to screen for axial spondyloarthritis in primary care? [Text] / J. Sieper. // *Curr Opin Rheumatol.* – 2012. – Vol. 24 (4). - P. 359-362.

241. Sieper, J. New treatment targets for axial spondyloarthritis [Text] / J. Sieper // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Vol. 55, Suppl 2. – P. 1138-1142.

242. Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondyloarthritis [Text] / A. Spadaro, A. Iagnocco, G. Baccano [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2009. - Vol. 68 (10). – P. 1559-1563.

243. Spectrum of ankylosing spondylitis in Portugal. Development of BASDAI, BASFI, BASMI and mSASSS reference centile charts [Text] / F. M. Pimentel-Santos, A. F. Mourão, C. Ribeiro [et al.] // *Clin Rheumatol*. – 2012. – Vol. 31 (3). – P. 447-454.

244. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome [Text] / A. Boonen, B. V. Cruyssen, K. de Vlam [et al.] // *J.Rheumatol*. – 2009. – Vol. 36. – P. 1249-1255.

245. SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (ASAS) Classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and Final Selection [Electronic resource] / M. Rudwaleit, R. Landewé, D. van der Heijde [et al.] // *Ann Rheum Dis* published online 17 Mar 2009.

246. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis [Text] / W. P. Maksymowych, R. D. Inman, D. Salonen [et al.] // *Arthr. Rheum*. – 2005. – Vol. 53. – P. 502-509.

247. Switching from infliximab or etanercept to adalimumab in resistant or intolerant patients with spondyloarthritis: a 4-year study [Text] / A. Spadaro, L. Punzi, A. Marchesoni [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol. 49 (6). – P. 1107–1111.

248. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis [Text] / Y. Gong, N. Zheng, S. B. Chen [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2012. – Vol. 64 (5). – P. 1399-1406.

249. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis [Text] / J. Sieper, M. Rudwaleit, X. Baraliakos [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2009. – Vol. 68 (2). – P. 1–44.

250. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients [Text] / M.

Dougados, M. A. d'Agostino, J. Benessiano [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2011. – Vol. 78 (6). – P. 598-603.

251. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): Classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal [Text] / M. Rudwaleit, R. Landewé, D. van der Heijde [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2009. – Vol. 68 (6). – P. 770-776.

252. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort [Text] / Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2009. – Vol. 60. – P. 717–727.

253. The European Spondyloarthropathy's Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathies [Text] / M. Dougados, S. van der Linden, R. Juhlin [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 1991. – Vol. 34. – P. 1218–1230.

254. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic [Text] / D. Poddubnyy, H. Brandt, J. Vahldiek [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2012. – Vol. 71 (12). – P. 1998-2001.

255. The Impact of TNF inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis [Text] / N. Haroon, R. D. Inman, T. J. Learch [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2013. – Vol. 65 (10). – P. 2645-2654.

256. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [Text] / L. Heuft-Dorenbosch, A. van Tubergen, A. Spoorenberg [et al.] // *Arthr Rheum*. – 2004. – Vol. 51 (2). – P. 154–159.

257. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study [Text] / R. Burgos-Varga, J. C. Wei, M. U. Rahman [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2016. – Vol. 7, № 18 (1). – P. 132.

258. The prevalence of axial spondyloarthritis in the UK: a cross-sectional cohort study [Text] / L. Hamilton, A. Macgregor, A. Toms[et al.] // *BMC Musculoskelet Disord*. – 2015. – Vol. 21 (16). – P. 392.

259. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study [Text] / S. Exarchou, U. Lindström, J. Askling [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2015. – Vol. 9 (17). – P. 118.

260. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B₂₇ positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population [Text] / S. M. van der Linden, H. A. Valkenburg, B. M. de Jongh, A. Cats // *Arthritis Rheum.* – 1984. – Vol. 27 (3). – P. 241-249.

261. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force [Text] / J. S. Smolen, J. Braun, M. Dougados [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73 (1). – P. 6–16.

262. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial [Text] / J. Braun, J. Brandt, I. Listing [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1187—1193.

263. Tumor Necrosis Factor- α Inhibition in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Treatment Response, Drug Survival, and Patient Outcome [Text] / J. Corli, R. M. Flipo, P. Philippe [et al.] // *J Rheumatol.* – 2015. – Vol. 42 (12). – P. 2376-2382.

264. Uhrin, Z. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis [Text] / Z. Uhrin, S. Kuzis, M. M. Ward // *Arch Intern Med.* – 2000. – Vol. 160 (19). – P. 2969-2975.

265. Ultrasound detection of heel enthesitis: a comparison with magnetic resonance imaging [Text] / M. Kamel, H. Eid, R. Mansour // *J Rheumatol.* – 2003. Vol. 30(4). – P. 774-778.

266. Ultrasonography a useful modality for documenting sacroiliitis in radiographically negative inflammatory back pain: a comparative evaluation with MRI [Text] / A. Ghosh, S. Mondal, D. Sinha [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2014. Vol. 53(11). – P. 2030-4.

267. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup [Text] / P. D. Sampaio-Barros, A. B. Bortoluzzo, R. A. Conde [et al.] // *J Rheumatol.* – 2010. – Vol. 37 (6). – P. 1195-1199.

268. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients [Text] / J. Braun, M. Bollow, U. Eggens [et al.] // *Arthr Rheum.* – 1994. – Vol. 37. – P. 1039–1045.

269. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early axial spondyloarthritis in daily practice: Data from the DESIR cohort [Text] / A. Molto, B. Granger, D. Wendling [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2017. – Vol. 84 (1). – P. 79-82.

270. Uveitis as the initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies [Text] / J. Fernandez-Melon, S. Munoz-Fernandez, V. Hidalgo [et al.] // *J Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31 (3). – P. 524–527.

271. Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview [Text] / F. Cantini, C. Nannini, E. Cassarà [et al.] // *J Rheumatol Suppl.* – 2015. – Vol. 93. – P. 27-29.

272. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years [Text] / S. Z. Aydin, W. P. Maksymowych, A. N. Bennett [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 56-60.

273. Van der Heijde, D. Justification for including MRi as a tool in the diagnosis of axial SpA [Text] / D. van der Heijde, M. Rudwaleit, R. Landewe, J. Sieper // *Nat Rev Rheumatol.* – 2010. – Vol. 6 (11). – P. 670–672.

274. Van der Linden, S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria [Text] / S. Van der Linden, H. Valkenburg, A. Cats // *Arthritis Rheum.* – 1984. – Vol. 27. – P. 361-368.

275. Van Tubergen, A. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologist and rheumatologists: does training improve quality? [Text] / A. Van Tubergen, L. Heuft-Dorenbosch, G. Schulpen // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 519-525.

276. Wang, R. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials [Text] / R. Wang, A. Dasgupta, M. M. Ward // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75 (6). – P. 1152-1160.

277. Weisman, Michael H. The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–10 [Text] / Michael H. Weisman, James P Witter, John D Reveille // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72 (3). – P. 369–373.

278. Wendling, D. The IL-23/Th-17 pathway in spondyloarthritis: The Royal Road? [Text] / D. Wendling, X. Guillot, C. Prati // *Joint Bone Spine*. – 2014. - Sep 19, pii. - S. 1297-1319.

279. Whole body MR imaging in ankylosing spondylitis: a descriptive pilot study in patients with suspected early and active confirmed ankylosing spondylitis [Text] / U. Weber, C. W. A. Pfirrmann, R. O. Kissling [et al.] // *BMC Musculoskeletal disorders*. – 2007. – Vol. 8. – P. 20-27.

280. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis [Text] / A. Boonen, A. Chorus, H. Miedema [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2001. – Vol. 60 (11). – P. 1033-1039.

281. Wright, V. Seronegative spondyloarthritis [Text] / V. Wright, J. M. H. Moll. - Amsterdam: North Holland publishing, 1976. – p. 253.

282. Zeboulon, N. Prevalence and characteristics of uveitis in spondyloarthropathies: a systematic literature review [Text] / N. Zeboulon, M. Dougados, L. Gossec // *Ann Rheum Dis*. – 2008. Vol. 67 (7). – P. 955–959.

283. Zeng, Q. Y. Ankylosing spondylitis in Shantou, China: 15v years clinical experience [Text] / Q. Y. Zeng // *J. Rheumatol*. – 2003. – Vol. 30. – P. 1816-1821.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

BASDAI

Пожалуйста, дайте ответ на каждый приведенный ниже вопрос, сделав отметку на каждой соответствующей клетке (обведите соответствующую цифру).

1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?

Не было

Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2. Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?

Не было

Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3. Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?

Не было

Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?

Не было

Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)?

Не было

Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю)?

Не было

2 часа и больше

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Пожалуйста, дайте ответ на каждый приведенный ниже вопрос, сделав отметку на каждой соответствующей клетке (обведите соответствующую цифру).

Приложение Б

BASFI

Пожалуйста, дайте ответ на каждый приведенный ниже вопрос, сделав отметку на каждой соответствующей горизонтальной линии (в виде вертикальной черточки).

1. Могли ли Вы надеть носки или колготки без посторонней помощи или использования приспособлений, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2. Могли ли Вы нагнуться вперед, чтобы поднять ручку с пола без использования приспособлений, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3. Могли ли Вы дотянуться рукой до высоко расположенной полки без посторонней помощи или использования приспособлений, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Могли ли Вы встать со стула без помощи рук и без посторонней помощи, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Могли ли Вы встать с пола из положения лежа на спине без посторонней помощи, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6. Могли ли Вы стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут, не ощущая дискомфорта, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

7. Могли ли Вы подняться вверх на 12-15 ступенек, не опираясь на перила или трость (опираясь одной ногой на каждую ступеньку), в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

8. Могли ли Вы повернуть голову и посмотреть за спину, не поворачивая туловище, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

9. Могли ли Вы заниматься физически активными видами деятельности (например, физическими упражнениями, спортом, работой в саду), в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

10. Могли ли Вы поддерживать активность в течение всего дня (дома или на работе), в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ПРИЛОЖЕНИЕ В



Рекомендации по инициации терапии иФНО α при АС