

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ
ИМЕНИ В. А. НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

Агафонова Екатерина Михайловна

**КОКСИТ ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ.**

14.01.22 — Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Эрдес Шандор

Москва — 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Определение, классификация и эпидемиология аксиального спондилоартрита	12
1.2. Коксит при аксиальном спондилоартрите	15
1.2.1. Диагностика коксита при аксиальном спондилоартрите	19
1.3. Тактика ведения пациентов с аксиальным спондилоартритом при поражении тазобедренных суставов	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Общая характеристика исследования	34
2.2. Материал первой части исследования	34
2.2.1. Общая характеристика больных группы 1	36
2.2.2. Общая характеристика больных группы 2	37
2.3. Материал второй части исследования	39
2.3.1. Дизайн исследования второй части исследования	39
2.3.2. Общая характеристика больных проспективной группы	40
2.3.3. Общая характеристика больных контрольной группы	41
2.4. Методы исследования	43
2.4.1. Клинические методы исследования	43
2.4.2. Лабораторные методы исследование	44
2.4.3. Активность заболевания	45
2.4.4. Инструментальное обследование	45
2.4.5. Характеристика лекарственной терапии	46
2.5. Статистическая обработка данных	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
3.1. Результаты одномоментного исследования	49
3.1.1. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристики пациентов с анкилозирующим спондилитом имеющих коксит (группа 1)	49
3.1.2. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом (группа 2)	56
3.1.3. Сравнительная характеристика пациентов с АС и нр-аксСпА, имеющих коксит	62
3.2. Эволюция коксита при аксиальном спондилоартрите: результаты двухгодичного наблюдения	65
3.2.1. Клиническая и инструментальная характеристика коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом при динамическом наблюдении в течение двух лет	65

3.2.2. Оценка рентгенологического прогрессирования коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом (проспективная группа n = 77)	72
3.2.3. Сравнение трех схем терапии у пациентов с аксиальным спондилоартритом и кокситом	75
3.2.4. Взаимосвязь клинических проявлений аксиального спондилоартрита и прогрессирования коксита	92
3.2.5. Оценка рентгенологического прогрессирования коксита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом (группа контроля)	93
3.3. Алгоритм диагностики и лечение коксита при аксиальном спондилоартрите	97

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 102

Выводы	111
Практические рекомендации	113
Список сокращений	114
Библиографический список	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. С появлением новых возможностей диагностики и лечения, представление об аксиальных спондилоартритах (аксСпА) полностью изменилось. В 2009 г. *The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)* разработало критерии, которые выделили аксСпА как отдельную нозологическую единицу [102]. В данную группу входят неретгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС). Основным различием между ними является наличие рентгенологически выявляемого сакроилиита (СИ) у последнего [24; 42; 111]. Так, что же такое «нр-аксСпА»? Данное понятие введено для раннего выявления пациентов с воспалительной болью в спине (ВБС) и симптомами СпА [111]. В то же время термин «ранняя стадия аксСпА» также четко не определен, поскольку продолжительность симптомов СпА может быть одинаковой у пациентов как с нр-аксСпА, так и с АС. В связи с этим в исследованиях, где употребляется понятие «ранний аксСпА или АС», имеется в виду продолжительность симптомов болезни от двух до пяти лет [103; 112] или не более трех лет [94; 108; 115].

Учитывая мультифакторную природу аксСпА, его отличительной особенностью является клиническое разнообразие симптомов, которые, в свою очередь, подразумевает не только разные проявления заболевания, но и разную скорость развития структурных и органических повреждений. Соответственно, картина заболевания может быть представлена широким спектром проявлений — от легких «малосимптомных», практически не беспокоящих пациента, до более тяжелых, приводящих к инвалидизации буквально за несколько лет.

Воспаление тазобедренных суставов (ТБС) (от лат. *coxitis*, *coxa* — «тазобедренный сустав» + *-itis*) — одно из характерных проявлений группы СпА в целом. Использование термина «коксит» при СпА, по-видимому, наиболее правильно, поскольку он подчеркивает первичность воспаления в патологии этих суставов.

Вовлечение тазобедренных суставов (ТБС) является одним из наиболее прогностически неблагоприятным признаком заболевания, приводящим к ранней инвалидизации больных АС [21; 49]. По данным Amor и соавт. [41], при вовлечении ТБС практически не встречается легкого течения АС.

Зарубежные регистры показывают, что частота коксита при АС варьируется от 9 до 38 %, причем 5–8 % из этих больных требуют тотального эндопротезирования сустава [116]. В России частота коксита среди пациентов с АС составляет около 50 % [8; 18], то есть каждый второй пациент имеет поражение ТБС.

Данных о частоте поражения ТБС у пациентов на ранней стадии аксСпА нет. Также до сих пор неизвестно, какие факторы приводят к развитию и прогрессированию коксита у пациентов с аксСпА. В настоящее время отсутствует общепринятый алгоритм диагностики данного патологического состояния, особенно на ранней стадии. Проведенные ранее исследования показали, что коксит у пациентов с АС в среднем развивается через пять-десять лет от начала заболевания, а у части больных при установке диагноза уже имеются необратимые изменения в ТБС [4; 7; 6; 20; 26]. В то же время у большей части пациентов с АС коксит так и не развивается или перестает прогрессировать [4; 7; 29; 34; 49].

Основным методом диагностики коксита в настоящее время является рентгенологический, который выявляет уже необратимые изменения, произошедшие в суставе. В последнее время все чаще при наличии клиники и отсутствии рентгенологических изменений для выявления повреждения ТБС используют ультразвуковое (УЗ) и магниторезонансное томографическое (МРТ) исследования. Однако эффективность МРТ и УЗИ ТБС для ранней диагностики коксита на сегодняшний день не изучено.

К настоящему времени имеются только единичные работы, посвященные использованию МРТ или УЗИ для выявления коксита у пациентов АС. Данные зарубежных авторов неоднозначны, что требует дальнейшего изучения и

сопоставления клинической картины и результатов инструментальных методов исследований.

Важной проблемой коксита при аксСпА является отсутствие четких рекомендаций по его диагностике и лечению. Терапией первой линии для аксСпА являются нестероидные противовоспалительные (НПВП), которые у больных аксСпА влияют на рентгенологическое прогрессирование структурных изменений в позвоночнике и суставах. НПВП эффективны для лечения аксСпА больше, чем при ревматоидном артрите или остеоартрите, при которых они используются в основном как вспомогательные лекарственные средства. Данная терапия, возможно, и влияет на течение и исходы СпА [17; 37; 39; 111; 114; 123], однако эффект при кокситах до сих пор не был изучен.

Для лечения хронических воспалительных ревматологических заболеваний на сегодняшний день используется большое количество препаратов с различным фармакологическим действием, которые способны подавить воспаление [22]. Золотым стандартом в ревматологии для лечения многих заболеваний является метотрексат, однако его эффективность при аксСпА остается сомнительной.

Введение в клиническую практику терапии аксСпА ингибиторов ФНО- α (иФНО- α) значительно улучшило прогноз пациентов, в том числе имеющих коксит. В 2006 г. было опубликовано первое сообщение о единичном наблюдении, показавшим что инфликсимаб (ИНФ) позитивно влияет на размер суставной щели суставов больных АС с кокситом [69]. Недавно этот результат был подтвержден на когорте уже из 20-ти больных АС, которые в среднем в течение шести лет получали ИНФ [86]. Необходимы дальнейшие контролируемые исследования для уточнения вопроса: будут ли и другие лекарственные препараты предотвращать остеодеструктивные изменения в ТБС у больных с аксСпА.

Степень разработанности темы. Учитывая вышеперечисленное, следует отметить, что до настоящего времени отсутствуют данные по сопоставлению различных методов визуализации, по эффективности стандартной терапии НПВП и иФНО- α на клинические проявления коксита (боль, функция суставов) и

воспалительные изменения в структурах ТБС, а также на рентгенологическое прогрессирование коксита.

В нынешних условиях проблема воспаления ТБС у больных аксСпА представляется весьма серьезной, однако мало освещенной и практически не изученной в Российской Федерации. Ранняя диагностика коксита имеет важное значение и в будущем при своевременной начатой адекватной терапии основного заболевания может уменьшить риск развития структурных повреждений ТБС и раннюю инвалидизацию больных.

Цель диссертационного исследования — на основании комплексного клинико-инструментального исследования изучить особенности течения коксита при аксиальном спондилоартрите на фоне разных схем терапии.

Для достижения поставленной цели в настоящей работе необходимо решить следующие **задачи**:

- представить сравнительную характеристику результатов инструментальных методов исследований поражения тазобедренных суставов у пациентов аксиальным спондилоартритом с учетом картины заболевания;

- определить частоту поражения тазобедренных суставов у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом;

- сравнить влияние разных схем лечения (монотерапии НПВП, комбинации НПВП + БПВП, НПВП + БПВП + иФНО- α) на проявления коксита.

- оценить динамику воспалительных изменений в тазобедренных суставах при аксиальном спондилоартрите по данным МРТ и УЗИ;

- оценить скорость и факторы рентгенологического прогрессирования коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом;

Научная новизна исследования. Впервые представлена оценка частоты коксита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом.

Впервые в Российской Федерации по результатам длительного наблюдения дана подробная клинико-инструментальная характеристика коксита при аксиальном спондилоартрите.

На основании проспективного наблюдения впервые дана характеристика инструментальных проявлений коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом в динамике.

Впервые представлен метод определения скорости прогрессирования коксита, в основе которой производится расчет суммарной стадии рентгенологических изменений в тазобедренных суставах у больных с аксиальным спондилоартритом.

Впервые в Российской Федерации проведена сравнительная оценка влияния различных схем лечения на течение коксита при аксиальном спондилоартрите.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты данного исследования могут быть использованы врачами ревматологами для комплексного обследования и лечения пациентов с кокситом при аксиальном спондилоартрите как в стационаре, так и в поликлинике.

На основании клинической и инструментальной оценки разработан алгоритм диагностики коксита при аксиальном спондилоартрите. На основании результатов проведённой работы для практического использования рекомендованы магнитно-резонансная томография и ультразвуковая диагностика как методы обследования, выявляющие поражение тазобедренных суставов на ранней стадии.

Результаты анализа эффективности различных схем лечения коксита могут быть использованы ревматологами для оптимизации терапии больных аксиальным спондилоартритом.

Раннее выявление, динамическое наблюдение за пациентами с поражением ТБС помогут предотвратить серьезные осложнения и улучшить прогноз течения заболевания.

Методология и методы исследования. В исследование включено 300 пациентов с аксиальным спондилоартритом. Настоящая работа выполнена в два этапа. На первом этапе изучались две выборки больных: на 125 больных АС были изучены особенности диагностики коксита и на когорте раннего аксСПА «КоРСАр» представлена частота коксита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Эволюция коксита изучалась в рамках проспективного

наблюдения за пациентами с аксиальным спондилоартритом. Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование. Обработка статистических данных включала описательные и сравнительные методы, кластерный и корреляционный анализ.

В результате проведенного исследования **на защиту выносятся следующие положения:**

1. Комплексное обследование пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом позволяет выявить поражение тазобедренных суставов даже при малосимптомном течении.

2. Факторами, влияющими на развитие коксита при аксиальном спондилоартрите, является совокупность таких признаков, как высокая клиническая активность заболевания, наличие периферического артрита, позитивность по HLA B27 и мужской пол.

3. Терапия ингибиторами фактора некроза опухоли альфа позволяет замедлить скорость прогрессирования коксита и обеспечивает низкую активность болезни у пациентов с аксиальным спондилоартритом.

4. У пациентов с аксиальным спондилоартритом скорость прогрессирования рентгенологического коксита выше в первые годы от начала заболевания.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. Для каждого пациента с аксиальным спондилоартритом разработана индивидуальная регистрационная карта. Автор на клинической базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой провел клинические обследования пациентов, проанализировал лабораторные, рентгенологические и другие инструментальные методы обследования пациентов согласно плану исследования, проводил динамическое наблюдение за больными.

Диссертант создал электронную базу для хранения и использования данных; обработку статических данных проводил самостоятельно.

Совместно с научным руководителем создана формула для анализа рентгенологического прогрессирования коксита, на основании которой был разработан алгоритм для диагностики и лечения коксита. На основе проведенной

статистической обработки полученной информации, анализа результатов исследования автор сформулировал выводы, разработал практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в практику. Основные результаты работы внедрены в практику преподавания курса для врачей и ординаторов, а также на циклах последипломной подготовки ревматологов и врачей травматологов-ортопедов в ФГБНУ НИИР им В. А. Насоновой.

Публикации по теме диссертации. По результатам диссертационного исследования опубликовано: две оригинальные статьи в зарубежных журналах, девять оригинальных статей в изданиях, журналах ВАК при Минобрнауки России.

Степень достоверности и апробация работы. Основные результаты исследования доложены автором на российских конференциях проводимых в г. Казани: «Спондилоартриты в XXI веке ». (2016 г.); XXI Российской научно-практической конференции с международным участием «Лечение боли: успехи и проблемы» — 2019 г.; в г. Санкт-Петербурге: «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» — 2017 г., 2019 г., 2020 г.; в г. Москве: конференция молодых ученых Института ревматологии — 2016 г.; Всероссийской школе ревматологов имени академика В. А. Насоновой — XIII-2016 г., XIV-2017 г., XVI-2018 г., XVII-2019 г., XVIII-2020 г.; VII Съезде ревматологов — 2017 г.; III Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» в рамках III Всероссийской конференции молодых терапевтов» — 2017 г.; Евразийском конгрессе ревматологов — IV-2018 г, V-2020 г., а также на основных международных конференциях: Европейском конгрессе ревматологов “*EULAR*” (Амстердам, 2018 г., Мадрид, 2019 г.); IV Международном конгрессе “*CORA*” (Болонья, 2017 г.); Национальной конференции по ревматологии в Болгарии (Ахелой, 2017 г.); 11th *International Congress on Spondyloarthritides* (Бельгия, 2018 г.).

Первичная экспертиза диссертации проведена на ученом совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой) — протокол заседания от 6 апреля 2021 г. № 8.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, из трех глав, в которых изложены результаты собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 39 отечественных и 87 зарубежных источников. Диссертация проиллюстрирована 40 рисунками, 39 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, классификация и эпидемиология аксиального спондилоартрита

Спондилоартриты (СпА) представляют собой группу хронических ревматических заболеваний, в которую входят анкилозирующий спондилит (АС), реактивный артрит, псориатический артрит (ПсА) и СпА ассоциированный с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) и недифференцированный СпА [85]. Все эти заболевания как отдельную нозологическую форму объединяет частое поражение аксиального скелета, внеаксиальные проявления — периферический артрит, энтезит, а также внескелетные проявления — поражения глаз, кишечника и кожи.

С конца XX века СпА изучают очень активно, в настоящий момент разработаны классификационные критерии для каждой нозологической формы заболевания [35; 38; 107]. В 2009 г. ASAS сформулировала обновленную классификацию СпА [102]. В соответствии с ней [104] разделяют клинические группы СпА: аксиального (аксСпА) — с преимущественным поражением осевого скелета; периферического — с преимущественным поражением периферических суставов [24]. Для обоих фенотипов болезни разработаны соответствующие классификационные критерии [104].

На данный момент для диагностики аксСпА используют критерии, которые предлагают определить заболевание двумя способами: первый базируется на выявлении воспаления крестцово-подвздошных суставов (КПС) инструментальными методами (магнитно-резонансная томография (МРТ) или рентгенография) у пациента с хронической воспалительной болью в позвоночнике, которая начиналась до 45 лет, в комплексе даже с одним клиническим проявлением заболевания; второй — при наличии двух и более

характерных для СпА клинических признаков и наличие HLA В 27 гена [102] (рис.1).

Классификационные критерии ASAS для аксиального спондилоартрита (СпА)

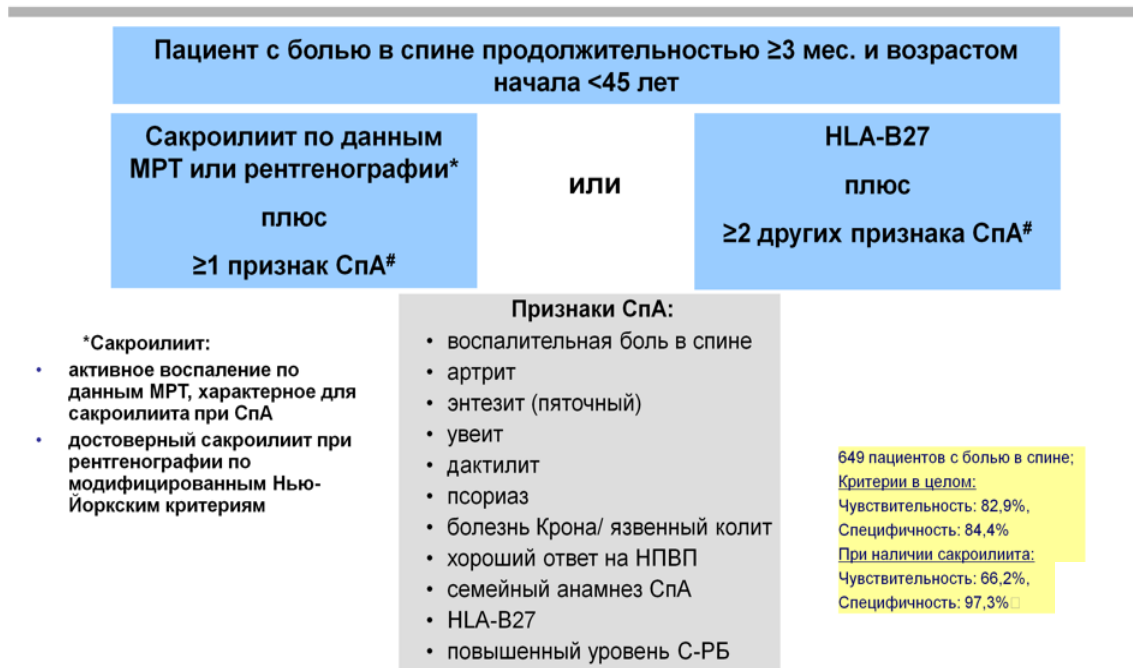


Рис. 1. Классификационные критерии ASAS для аксСпА 2009г [102]

Исходя из классификационных критериев ASAS, в группу аксСпА [104] входит нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и АС. Основным различием между ними является наличие рентгенологически выявляемого сacroилицита (СИ) у последнего. Так, что же такое «нр-аксСпА»? Данное понятие введено для раннего выявления пациентов с воспалительной болью в спине (ВБС) и симптомами СпА [111]. В то же время термин «ранняя стадия аксСпА» также четко не определен, поскольку продолжительность симптомов СпА у пациентов как с рентгенологическим СИ, так и без, может быть одинаковой [24; 85; 103; 110]. В связи с этим в исследованиях, где применяется термин «ранний АС или

аксСпА», имеется в виду продолжительность симптомов болезни от двух до пяти лет [44–47].

АС — хроническое системное ревматическое заболевание аксиального скелета неизвестной этиологии с частым вовлечением в воспалительный процесс периферических суставов и энтезисов, а также других органов и систем [38]. Рентгенологические изменения в КПС, характерные для данного заболевания, выявляются довольно поздно, через много лет от дебюта клинических симптомов, что служит одной из основных причин трудной диагностики АС на ранней стадии, тем самым [12; 74] затягиваются сроки назначения эффективной терапии. Также немаловажным фактором поздней диагностики является сложность определения ВБС, так как не всем пациентам с данным характером боли устанавливается диагноз на первичном амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. В связи с чем предложенные *ASAS* критерии позволяют удобно и быстро диагностировать заболевание.

Распространенность СпА в мире в среднем составляет около 1 % [40; 99]. Распространенность АС по континентам составляет: в Северной Америке — 0,32 %, Южной Америке — 0,1 %, Европе — 0,24 %, Азии — 0,17 %; Африке — 0,07 % [70]. Текущих данных о распространенности СпА в России нет, однако в 2011 г. абсолютное число больных в стране составляло 79,6 тыс. среди взрослого населения [1; 4; 31; 33].

Учитывая мультифакторную природу аксСпА [2–4], его отличительной особенностью является клиническое разнообразие симптомов, которые, в свою очередь, подразумевают не только разные проявления заболевания, но и разную скорость развития структурных и органических повреждений. Таким образом, клиническая картина должна быть представлена широким спектром проявлений — от малосимптомных, практически не беспокоящих пациента, до непомерно тяжелых, буквально за несколько лет приводящих к инвалидизации. Развитие аксСпА сопровождается хроническим болевым синдромом в позвоночнике и нарастанием ограничения функции в нем, что в свою очередь приводит к

снижению уровня жизни и здоровья, ранней инвалидизации [68], а в некоторых случаях может снизить продолжительность жизни пациентов [126]. Все это создает серьезную медицинскую и социальную проблему и требует больших экономических затрат [54; 96; 100; 122] как для государства и общества в целом, так и для самого пациента [54]. Хронический и прогрессирующий характер течения заболевания приводит к постепенному нарастанию функциональных нарушений: сначала появляются ограничения в профессиональной деятельности, затем пациент отказывается от повседневной деятельности, в тяжелых и запущенных случаях заболевания теряется возможность к самообслуживанию. По данным ряда научных исследований, стойкая потеря трудоспособности при СпА развивается у 13–49 % пациентов [20; 57].

1.2. Коксит при аксиальном спондилоартрите

Как известно, при аксСпА помимо поражения позвоночника в воспалительный процесс могут быть вовлечены различные суставы, среди которых воспаление тазобедренных суставов (ТБС), приводит к самым серьезным последствиям. Нередким результатом поражения ТБС при аксСпА является быстрое нарастание потери их функции с ранней инвалидизацией пациентов. Многими специалистами воспаление ТБС, т. е. коксит, рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [53; 83].

Коксит — это результат вовлечения в системный аутовоспалительный процесс структур ТБС. Как известно, ТБС является наиболее труднодоступным для физикального обследования и анатомически сложно устроенным суставом (*рис. 2, 3*).

Тазобедренный сустав, articulatio coxae, правый, вид спереди



Рис. 2. Связки тазобедренного сустава [28]

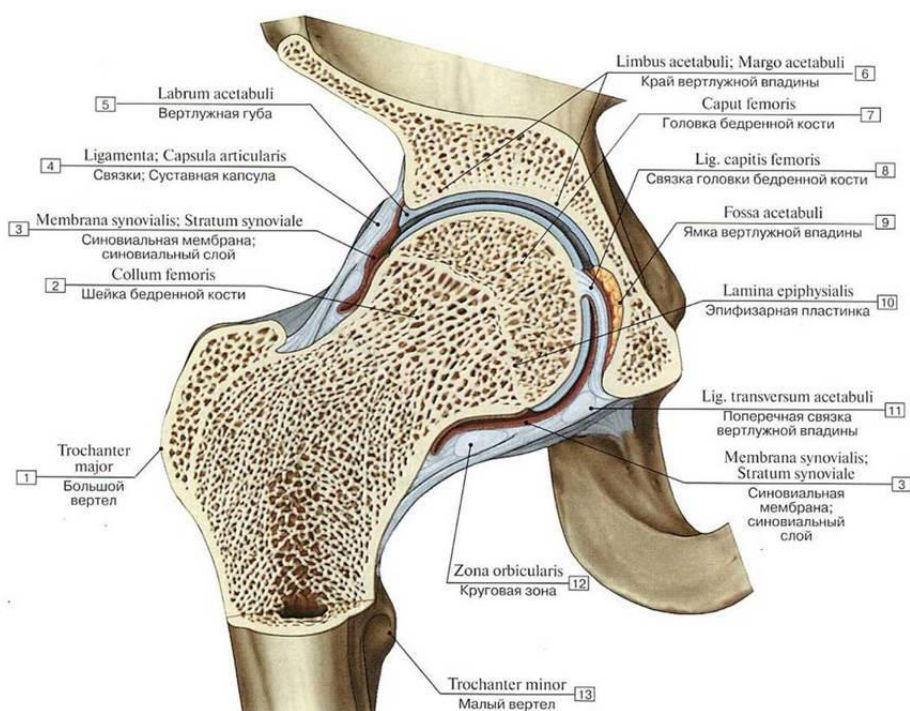


Рис. 3. Правый тазобедренный сустав, (фронтальный распил, вскрыта полость [28])

Поэтому выявления припухлости и болезненности при пальпации, что широко используется при диагностике артрита периферических суставов, в данном случае малоприменимо и малоинформативно. Коксит при АС развивается примерно у 1/3 пациентов. В большинстве случаев он развивается в молодом,

наиболее продуктивном возрасте (на третьей декаде жизни) и оказывает негативное влияние на работоспособность, получение образования, создание семьи [42]. Кроме того, развитие коксита часто приводит к потере трудоспособности и к более раннему наступлению инвалидизации [7].

Проведенный В. Cruyssen и соавт. [120] анализ данных регистров показал, что частота коксита колеблется в пределах 24–36 % и зависит от длительности болезни. В то же время потребность в эндопротезировании составляет 8 %. В российском исследовании, в котором изучалось клиническое многообразие АС, частота клинически выявляемого поражения ТБС составила 56 % [6]. Это говорит о том, что в России каждый второй пациент с АС имеет такой фактор неблагоприятного прогноза, как коксит [55; 93].

В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа по изучению эпидемиологии и факторов риска, ассоциированных с эндопротезированием ТБС [120]. Были включены данные двух европейских и одного североамериканского регистров пациентов АС, получавших терапию иФНО- α . Вовлечение ТБС оценивалось по трем дефинициям: число пациентов с кокситом, по мнению ревматолога; число пациентов с минимальными изменениями по индексу *Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI hip)* [92]; число пациентов с показанием для эндопротезирования этих суставов. В результате было выявлено, что 50 % пациентов имеют тяжелые структурные изменения ТБС, соответствующие в 30 % — случаев 3 стадии по *BASRI — hip*, а в 15–20 % — 4 стадии. Большинство пациентов, которым требовалось эндопротезирование, имели ювенильное начало АС.

По данным исследования А. Г. Бочковой и соавт. [8], дебют воспаления в ТБС в большинстве случаев приходится на ювенильное начало заболевания. Среди заболевших взрослых пациентов коксит диагностировался в среднем через пять лет, от первых симптомов заболевания. Данные I. L. Dwosh и соавт. [72] совпадали с данными А. Г. Бочковой [8] и также подтверждали, что коксит диагностируется через 5 лет от первых симптомов СпА. В то же время, по данным J. S. Marks и K. Hardinge [93], был получен другой интервал длительности

развития коксита и в среднем он составил десять лет (у женщин 7 лет, а у мужчин 12 лет). В свою очередь А. Kalin и соавт. [83], напротив, показали, что первые признаки рентгенологического коксита у пациентов, которым проводилось эндопротезирование ТБС, возникали в среднем через 6,3 года после дебюта заболевания. Данных о частоте коксита при нр-аксСпА нет, как и нет данных о наличии коксита на ранних стадиях аксСпА.

По данным литературы, функциональные ограничения у пациентов АС более выражены, если у них имеется коксит [72; 116], за счет быстрого рентгенологического прогрессирования поражения ТБС и позвоночника [60; 83], а необходимость протезирования ТБС среди них составляет 16–23 % [117].

В немецко-бельгийском исследовании было показано [55], что с рентгенологическим прогрессированием коксита ассоциировались мужской пол и более ранний дебют заболевания, в то время как наличие В27-антигена, периферический артрит и внескелетные проявления (псориаз, увеит, ВЗК) не были связаны с увеличением частоты коксита. В этом же исследовании было установлено, что пациенты с кокситом имеют выраженные функциональные нарушения, они инвалидизируются гораздо быстрее и у них же имеется более тяжелое поражение позвоночника по индексу *BASRI-spine* и функциональные ограничения в шейном и поясничном отделах позвоночника. Интересно, что пол, длительность течения АС и наличие внесуставных проявлений меньше влияли на индекс *BASFI* по сравнению с кокситом. В исследовании А. Voopen и соавт. [55] также не была обнаружена связь коксита с внеаксиальными проявлениями заболевания, в том числе с периферическим артритом. Рентгенологическая стадия и клинические проявления коксита достоверно коррелировали между собой, однако различий в активности, которая оценивалась по индексу *BASDAI*, между пациентами с и без поражения ТБС не было.

1.2.1. Диагностика коксита при аксиальном спондилоартрите. В клинической практике врачам для первичной диагностики поражений ТБС в основном приходится ориентироваться на жалобы больного (боль и ограничение

подвижности при активных и пассивных движениях ТБС) и данные рентгенологического обследования.

Клинически диагноз коксита может быть установлен при наличии жалоб на боль при ходьбе и / или в покое, в первую очередь в паховой области (ингвинальная боль). Со временем у пациента может формироваться гипо- или атрофия ягодичных мышц и мышц бедра, контрактуры, нарушение походки [13].

Иногда боль распространяется в коленный сустав или заднюю поверхность бедра, что часто приводит к диагностическим ошибкам (*рис. 4*). Поэтому у пациентов, активно жалующихся на боль в коленных суставах, при отсутствии объективных признаков патологии в этой области необходимо уточнить наличие боли и / или ограничения движений в ТБС [13].

Боль в ТБС также могут имитировать энтезиты в области мест прикрепления сухожилий к костям таза и большого и малого вертелов бедренной кости (*рис. 5*).

По данным М. В. Подрядновой и соавт. [20], у 58 пациентов с болью в области ТБС не были обнаружены УЗИ признаки синовита, но у 49 (84 %) из них имелся энтезит большого вертела, который мог быть причиной данной боли.

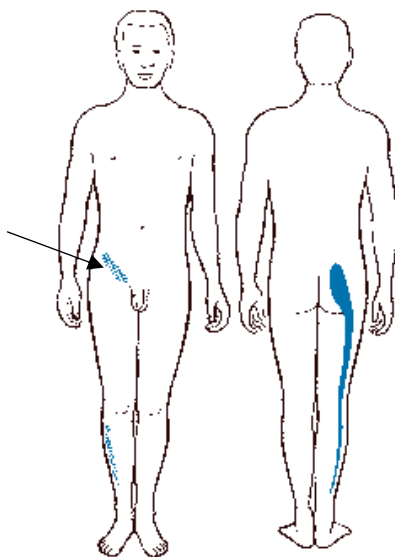


Рис. 4. Схема иррадиации боли при поражении тазобедренного сустава (стрелкой указана проекция ингвинальной боли)

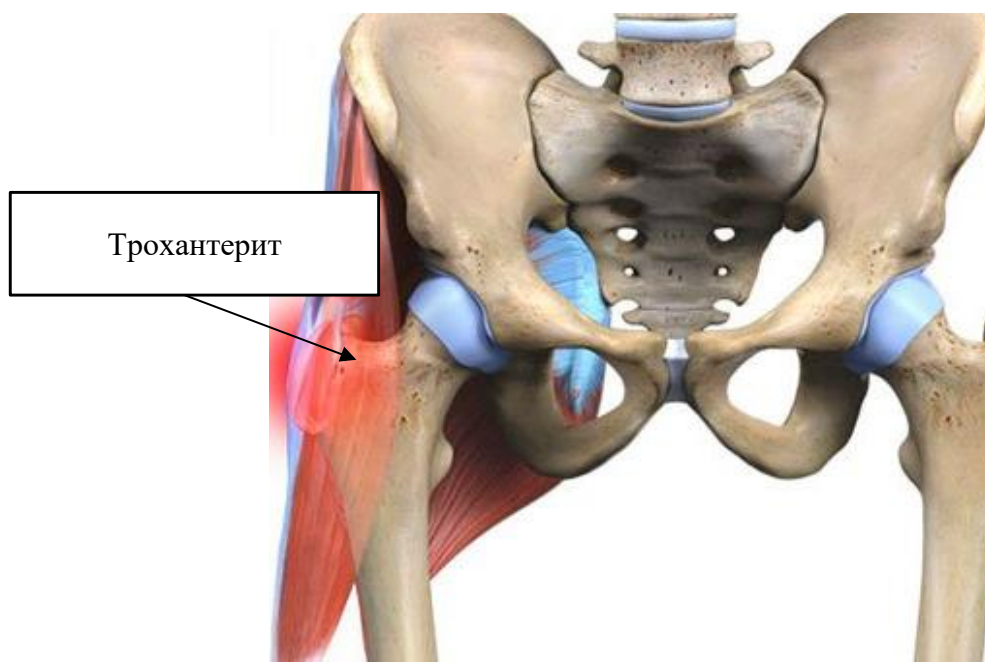


Рис. 5. Схема локализации боли при поражении энтезисов (стрелкой указана проекция боли в области трохантера)

Примечание: при пальпации может быть обнаружена локальная болезненность в области передних верхних остей подвздошных костей, больших и малых вертелов бедренных костей. Стрелкой указана проекция боли в области трохантера

Объем движений в суставе обычно зависит от длительности воспалительного процесса и рентгенологических изменений в нем. Иногда при длительном течении коксита может возникать анкилоз (костный или фиброзный), так называемый «оссифицирующий капсулит», характеризующийся значительным нарушением функции тазобедренного сустава с минимальными рентгенологическими изменениями в нем [73].

Необходимо отметить, что стойкие болевые ощущения возникают чаще при выраженных рентгенологических изменениях, а волнообразность течения и отсутствие возможности объективного осмотра сустава усложняют диагностику. Поэтому нередко диагноз устанавливается уже при наличии таких необратимых рентгенологических изменений, которые требуют эндопротезирования ТБС. В работе, проведенной А. Г. Бочковой и соавт. [8], отмечена нестойкость клинических проявлений поражения ТБС при АС. Около 40 % пациентов отмечали, что в первые годы течения заболевания самостоятельно или на фоне

проводимой терапии клинические проявления коксита существенно снижались. Несколько неожиданным результатом исследования стало обнаружение латентного рентгенологического коксита (сужение суставной щели или остеофиты головки бедренной кости) у ряда больных, без УЗИ и клинических признаков воспаления в ТБС [6]. I. L. Dwosh и соавт. [72] также сообщали о нестойкости клинических проявлений, не оставляющих структурных изменений в ТБС.

Ранее проведенные исследования, посвященные изучению коксита при АС, в основном касались рентгенологических изменений в ТБС. I. L. Dwosh и соавт. [72] среди ста восемнадцати пациентов с АС (длительность заболевания двадцать три года) рентгенологические признаки коксита выявлены у сорока двух больных (в восемьдесят одном суставе). Протрузии вертлужной впадины выявили в 15 % измененных ТБС, а двусторонний ишемический некроз головок бедренных костей был диагностирован только у одного больного. На рентгенограммах в большинстве случаев были описаны остеофиты и сужения щели ТБС, которые часто носили концентрический характер, причем выявленные изменения практически всегда были двусторонними и симметричными. По данным некоторых авторов, в 2,5–12 % случаев поражение ТБС может прогрессировать до полного анкилоза [79; 97]. Сходные данные были получены и А. Г. Бочковой и соавт. [8].

«Симптом ожерелья» является одной из особенностей рентгенологического коксита при аксСпА и характеризуется своеобразной костной пролиферацией в области головки бедренной кости. Эти изменения возникают [97] у края суставного хряща головки, существенно выше зоны прикрепления капсулы, то есть не являются следствием оссификации энтезисов. В начале бывает заметен небольшой костный выступ («горбик») на латеральном контуре головки. Со временем подобный остеофит может обнаруживаться и с медиальной стороны головки, а в ряде случаев можно заметить костную пролиферацию, концентрически охватывающую всю шейку бедренной кости (*рис. 6*).

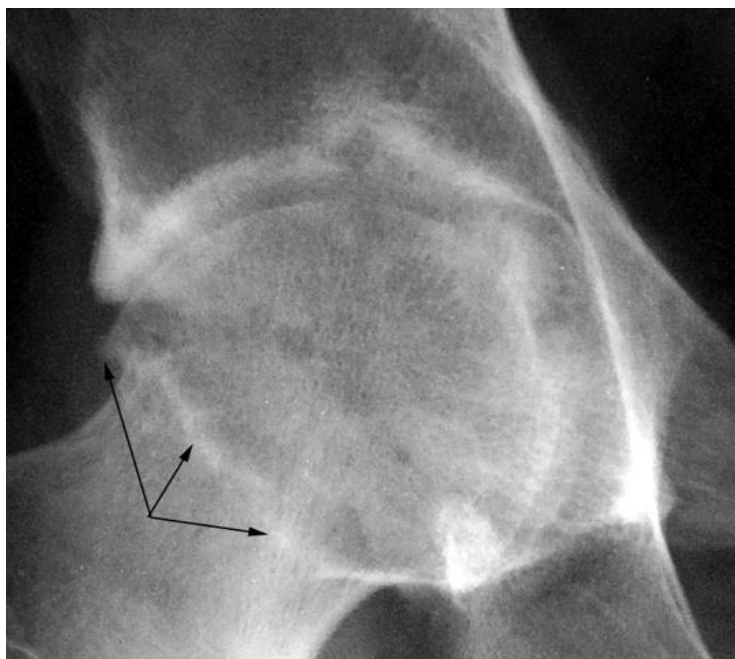


Рис. 6. Прицельная рентгенография тазобедренного сустава

Примечание: Сужение суставной щели, латеральный остеофит и линейная оссификация, концентрически охватывающая верхнюю часть шейки бедренной кости (указан стрелками «симптом ожерелья»), кисты головки бедренной кости

Такого рода рентгенологические изменения в ТБС при заболеваниях другой нозологии встречаются достаточно редко. А. Г. Бочкова и соавт. [8] наблюдали сходные латеральные остеофиты головки бедренной кости у отдельных больных ювенильным хроническим артритом. I. L. Dwosh и соавт. [72], проведя анализ рентгенограмм двухсот случаев остеоартрита ТБС, не отмечали подобных латеральных остеофитов головки и костной пролиферации вокруг шейки бедренной кости ни в одном случае, в то время как другие виды остеофитов наблюдались достаточно часто. Правда, при изучении рентгенограмм ТБС 174 лиц, у которых не имелась патология опорно-двигательного аппарата, эти авторы в двух случаях обнаружили ожерелье по краям головки бедренной кости.

Еще одной рентгенологической особенностью коксита при аксСПА является «грибовидная деформация», она свойственна только этому заболеванию. Данный феномен образуется за счет того, что на фоне длительного воспаления головки бедренной кости сохраняют нормальную шаровидную форму, однако по краю

суставной поверхности постепенно формируются костные разрастания (остеофиты) закругленные снаружи («в виде шляпки гриба») (рис. 7) [29].

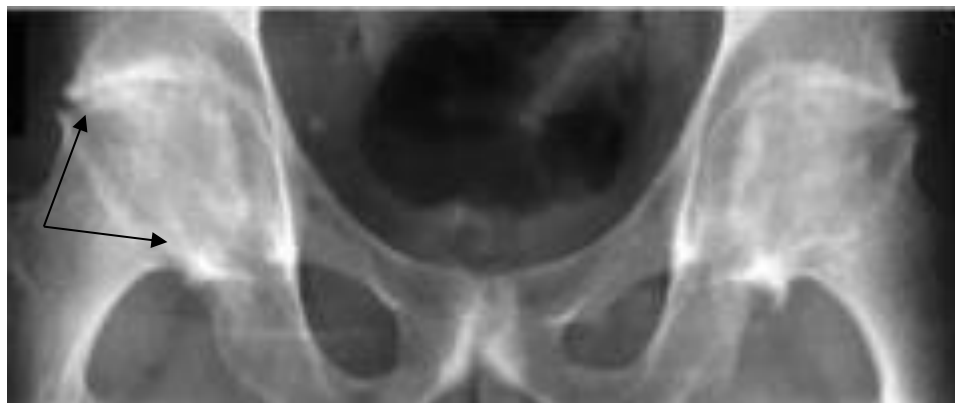


Рис. 7. Рентгенография ТБС. Крупные остеофиты бедренных головок — «грибовидная деформация» (указана стрелками)

Примечание: данная деформация головки бедренной кости всегда сочетается со значительным сужением суставной щели, с субхондральной перестройкой костной структуры в виде одиночных или множественных кистовидных просветлений, чередующихся с участками остеосклероза, неровностью суставных поверхностей бедренных головок и крыш вертлужных впадин, а в отдельных далеко зашедших случаях заболевания — уплощением суставных поверхностей и уменьшением в объеме бедренных головок [29].

Данная деформация развивается в течение длительного времени и по мере увеличения размеров разрастаний функция сустава начинает ухудшаться до резкого ограничения активных и пассивных движений.

В настоящее время для количественной оценки динамики рентгенологических изменений в ТБС используется международный индекс *BASRI hip* (см. табл. 1) [13; 29; 92]. Он унифицирован и предназначен для интерпретации полученных результатов как для ретроспективного, так и для динамического наблюдения и статистической обработки при проведении научных исследований.

Индекс BASRI hip, балы [92]

BASRI hips	Градация изменений	Описание рентгенологических симптомов
1	2	3
0	Норма	Изменений нет
1	Сомнительные	Локальное незначительное сужение суставной щели
2	Минимальные	Незначительное сужение суставной щели. Ширина суставной щели > 2 мм в наиболее узкой части сустава или на всем протяжении*
3	Умеренные	Сужение суставной щели по всей окружности сустава < 2мм; соприкосновение поверхностей сочленяющихся поверхностей на протяжении < 2 см
4	Выраженные	Резкое сужение суставной щели, деформация бедренной головки, соприкосновение сочленяющихся поверхностей костей на протяжении > 2 см

Примечание: Градации 1 и 2 увеличиваются на единицу при наличии любых двух из следующих костных изменений: эрозии, остеофиты, кисты, протрузия бедренной головки. Нормальная ширина суставной щели не менее 4 мм на всем протяжении.

Рентгенологическое исследование ТБС на ранней стадии коксита малоинформативно в связи с отсутствием структурных изменений костной ткани. Поэтому можно предположить, что ультразвуковое исследование (УЗИ) и МРТ могут быть более информативными для выявления повреждений ТБС на дорентгенологической стадии коксита.

УЗИ позволяет обнаружить синовит, а также оценить некоторые структурные изменения ТБС. С помощью сонографии также выявляют воспаление окружающих мягких тканей и энтезопатии в области большого вертела, что дает возможность дифференцировать патологию ТБС и окружающих его тканей.

В настоящее время наиболее актуальным, особенно для ранней диагностики воспаления в ТБС, является измерение шеечно-капсулярного расстояния (ШКР), с помощью которого можно выявить повышенное количество синовиальной жидкости в полости сустава.

В настоящее время считается, что допустимое количество жидкости в ТБС по данным УЗИ измеряемое при помощи ШКР не должно превышать 7 мм [16; 93; 97; 116]. Немаловажным моментом при исследовании парных суставов является

наличие асимметрии ШКР. Разница значений с двух сторон больше полутора миллиметров (даже если они не превышают 7 мм) рассматривается так же, как патологический признак (рис. 8). Хотя следует отметить, что выпот при сонографии (ШКР ≥ 7) нередко обнаруживался в контрольной группе здоровых лиц (25 %) и у больных без клинических признаков коксита при аксСпА (23 %) [7].

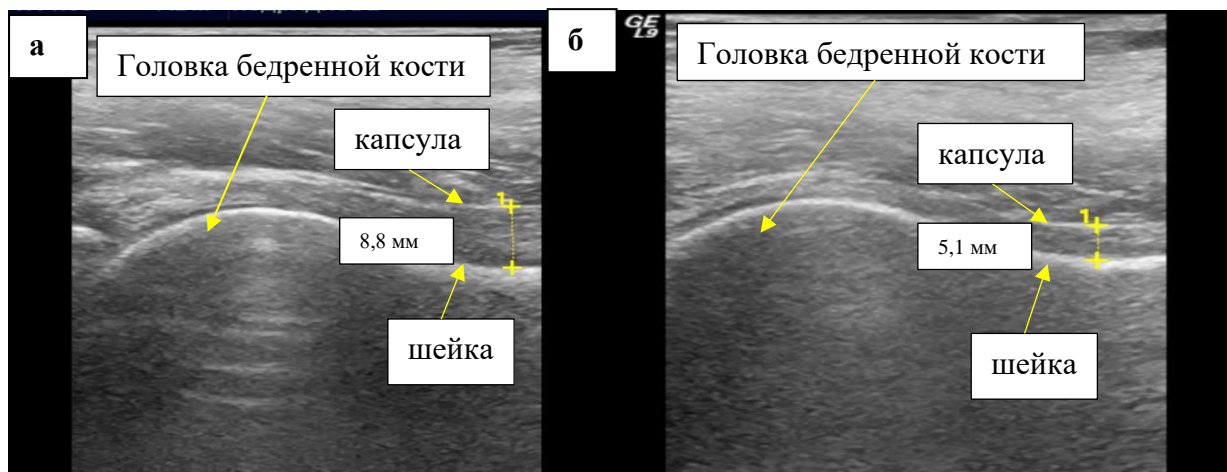


Рис. 8. УЗИ ТБС

(а) — синовит правого ТБС (ШКР — 8,8 мм);
 (б) — норма (ШКР — 5,1 мм) у больного АС (линия)

В то же время, по данным М. В. Подрядновой и соавт. [20], у пациентов с АС при отсутствии клинических признаков коксита увеличение может иногда быть > 7 мм, но ШКР не превышает 8 мм. Учитывая небольшую выборку пациентов, данный факт требует дальнейшего изучения.

По данным Е. В. Волнухина и соавт. [6], также выявлялось несоответствие клиники и данных УЗИ исследования. Выявлено, что выпот в полости сустава был обнаружен у 35 больных АС, среди которых только у 30 % обнаруживалась клиническая симптоматика. С другой стороны, у 27 % пациентов при наличии клинических проявлений коксита выпот по данным УЗИ не выявлялся.

Проведенный анализ ранее опубликованных исследований позволяет предположить, что УЗИ можно использовать в качестве скринингового обследования пациентов. Данный метод поможет выявить воспалительные

изменения в области ТБС, что даже при отсутствии клинических проявлений, позволит заподозрить коксит на ранней (дорентгенологической) стадии.

В последнее время для выявления активного воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных (КПС) суставах используется МРТ в режимах с подавлением жира (*STIR* и *T2 FatSat*). Возможности МРТ в режиме подавлением жира позволяют выявить также воспалительные изменения (ВИ) в структурах ТБС, в том числе выпот в полость сустава. Возможно, МРТ ТБС, по аналогии с КПС, может помочь диагностировать коксит на ранней (дорентгенологической) стадии до формирования видимых на рентгенограммах структурных повреждений. В проведенном А. Г. Бочковой и соавт. исследовании [5; 7] было показано, что при наличии клинической картиной поражения ТБС признаки коксита наблюдались на МРТ у 55 (82 %) больных из 67, причем ВИ чаще наблюдались у больных с дорентгенологической стадией коксита (*BASRI hip* < 2).

Наиболее часто выявляемыми ВИ являются костномозговой отек (КМО) вертлужной впадины и / или головки бедренной кости, кисты головки и вертлужной впадины, утолщение капсулы и наличие синовита в полости сустава. Однако проспективных исследований, посвященных ранней диагностике коксита с помощью МРТ, сопоставления ВИ при коксите у больных аксСпА с клиническими и сонографическими данными, а также оценки их влияния на рентгенологическое прогрессирование, до сих пор не проводились.

1.3. Тактика ведения пациентов с аксиальным спондилоартритом при поражении тазобедренных суставов

Мнение о возможностях терапии аксСпА резко изменилось за последнее десятилетие. В то время как в конце XX века оно было довольно пессимистично и в основном сводилось к симптоматическому (уменьшение боли, скованности) лечению.

Поэтому в то время врачами-ревматологами предпринимались попытки направить прогрессирование болезни (анкилоз, образование синдесмофитов) таким образом, чтобы в итоге оно приводило к окостенению в более или менее физиологическом положении.

В 1978 г. в первом отечественном ревматологическом справочнике была предложена многоступенчатая схема лечения СпА. Впервые была введена концепция поддерживающей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), правда, только курсами на несколько месяцев для снижения активности, а также для профилактики обострений [32].

В последние десятилетия прошлого века терапия АС в основном включала использование НПВП и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и физиотерапевтического лечения.

В начале XXI века появился новый класс препаратов (ингибиторов ФНО альфа (иФНО α)), клинический эффект которых при СпА был настолько выражен, что в начале их применения вызвал у ревматологов настоящую «эйфорию» [32].

Европейской противоревматической лигой ревматологов (EULAR) и Международным обществом по изучению спондилоартритов (ASAS) в 2016 г. были опубликованы рекомендации по наблюдению и лечению пациентов с аксСпА [118]. Отличительной чертой их от предыдущих рекомендаций является описание тактики ведения пациентов с нр-аксСпА, что ранее не отображалось. В них также отдельно подчеркивается роль лечебной физкультуры как метода лечения [39].

Ниже представлены основные положения рекомендаций *ASAS / EULAR* по ведению пациентов с АС [118] (*рис.9*).

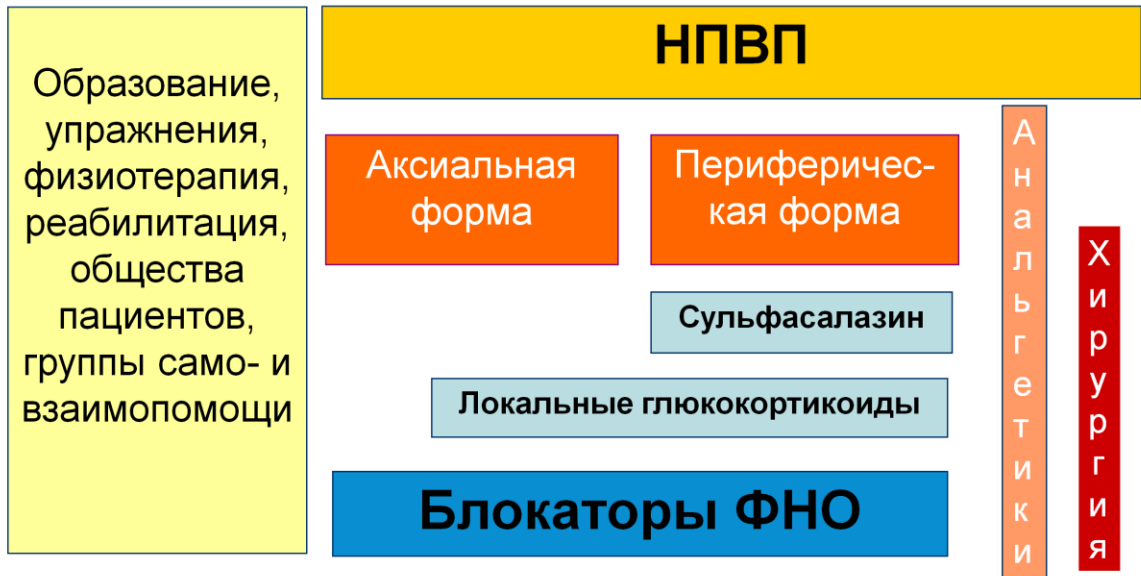


Рис. 9. Рекомендации ASAS / EULAR по введению больных анкилозирующим спондилитом

В 2017 г. на основании рекомендаций ASAS / EULAR [118] российской группой экспертов по лечению спондилоартритов разработаны российские рекомендации по лечению аксСпА [10]. На рис. 10 представлен отечественный алгоритм по лечению аксСпА.



Рис. 10. Алгоритм лечения аксиального спондилоартрита

Однако некоторые пункты данного алгоритма вызывают вопросы: что считать за коксит? какими инструментальными методами определить коксит?

Также немаловажное значение имеет отсутствие четкого определения прогрессирующего коксита при аксСпА. Если предположить, что процессы воспаления и прогрессирования коксита могут протекать не одновременно, а последовательно, то проводимая терапия иФНО α может быть неэффективна? Эффективна ли стандартная терапия на коксит и может ли она влиять на рентгенологические изменения в ТБС?

Как уже говорилось, у больных АС препаратами первой линии является НПВП. У больных аксСпА НПВП более важны в лечении заболевания, чем при ревматоидном артрите или остеоартрите, где они считаются преимущественно симптоматическими препаратами [52; 123]. Однако их эффективность при воспалении ТБС у пациентов с аксСпА до сих пор не оценена.

При ревматических заболеваниях используются препараты с различным фармакологическим действием, способных подавлять развитие воспаления [22]. Золотым стандартом для лечения ряда заболеваний в ревматологии является МТ, который считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения онкологических и иммуновоспалительных заболеваний человека [22]. Результаты различных исследований доказывают противовоспалительный и антидеструктивный эффект МТ при хронических артритах [19; 64; 121].

По данным Кохрановского обзора 2003 г., основанном на анализе рандомизируемых контролируемых испытаниях за период с 1966 по 2003 г., эффективность МТ при СпА до конца не изучена. Как отмечалось ранее, небольшое число участников, а также использование низких доз МТ в этих исследованиях не позволяют сделать однозначный вывод об его эффективности у больных аксСпА [121].

Единичные клинические наблюдения, хотя и показывают позитивное влияние метотрексата на синовит тазобедренного сустава, однако эффект от их долгосрочного применения ни в одном из исследований не оценивался [14].

В 2006 г. в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой проведено открытое исследование эффективности и безопасности кратковременного внутривенного

применения высоких доз ГК (метилпреднизолон и / или дексаметазон) у 46 пациентов с АС [26], которое показало быстрый и значительный положительный клинический эффект сразу после окончания терапии у 59 % больных. Существенную положительную динамику наблюдали в отношении всех основных проявлений АС: спондилита, коксита и артрита периферических суставов. Выраженность улучшения не зависела от разовой и суммарной дозы ГК, ритма введения (ежедневно или с интервалами в один-три дня) и от применявшегося препарата. Относительно длительное (в течение двух-трех месяцев) и значительное снижение активности болезни (уменьшение *BASDAI* на 50 % и более по сравнению с исходной величиной) наблюдали только у 9 % пациентов. Из чего можно сделать вывод, что внутривенное введение высоких доз ГК способно быстро и значительно уменьшить выраженность воспаления у части больных в позвоночнике и соответствующие им клинические проявления. Однако в течение длительного времени эффект этой терапии сохраняется лишь в единичных случаях [5].

Нам удалось найти несколько работ по применению иФНО α для лечения коксита при АС. В одном из них описаны результаты наблюдения за 56 пациентами с АС и кокситом, получавшими метотрексат в комбинации с этанерцептом [124]. Через год после начала терапии наблюдалось выраженное улучшение показателей по шкале *Harris Hip Scale*, *BASDAI*, *BASFI*, С-реактивного белка (СРБ) и показателей СОЭ ($p < 0,001$ по всем параметрам). Однако данные инструментального исследования не представлены.

В работе F. Lian и соавт. [89] также представлены результаты 12-месячного лечения коксита у 92 пациентов с АС (этанерцепт в сочетании с метотрексатом). Авторы также наблюдали значительное улучшение уровней шкалы Харриса, *BASDAI*, *BASFI*, СОЭ и СРБ после 12 месяцев терапии ($p < 0,05$ для всех параметров). При этом индекс *BASRI hip* не изменился. По данным МРТ, синовиальный выпот первоначально имелся в 93 ТБС, а через год — в 13 ТБС [89]. Другие изменения, обнаруженные на МРТ, авторами не описаны.

Третья публикация содержала данные ретроспективного исследования, в котором анализировались клинические (*BASDAI*, *BASFI*) и радиологические

(*BASRI hip*, средняя ширина суставной щели) показатели у 23 пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ) в среднем $6 \pm 2,5$ года. Во время лечения индексы *BASDAI* и *BASFI* улучшились, и ширина щели сустава по *BASRI hip* за время наблюдения не изменилась. Авторы предположили, что иФНО α способны сдерживать структурное прогрессирование коксита при АС, однако указали, что для подтверждения этой гипотезы необходимы проспективные исследования с периодом наблюдения ≥ 2 лет [86].

В 2005 г. было проведено исследование эффективности ИНФ у больных АС. В рамках исследования оценивалась динамика инструментальных и клинических признаков коксита. Диагноз устанавливался при сочетании таких признаков, как синовит по УЗИ и ингвинальная боль в ТБС. Коксит на момент включения был выявлен в 33 ТБС. В 82 % случаях (*BASRI hip*) соответствовал II и III стадиям [27]. На фоне трех инфузий ИНФ отмечено достоверное снижение боли в ТБС, которая полностью купировалась у девяти пациентов. Отмечалось и уменьшение синовита в этих суставах (по данным УЗИ, *рис. 11*). Выпот перестал определяться в 27 % суставов. Полученные данные показали, что ИНФ эффективен в отношении коксита, а также характеризуется быстрым началом лечебного эффекта и улучшает самочувствие у большинства больных [26; 27].

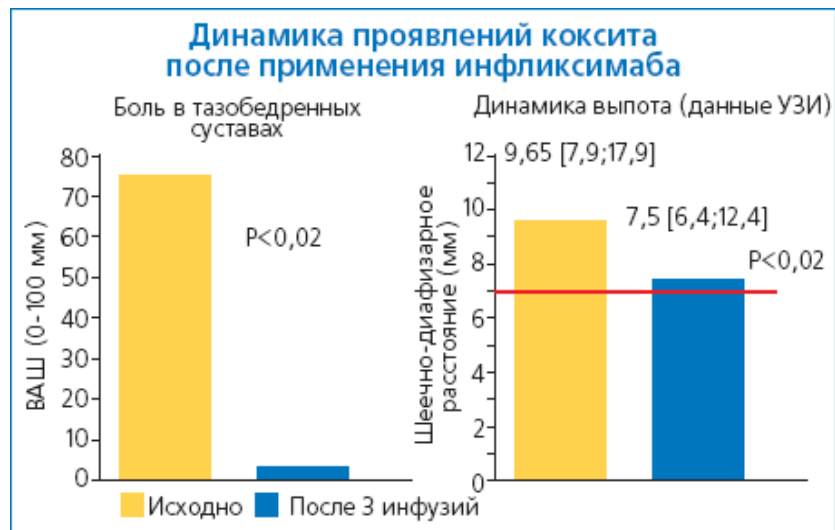


Рис. 11. Значительное уменьшение выраженности болей, по данным визуальной аналоговой шкалы, ВАШ в тазобедренных суставах у пациентов с АС и кокситом (диаграмма слева) [27]

Результаты данного исследования впервые показали достоверное уменьшение выпота (по данным УЗИ) в ТБС на фоне терапии ИНФ [27].

На сегодня основным эффективным методом лечения коксита остается хирургическое вмешательство, которое позволяет улучшить качество жизни пациента, избавляя его от боли и ограничения движений в ТБС. В среднем такая потребность возникает у 5–7 % больных АС [32].

К сожалению, в настоящее время до сих пор нет четких рекомендаций по хирургической помощи пациентам аксСпА. Некоторые вопросы уже были обозначены ревматологами и травматологами, в том числе связанные с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений, а также с необходимостью реэндопротезирования сустава впоследствии, с применением препаратов в предоперационном периоде, с трудностями в самой операции, с выбором метода физиотерапии в послеоперационном периоде и т. д. На данный момент протезирование ТБС (независимо от возраста) показано при наличии сильного стойкого болевого синдрома, нарушении функции и выявлении необратимых структурных изменений.

Предварительные данные также показывают, что частота эндопротезирования ТБС в последние годы снижается, что, возможно, связано с успешным применением ГИБП (иФНО-а) [95].

Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют о том, что коксит является неблагоприятным прогностическим фактором в развитии инвалидизации пациентом с аксСпА. Многочисленные исследования выявили высокую частоту поражения ТБС, однако, несмотря на это, до сих пор нет четких алгоритмов его диагностики, в первую очередь на ранних стадиях, то есть до появления рентгенологических изменений.

Кроме того, представленные данные поднимают вопрос, почему при такой высокой частоте повреждения этих суставов только у небольшой части пациентов развивается такое серьезное разрушение, что им требуется хирургическая помощь. Вероятно, что в некоторых случаях речь идет о гипердиагностике воспалительной патологии ТБС, и обнаруженная врачом боль не связана с самим

суставом. Возможно, что у некоторых пациентов спонтанно или под влиянием терапии костное разрушение может замедлиться или самостоятельно прекратиться.

Учитывая вышеизложенное, следует отметить, что до сих пор нет данных о сравнении различных методов визуализации, об эффективности стандартного лечения НПВП и иФНО- α на клинические проявления коксита (боль, функция суставов) и воспалительные изменения в структурах ТБС, а также на рентгенологическое прогрессирование коксита.

Таким образом, в современных условиях проблема коксита у больных аксСпА является актуальной, что связано с отсутствием общепринятого определения данного патологического процесса. В свою очередь, ранняя диагностика коксита имеет важное значение и в долгосрочном периоде при своевременном начале соответствующей лекарственной терапии может снизить риск развития структурных изменений ТБС.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Исследование проведено в рамках темы № 350 «Ранние спондилоартриты: эволюция, диагностика и тактика лечения» регистрационный номер: 01201180903; УДК: 616.72-007.274. Программа исследования одобрена Локальным Этическим Комитетом (от 20.06.2013 г., протокол № 16), тема диссертации — ученым советом ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (от 09.07.2019 г., протокол № 17).

Работа выполнялась в период с 2013 по 2020 г. на клинической базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Настоящее исследование было проведено в два этапа: одномоментное и проспективное наблюдение за пациентами с аксСпА в течение двух лет.

2.2. Материал первой части исследования

При решении поставленных задач для одномоментного исследования было включено 300 больных, в том числе 125 пациентов с АС и клиническими и / или инструментальными признаками коксита (группа 1) и 175 пациентов с ранним аксСпА с длительностью заболевания не более пяти лет (группа 2) из Московской когорты КоРСАр (Когорта Раннего СпондилоАртритита), обследованных в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в период 2013–2018 гг. Среди включенных 300 больных аксСпА большинство пациентов имели диагноз АС, установленный согласно модифицированным Нью-Йоркским (МНЙ) критериям 1984 г. [119]. Пациентам, удовлетворявшим критериям ASAS 2009 г., но без достоверного рентгенологического сакроилиита (СИ) (двусторонний СИ ≥ 2 ст. по *Kellgren* или односторонний СИ 3–4 ст. по *Kellgren*), устанавливался диагноз нр-аксСпА [102; 103; 105]. Дизайн исследования представлен на *рис.12*.

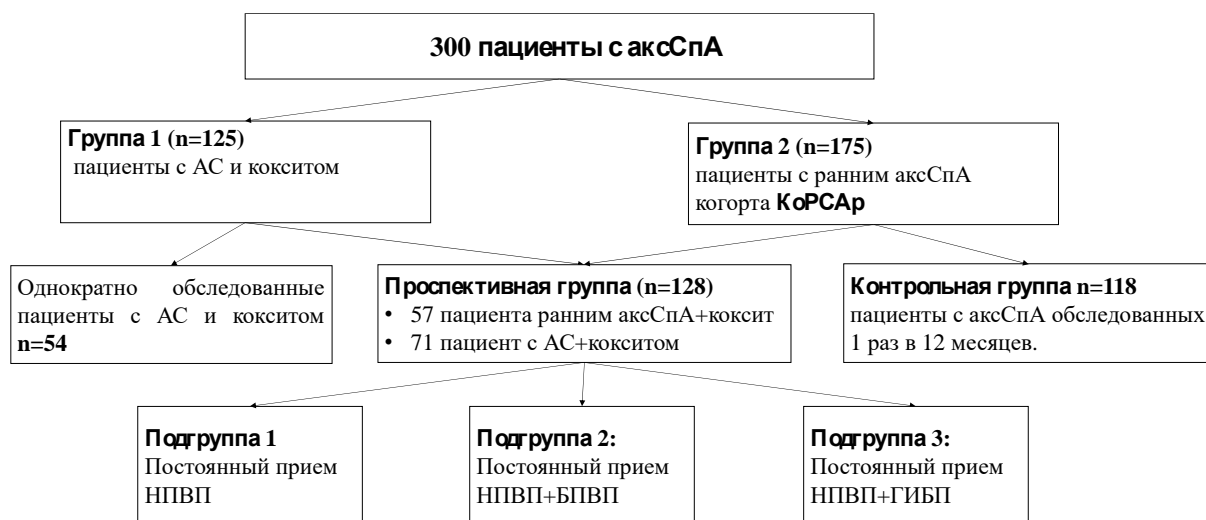


Рис. 12. Дизайн исследования

Критериями включения в группу 1 и 2 являлись:

1. Соответствие МНЙ критериям АС 1984 г. [119] или критериям аксСпА, 2009 г. [102; 103; 105].
2. Наличие ингвинальной боли и / или воспалительных изменений (ВИ) в тазобедренном суставе по данным УЗИ (ШКР > 7 мл) и / или МРТ ТБС.
3. Жители Московского региона (для группы 2).
4. Возраст пациентов от 18 лет.
5. Длительность симптомов аксСпА на момент включения в исследование до пяти лет (для группы 2).

6. Информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Противопоказания для проведения МРТ (наличие пейсмекеров, металлических имплантатов, беременность).
2. Сопутствующая патология, указание на аллергические реакции в анамнезе или психологическое состояние, не позволяющие назначить любой из испытуемых лекарственных средств или участвовать в исследовании.
3. Отказ пациента от исследования, не подписание информированного согласия.
4. Длительность заболевания аксСпА более пяти лет для группы 2.

2.2.1. Общая характеристика больных группы 1. В группу 1 было последовательно включено 125 пациентов с диагнозом АС, установленным в соответствии с МНЙ критериями [119] и клиническими и / или инструментальными признаками коксита, которые дали добровольное согласие на наблюдение в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Общая клиническая характеристика группы 1 представлена в табл. 2. Среди включенных в исследование 125 пациентов соотношение мужчин и женщин составило 2:1. HLA-B27-антиген выявлен у подавляющего числа больных (94 %). Медиана возраста больных составила 30 лет [24; 37], а возраста начала заболевания — 21 год [18; 28], длительности аксСпА — 72 месяца [24; 155], симптомов коксита — 62 месяца [13; 181]. Клиническая активность заболевания по ASDAS (СРБ) и BASDAI была высокой; функциональный индекс BASFI составил 3,5 [2,0; 5,6] балла.

Таблица 2

Исходная клиническая характеристика группы 1 (n = 125)

Параметры	Значение
Пол (м/ж), n	84/41
Средний возраст, годы, Ме [25 %; 75 %]	30 [24; 37]
Средний возраст начала АС, годы, Ме [25 %; 75 %]	21 [18; 28]
Длительность АС, месяцы, Ме [25 %; 75 %]	72 [24; 155]
HLA-B27, n (%)	117 (94)
Увеит, n (%)	42 (34)
Стойкий артрит периферических суставов, n (%)	53 (42)
BASDAI, Ме [25 %; 75 %]	5,6 [4,2; 6,7]
ASDAS(СРБ), Ме [25 %; 75 %]	3,5 [2,4; 4,3]
СОЭ, мм/час, Ме [25 %; 75 %]	24 [10; 35]
СРБ, мг/мл, Ме [25 %; 75 %]	30 [5,6; 44,8]
BASFI, Ме [25 %; 75 %]	3,5 [2,0; 5,6]
Длительность боли в ТБС, месяцы, Ме [25 %; 75 %]	60 [4; 120]
Боль по ЧРШ ТБС Ме [25 %; 75 %]	4 [2; 6]
Срок развития коксита после начала АС, месяцы	62 [13; 181]

Примечание: % — перцентиль.

Большая часть пациентов включенных в группу, были лица молодого возраста от 20 до 35 лет (69 %). При включении в исследование СИ на обзорном снимке костей таза II ст. имели 44, III ст. — 51, IV ст. по *Kellgren* — 30 больных.

Внескелетные проявления заболевания имелись у (50) 40 % больных: увеит — у 42 (34 %), псориаз — у 7 (6 %), ВЗК — у 1 (0,8 %). Все пациенты группы (100 %) получали НПВП. Длительность приема НПВП в среднем составила пять лет. ССЗ в стандартных дозах (2 грамма в сутки) получали 36 (29 %), МТ в средней дозе 15,0 мг в неделю — 21 (17 %). На терапии иФНО α находились 72 (58 %) пациентов. ГК в пересчете на преднизолон в дозе от 5 до 30 мг принимали 18 пациентов (14 %).

2.2.2. Общая характеристика больных группы 2. В группу 2 включено 175 больных с ранним аксСпА из когорты КоРСАр с давностью воспалительной боли в спине (ВБС) до пяти лет, возникшей у больных в возрасте ≤ 45 лет, которые добровольно подписали согласие на наблюдение в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Клиническая характеристика больных группы 2 представлена в *табл. 3*. Медиана возраста больных составила 28 года [25; 30], длительности заболевания к моменту обследования — 21,5 месяца [9,8; 36]. HLA-B27-антиген имелся у 87 % пациентов. В среднем активность заболевания по *BASDAI* была умеренной, а по индексу *ASDAS* (СРБ) — высокой.

Таблица 3

Клиническая характеристика больных с ранним аксСпА (n = 175)

Параметр	Значение
Мужчины / женщины, n	98/77
Средний возраст, годы, Me [25 %; 75 %]	28 [25; 30]
Длительность СпА, месяцы, Me [25 %; 75 %]	21,5 [9,8; 36]
HLA-B27, n (%)	152 (87)
BASDAI, Me [25 %; 75 %]	3,2 [1,6; 4,8]
BASFI, Me [25 %; 75 %]	1,1 [0,3; 2,5]
ASDAS (СРБ), Me [25 %; 75 %]	2,2 [1,4; 2,9]
СОЭ, мм/ч, Me [25 %; 75 %]	10 [5; 24]
СРБ, мг/л, Me [25 %; 75 %]	4,7 [1; 19,3]
Увеит, n (%)	42 (7)
Артрит периферических суставов, n (%)	52 (30)
Энтезит, n (%)	68 (39)
Длительность боли в ТБС, мес, Me [25%; 75%]	1 [0; 5,5]
Боль по ЧРШ ТБС Me [25%; 75%]	1 [0; 4]

Примечание: % – перцентиль.

К началу исследования диагноз АС был установлен у 106, а нр-аксСпА — у 69 больных. Внескелетные проявления имелись у 12 больных (7 %): увеит — у 12 (7 %), псориаз — у 1 (0,57 %), ВЗК — у 0 (0 %).

На момент включения в исследование 175 пациентов, которые в 100 % получали НПВП, длительность приема варьировала от одного месяца до трех лет. Вследствие того, что эффективность различных классов НПВП для лечения аксСпА в настоящее время считается одинаковой [123], в исследовании использовались все зарегистрированные препараты данной группы. При сохранявшейся высокой клинико-лабораторной активности заболевания пациентам инициировалась терапия иФНО- α согласно отечественным клиническим рекомендациям [39].

2.3. Материал второй части исследования

2.3.1. Дизайн исследования второй части исследования. Для решения поставленных задач в дальнейшее проспективное наблюдение было включено 246 больных с аксСпА, в том числе 128 пациентов с инструментальными признаками коксита (проспективная группа) и 118 (контрольная группа) без инструментальных признаков коксита. Из группы 1 одномоментного исследования проспективно продолжил наблюдаться 71 больной, а из группы 2 — 57 больных с выявленными инструментальными признаками коксита, а остальные 118 пациентов когорты КоРСАр вошли в контрольную группу. Они не имели инструментальных признаков коксита и обследовались один раз в год.

Критериями включения в проспективное исследование являлись:

1. Информированное согласие пациента на участие в исследовании.
2. Соответствие классификационным критериям аксСпА ASAS, 2009 г.
3. Наличие ингвинальной боли и / или воспалительных изменений (ВИ) в тазобедренном суставе по данным УЗИ (ШКР > 7 мл) и / или МРТ ТБС.
4. Возможность посещения лечащего врача один раз в полгода.

5. Жители Москвы или Московской области.

6. Наличие $BASRI\ hip < 3$.

Критериями исключения в исследования являлись:

1. Противопоказания для проведения МРТ (наличие пейсмекеров, металлических имплантатов, беременность).

2. Сопутствующая патология, указание на аллергические реакции в анамнезе или психологическое состояние, не позволяющие назначить любой из испытуемых лекарственных средств или участвовать в исследовании.

3. Отказ пациента от исследования, не подписание информированного согласия.

Все пациенты проспективной группы были разделены на три подгруппы, которые формировались исходя из проводимой им в реальной клинической практики терапии с учетом рекомендаций Экспертной группы по изучению спондилоартритов (ЭкСпА) [10]. В первой подгруппе (группа постоянного приема НПВП) осуществлялся регулярный прием НПВП в терапевтических дозах. Во второй подгруппе (группа приема НПВП + БПВП) наблюдались больные с рекомендацией приема НПВП и БПВП. При отсутствии эффекта от терапии и наличие показаний пациенты исследуемых групп переводились на терапию, которая включала в себя регулярный прием НПВП и БПВП в сочетании с ГИБП. В третью подгруппу (НПВП + ГИБП) были включены пациенты, которые находились на регулярном приеме НПВП и регулярном введении ГИБП. Пациенты исследуемых групп проходили обследование каждые полгода, а при необходимости могли прийти на внеплановый визит.

2.3.2. Общая характеристика больных проспективной группы. В проспективную группу наблюдения было включено 128 пациентов, клиническая характеристика которых представлена в *табл. 4*. Большая часть пациентов, включенных в группу, были лица молодого возраста от 20 до 35 лет (82 %). К началу исследования диагноз АС был установлен у 104 больных, а нр-аксСпА — у 21 больного. Системные проявления болезни имелись у 37 больных (29 %): увеит — у 32 (25 %), псориаз — у 4 (3 %), ВЗК — у одного (0,8 %). Из БПВП:

ССЗ в дозе 2 грамма в сутки принимали — 43 (33 %), МТ в средней дозе 15,0 мг/нед. — 29 (23 %) пациентов. Терапию иФНО- α получали 45 (35 %) пациентов. ГК в дозе от 5 до 30 мг принимали 28 (22 %) пациентов.

Таблица 4

**Исходная клиническая характеристика
группы проспективного наблюдения (n = 128)**

Параметры	Значение
Мужчины / женщины, n	83/45
Средний возраст, годы, Me [25 %; 75 %]	28 [24,8; 34]
Длительность СПА, месяцы, Me [25 %; 75 %]	36 [18; 84]
HLA-B27, n (%)	114 (89 %)
BASDAI, Me [25 %; 75 %]	4,25 [3,1; 5,9]
BASFI, Me [25 %; 75 %]	2,3 [1,0; 4,3]
ASDAS (СРБ), Me [25 %; 75 %]	2,7 [2,1; 3,9]
СОЭ, мм/ч, Me [25 %; 75 %]	20 [7; 34]
СРБ, мг/л, Me [25 %; 75 %]	14,8 [4,2; 36,4]
Увеит, n (%)	32 (25 %)
Артрит периферических суставов, n (%)	89 (70)
Энтезит, n (%)	78 (61 %)
Длительность боли в ТБС, мес, Me [25 %; 75 %]	10 [0,3; 60]
Боль по ЧРШ ТБС Me [25 %; 75 %]	2,5 [1; 5]

Примечание: % — перцентиль.

2.3.3. Общая характеристика больных контрольной группы. В контрольную группу наблюдения было включено 118 пациентов, клиническая характеристика которых представлена в *табл. 5*. Большая часть пациентов включенных в группу, были лица молодого возраста от 20 до 35 лет (93 %). При включении в исследование двусторонний СИ на обзорном снимке костей таза II имели (40), III— (25), IV стадии по Kellgren — (0) больных. К началу исследования диагноз АС был установлен у 70, а нр-аксСПА — у 48 больных. Внескелетные проявления регистрировались у (12) 10 % больных: увеит — у 8 (7 %) больных, псориаз — у 1 (0,84 %), ВЗК — у 0 (0 %).

Исходная клиническая характеристика группы контроля (n = 118)

Параметры	Значение
Мужчины / женщины, n	61/57
Средний возраст, годы, Me [25 %о; 75 %о]	28 [25; 31]
Длительность СПА, месяцы, Me [25 %о; 75 %о]	22 [9,3; 36]
HLA-B27, n (%)	103 (87)
BASDAI, Me [25 %о; 75 %о]	2,8 [1,6; 4,2]
BASFI, Me [25 %о; 75 %о]	0,9 [0,3; 2,2]
ASDAS (СРБ), Me [25 %о; 75 %о]	2,1 [1,3; 2,7]
СОЭ, мм/ч, Me [25 %о; 75 %о]	8 [5; 20]
СРБ, мг/л, Me [25 %о; 75 %о]	4,0 [0,9; 17,3]
Увеит, n (%)	8 (7)
Артрит периферических суставов, n (%)	26 (22)
Энтезит, n (%)	44 (37)
Длительность боли в ТБС, мес, Me [25 %о; 75 %о]	3 [0,5; 8,5]
Боль по ЧРШ ТБС Me [25 %о; 75 %о]	0 [0; 4]

Примечание: %о — перцентиль.

Большая часть пациентов включенных в группу, были лица молодого возраста от 20 до 35 лет (93 %). При включении в исследование двусторонний СИ на обзорном снимке костей таза II имели (40), III— (25), IV стадии по Kellgren — (0) больных. К началу исследования диагноз АС был установлен у 70, а нр-аксСПА — у 48 больных. Внескелетные проявления регистрировались у (12) 10 % больных: увеит — у 8 (7 %) больных, псориаз — у 1 (0,84 %), ВЗК — у 0 (0 %).

На момент включения исследования 118 пациентов (100 %) получали НПВП. Длительность приема варьировала от одного месяца до двух лет. Из БПВП: МТ в средней дозе 15,0 мг в неделю — 21 пациент (17 %), ССЗ в дозе 2 грамма в сутки получали 36 пациентов (29 %).

2.4. Методы исследования

Всем пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследования, результаты которых заносились в специально

разработанную тематическую карту. Объем исследований, которые проводились пациентам согласно группам и этапам, представлен в *табл. 6*.

Таблица 6

Объем обследований согласно этапам исследования

Этапы исследования	Объем исследования
Исходно (для всех пациентов)	Клиническое обследование, включая оценку функционального статуса согласно BASFI; лабораторные исследования: клинический и биохимический анализ крови, вчСРБ, определение активности заболевания по BASDAI, ASDAS-СРБ; инструментальные исследования: обзорная рентгенография костей таза в прямой проекции, УЗИ и МРТ ТБС*
Каждые шесть месяцев для проспективной группы	Клиническое обследование, включая оценку функционального статуса согласно BASFI; лабораторные исследования: клинический и биохимический анализ крови, вчСРБ, определение активности заболевания по BASDAI, ASDAS-СРБ; инструментальные исследования: обзорная рентгенография костей таза в прямой проекции один раз в 12 месяцев, УЗИ и МРТ ТБС один раз в шесть месяцев. Оценка безопасности проводимой терапии
Каждые 12 месяцев для контрольной группы	Клиническое обследование, лабораторные исследования: вчСРБ, клинический и биохимический анализ крови, включая оценку функционального статуса согласно BASFI; определение активности заболевания по BASDAI, ASDAS-СРБ; инструментальные исследования: обзорная рентгенография костей таза в прямой проекции и УЗИ ТБС один раз в 12 месяцев. Оценка безопасности проводимой терапии

Примечание: МРТ ТБС-проводилось только для пациентов проспективной группы.

2.4.1. Клинические методы исследования. Обследование больных включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, учитывался характер течения основного заболевания и ответ на проводимую терапию. Данные, полученные в ходе исследования, заносились в специальную тематическую карту (в зависимости от этапа исследования), которая содержала следующие разделы:

1) демографические данные (пол, возраст, продолжительность симптомов аксСпА);

2) анамнез заболевания (длительность, наличие внеаксиальных и внескелетных проявлений заболевания);

3) на каждом визите клинические проявления заболевания оценивались по следующим параметрам (см. *табл. 7*):

Таблица 7

Объем клинического обследований согласно этапам исследования

Параметр	Инструмент оценки
Поражение осевого скелета	оценка шкал, характеризующих интенсивность боли в позвоночнике, которая измерялась по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, от 0–10 баллов) в ночное время и в течение дня;
Поражение периферических суставов и энтезисов	Наличие периферического артрита, подсчет болезненных и припухших суставов, болезненных энтезисов;
Поражение ТБС	Диагноз коксита устанавливали на основании клинических признаков — наличие ингвинальной (боль в паховой области) в ТБС в покое. При помощи индекса BASMI оценивали активные и пассивные движения и ограничения движения в ТБС на момент осмотра. Для клинической характеристики коксита использовали оценку выраженности боли в каждом ТБС по ЧРШ (0–10 баллов). Боль, обусловленная энтезопатиями в области сустава, если ее можно было четко дифференцировать, а также иррадиирующая боль из КПС и поясничного отдела позвоночника во внимание не принимались;
Внескелетные проявления	иридоциклит, миокардит, аортит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз), подтверждались документально врачами специалистами.

2.4.2. Лабораторные методы исследования. Лабораторное исследование включали клинические, биохимические и иммунологические анализы крови. В начале исследования и каждые шесть месяцев определялся уровень высокочувствительного СРБ (нормальное значение ≤ 5 мг/л.); уровень СОЭ по методу Панченкова (нормальное значение ≤ 15 мм/ч.); для оценки безопасности терапии контролировались показатели щелочной фосфатазы, трансаминаз (АЛТ, АСТ), креатинина и клинического анализа крови. Исследования проводились стандартизированными методами в лабораториях ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Измерение уровня высокочувствительного сывороточного СРБ

проводилось иммунофелометрическим методом на специальном анализаторе (“*Siemens*”, Германия).

2.4.3. Активность заболевания. Активность заболевания выявлялась несколькими способами: с использованием индексов *BASDAI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) [70] и *ASDAS-СРБ* (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) [90]. При расчете индекса *ASDAS* использовался показатель СРБ, который был выполнен всем больным, а части из них в динамике. Расчет индекса *ASDAS* производился при помощи калькулятора *ASAS*, на основании ранее заполненных опросников и уровня СРБ [90, 92]. Функциональные нарушения оценивались с помощью индекса *BASFI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) [62]. Индекс *BASFI* представляет собой опросник, состоящий из десяти вопросов, на которые пациент отвечает самостоятельно, оценивая свои функциональные способности. Параметры оценки активности представлены в табл. 8.

Таблица 8

Значение индексов, оценивающих клиническую активность заболевания и функциональные нарушения

Индекс	Значение
<i>BASDAI</i>	$\geq 4,0$ соответствует высокой активности аксСпА $< 4,0$ — низкой активности аксСпА
<i>ASDAS</i> СРБ	$\geq 1,3$ соответствует низкой активности аксСпА от 1,4 до 2,1 соответствует умеренной активности аксСпА от 2,2 до 3,5 соответствует высокой активности аксСпА $\geq 3,6$ соответствует очень высокой активности аксСпА
<i>BASFI</i>	$\geq 4,0$ соответствует выраженным функциональным нарушениям при аксСпА

2.4.4. Инструментальное обследование. Всем больным проводилась обзорная рентгенография костей таза в прямой проекции. Стадия СИ устанавливалась в соответствии с классификацией по *Kellgren* [29; 84]. Полученные рентгенограммы ТБС (обзорный снимок таза в прямой проекции) оценивали по индексу *BASRI hip* (см. табл. 1) [92]. Обзорный снимок таза повторно проводился для пациентов проспективной и контрольной группы каждые 12 месяцев с целью определения рентгенологического прогрессирования

коксит. Все рентгенограммы и томограммы анализировались двумя независимыми экспертами — рентгенологом и ревматологом, при расхождении во мнении в окончательный анализ включалось их консолидированное решение. Ультразвуковое исследование ТБС проводилось на ультразвуковом аппарате (*Philips Sono Diagnost 360*). За синовит считалось увеличение щечного-капсулярного расстояния (ШКР) более 7 мм [87]. При наличии у пациента клинических или УЗИ признаков коксита проводилось МРТ ТБС на аппарате Siemens 0,35 Т. Все результаты МРТ исследования ТБС (в режимах *T1*, *T2 STIR*) эксперты оценивали на наличие синовита или костномозгового отека ТБС. МРТ и УЗИ ТБС, согласно дизайну исследования, проводилось пациентам проспективной группы каждые шесть месяцев.

2.4.5. Характеристика лекарственной терапии. Согласно дизайну исследования, пациенты проспективной группы первоначально были разделены на три подгруппы. Учитывая, что эффективность лечения коксита не зависит от класса НПВП [14; 17; 37; 39; 71; 118], в данном исследовании использовались все препараты данной группы. У пациентов с воспалительным поражением периферических суставов назначалась терапия синтетическими БПВП в стандартных дозах. Суточная доза ССЗ составила 2 грамма в сутки, а доза метотрексата не превышала 20 мг в неделю. При сохранявшейся высокой клинико-лабораторной активности заболевания после последовательного применения двух НПВП в течение одного месяца пациентам инициировалась терапия иФНО- α согласно отечественным и международным рекомендациям [10; 17; 37; 39; 63; 71]. При отсутствии ответа на БПВП в течение шести месяцев и сохранении высокой клинико-лабораторной активности пациентам также инициировалась терапия ГИБП [11; 37; 123]. На контрольных визитах, проводившихся каждые шесть месяцев, у пациентов подробно выяснялась информация о длительности и регулярности приема различных препаратов, наличии побочных и аллергических реакций, а также причине их отмены.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных клинического обследования проводилась с использованием программ *Microsoft Office Excel* — 2019 для *MAC OS* и *Statistica* (*StatSoft.Inc.*, США) для *Windows*. Различия между группами оценивали при помощи общепринятых параметрических и непараметрических критериев в зависимости от характера переменной и количества групп (см. табл. 9). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [18].

Таблица 9

Выбор метода статического анализа в зависимости от условий эксперимента

Признак и распределение	Определение различий достоверности различий между признаками				Взаимосвязь признаков
	Независимые группы		Зависимые группы (повторные измерения)		
	Две группы	Более двух групп	Одна группа до и после лечения	Одна группа, несколько видов лечения	
Количественный, нормальное распределение	Критерий Стьюдента	Дисперсионный анализ. Затем критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони или критерий Ньюмена-Кейлса	Парный критерий Стьюдента	Дисперсионный анализ повторных изменений, затем критерий Стьюдента или критерий Ньюмена-Кейлса для повторных изменений	Регрессионный анализ. Коэффициент корреляции Пирсона.
Количественный, ненормальное распределение или порядковый признак	Критерии Манна-Уитни, критерий Уайта, Ван дер Вадена, Колмогорова-Смирнова	Критерий Крускала-Уоллиса, затем непараметрические варианты критериев Ньюмена-Кейлса, Даннета или Данна.	Критерий Уилкоксона Критерий знаков	Критерий Фридмана, затем непараметрические варианты критериев Ньюмена-Кейлса или Даннета	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена, коэффициент корреляции Кендалла
Качественный признак	Критерий χ^2 критерий Z, точный критерий Фишера	Критерий χ^2 затем четырехпольные таблицы с оценкой различий по χ^2	Критерий Мак-Нимара	Критерий Кокрена, затем четырехпольные таблицы с оценкой различий по χ^2	Коэффициент сопряженности. Коэффициент ассоциации Юла

При анализе корреляции использовали корреляционный тест Спирмена. Для оценки силы связи в теории корреляции применялась шкала английского статистика Чеддока (см. табл. 10) [30]. Для проведения мультивариантного анализа использовали кластерный алгоритм с построением объединенного древа решений, использующий меру различия (дистанции — Евклидово расстояние) между признаками, формирующими кластер.

Шкала Чеддока для качественной оценки для показателей тесноты связи

Количественная мера тесноты связи	Качественная характеристика силы связи
0,1–0,3	Слабая
0,3–0,5	Умеренная
0,5–0,7	Заметная
0,7–0,9	Высокая
0,9–0,99	Весьма высокая

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты одномоментного исследования

3.1.1. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристики пациентов с анкилозирующим спондилитом имеющих коксит (группа 1). Клинические и инструментальные особенности течения коксита изучались на двух группах пациентов с аксСпА. Как описывалось в гл. 2, в группу 1 вошли 125 пациентов с достоверным АС с клиническими и / или инструментальными признаками воспаления ТБС. В данной группе пациентов имелось значительное преобладание пациентов мужского пола и их соотношение с женщинами составляло примерно 2,1:1. Воспаление периферических суставов имела примерно половина больных (42 %) и больше половины (55 %) имели энтезопатии. Медиана показателей лабораторного воспаления на момент включения в исследование составила: СРБ — 14,8 мг/л, СОЭ — 20,0 мм/ч, что соответствует высокой активности. По индексу ASDAS-СРБ у 16,4 % имелась умеренная, у 33,6 % — высокая активность заболевания и около 50 % больных имели очень высокую активность заболевания.

Анализ клинических проявлений коксита.

В данной группе клинические признаки поражения ТБС имелись у 102 (82 %) из 125 включенных больных. Медиана интенсивности боли (ЧРШ) в ТБС составила 4 [3; 8] балла, причем сильная боль ($\geq 4,0$ по ЧРШ) имелась у 48 % больных, а у остальных она была умеренной (ЧРШ от 2 до 4). Корреляционный анализ выявил положительную связь между уровнем интенсивности боли в ТБС и клиническими индексами воспалительной, функциональной активности и ШКР (см. табл. 11) и отсутствие связи с показателями лабораторной активности заболевания (СОЭ и СРБ, $r < 0,20$).

Связь показателей интенсивности боли в ТБС (ЧРШ) с активностью заболевания и функциональными нарушениями среди больных группы 1

Признак	R (n = 125)
BASFI	0,52
BASDAI	0,4
ASDAS-CPB	0,43
ШКР	0,21
СОЭ	0,18
СРБ	0,19

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимыми являются значения $|R| \geq 0,20$

Средние показатели расстояния между лодыжками (РМЛ) ($M \pm \alpha$) $99,93 \pm 7,86$ см, а ограничение движения в ТБС выявлено у 8 (6,4 %) пациентов.

Анализ рентгенологических изменений.

Среди 125 обследованных больных 1 группы у 62 (50,0 %) рентгенологические изменения в ТБС отсутствовали, т. е. *BASRI hip* соответствовал 0 или I стадии, а у остальных имелся рентгенологически диагностируемый коксит (*BASRI II–IV*). Распределение больных по стадиям *BASRI hip*, показано на *рис.13*.

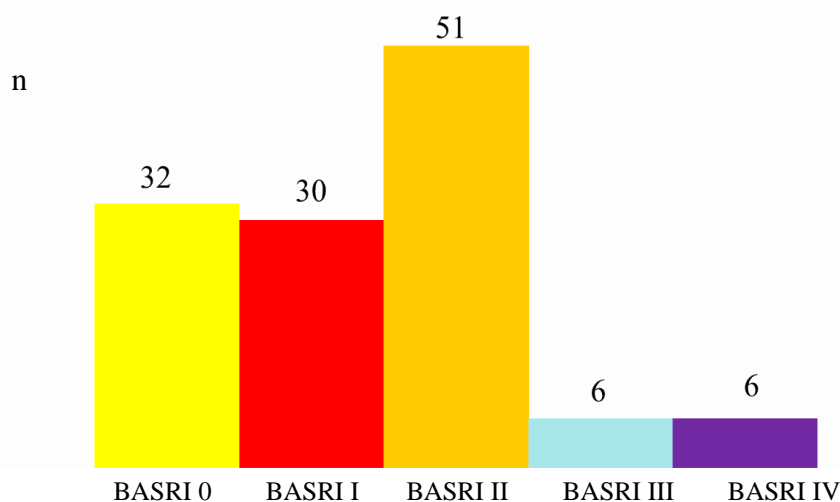


Рис. 13. Распределение пациентов АС по стадиям *BASRI hip* (n = 125)

По данным корреляционного анализа, была выявлена слабая взаимосвязь индексов *BASRI hip* с *BASFI* ($r = 0,36$) (рис. Рис. 14), а также с длительностью заболевания ($r = 0,26$). В то же время взаимосвязи между индексом *BASRI hip* и такими клиническими параметрами как интенсивность боли в ТБС ($r = 0,12$), активность заболевания ($r = 0,02$) и ШКР ($r = 0,02$) отсутствовала.

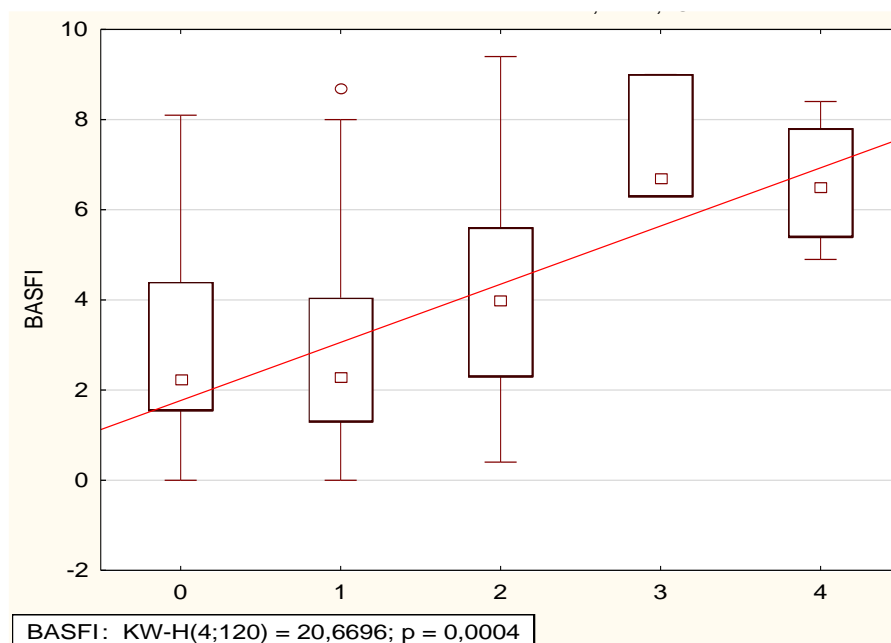


Рис. 14. Взаимосвязь индекса *BASFI* и индекса *BASRI hip* ($r = 0,36$)

Для выявления особенностей клинической картины болезни в зависимости от тяжести рентгенологического поражения ТБС, все пациенты были разделены на две подгруппы по наличию или отсутствию рентгенологических изменений ТБС (табл. 12).

Таблица 12

Характеристика основных показателей АС

в зависимости от рентгенологической тяжести поражения ТБС

Показатели	BASRI hip		P
	0–I (n = 62)	II–IV (n = 63)	
Пол (м/ж), n	39/23	45/18	0,7
Возраст, Me [25 %, 75 %], годы	30 [19; 41]	34 [25; 54]	0,01*
Возраст начала АС, лет, Me [25 %, 75 %]	21 [18; 25]	24 [21; 35]	0,01*
Длительность АС мес., Me [25 %, 75 %]	73,0 [19; 90]	124,0 [24; 140]	0,001*
Длительность боли в ТБС мес., Me [25 %, 75 %]	36 [2; 54]	64 [28; 126]	0,005*
HLA-B27, n (%)	58 (92 %)	57 (91 %)	0,7

Продолжение табл. 12

Артрит периферических суставов, n (%)	13 (21 %)	39 (62 %)	0,001*
Энтезит, n (%)	34 (55 %)	35 (55 %)	0,9
BASFI, Me [25 %, 75 %]	2,9 [2,0; 3,8]	3,8 [2,0; 5,4]	0,01*
BASDAI, Me [25 %, 75 %]	4,6 [2,6; 5,5]	5,3 [4,2; 6,7]	0,06
ASDAS (CRP) Me [25 %, 75 %]	2,8 [2,0; 3,8]	3,1 [2,6; 3,8]	0,1
СОЭ, mm/h, Me [25 %, 75 %]	24 [5; 30]	23 [8; 35]	0,1
СРБ, mg/mL, Me [25 %, 75 %]	23 [3,8; 28,5]	22 [4,9; 43,5]	0,1
ШКР мм, Me [25 %, 75 %]	7,5 [6,9; 8,1]	7,3 [6,7; 8,0]	0,1

Примечание: % — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

Пациенты с рентгенологическими признаками коксита и без коксита различались по возрасту, возрасту начала, длительности болезни и функциональным возможностям (*BASFI*) и у них чаще выявлялись периферические артриты. У больных с рентгенологическими признаками коксита показатели индексов *BASDAI* и *ASDAS-СРБ* были несколько выше, чем у пациентов без рентгенологических изменений, но они не были статистически значимыми.

Анализ результатов УЗ исследования ТБС.

По данным УЗИ, у 94 (75,0 %) из 125 пациентов был выявлен коксит и у 82 (87,0 %) из них он носил двусторонний характер. Учитывая полученные данные, был составлен график, показывающий сочетание ШКР в левом и правом ТБС для каждого пациента (*рис. 15*). У 40 пациентов (43 %) отмечалось увеличение ШКР > 8,0 мм хотя бы в одном суставе, ШКР от 7,0 до 8,0 мм имелся у 47 больных (50 %), а у семерых (7 %) диагноз был установлен по асимметрии.

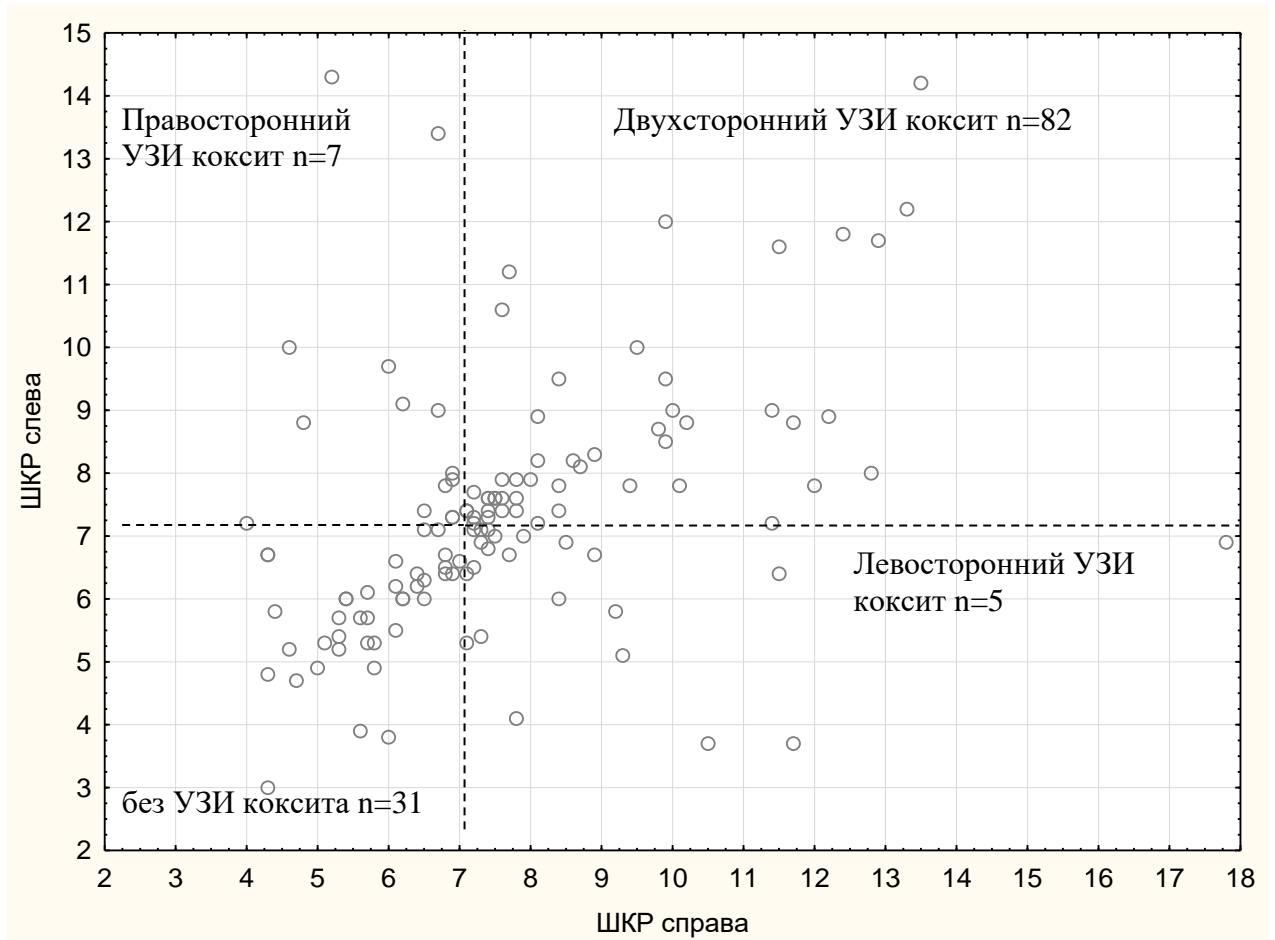


Рис. 15. Распределение ШКР (мм) в группе 1 (n = 125)

По результатам корреляционного анализа получена связь между ШКР и лабораторными показателями активности (СОЭ и СРБ), а с индексами *BASDAI*, *BASFI* и *ASDAS-СРБ* отсутствовала (табл. 13).

Таблица 13

Корреляционный анализ показателей ШКР в ТБС с основными признаками аксСпА

Признак	R (n = 125)
СОЭ	0,34
СРБ	0,3
Боль ЧРШ	0,21
BASDAI	0,12
ASDAS-СРБ	0,13
BASFI	0,06

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимыми являются значения $|R| \geq 0,20$.

Анализ результатов МРТ исследования ТБС.

У 110 (88 %) из 125 пациентов с АС при МРТ обследовании ТБС выявлены такие ВИ, как остеит и / или синовит, что показывает *рис. Рис. 16*. У большинства пациентов (85 %; n = 106), по данным МРТ, был выявлен синовит. Остеит имелся у 31 %, а сочетание остеита и синовита — у 28 % пациентов. Следует также отметить, что в 7 % случаев имелись только признаки жировой дегенерации головки бедренной кости и / или вертлужной впадины и у всех этих больных при рентгенологическом обследовании ТБС выявляли 3–4 стадию по *BASRI hip*.

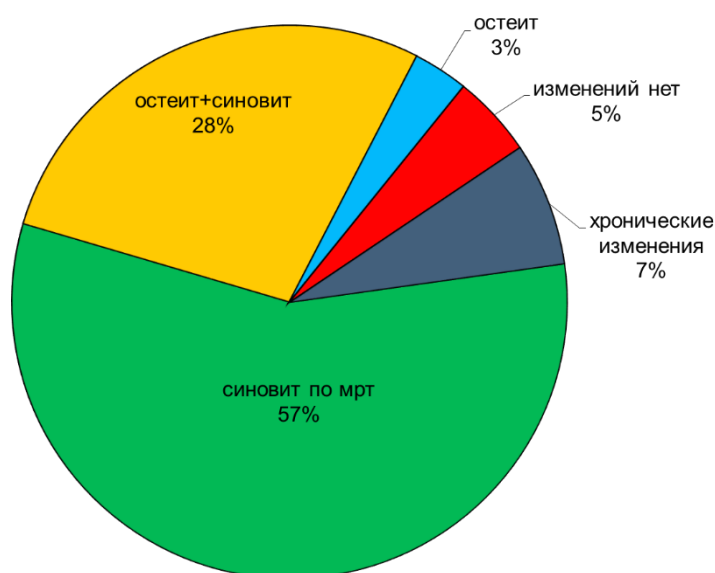


Рис. 16. Распределение МРТ признаков поражения ТБС в группе 1

В 18 случаях (17 %) ВИ протекали бессимптомно, т. е. у пациентов отсутствовали клинические признаки коксита. Пациенты, имеющие только синовит, и пациенты с сочетанием синовита с остеитом между собой по клинической картине не различались (*табл. 14*).

**Характеристика клинических проявлений АС
в зависимости от МРТ признаков поражения ТБС**

Показатель	Остеит + синовит (n = 35)	Синовит (n = 71)	p
Длительность АС, мес., Ме [25 %, 75 %]	101 [48; 108]	72 [24; 108]	0,3
BASDAI, Ме [25 %, 75 %]	6,4 [3,6; 7,4]	5,8 [3,2; 7,8]	0,8
ASDAS (СРБ) Ме [25 %, 75 %]	3,4 [2,6; 4,6]	3,4 [2,5; 4,2]	0,7
СОЭ мм/ч Ме [25 %, 75 %]	30 [15; 35]	25 [17; 35]	0,8
СРБ мг/л Ме [25 %, 75 %]	23 [12; 40]	23 [10; 51]	0,1
ЧРШ Ме [25 %, 75 %]	3,5 [2; 7]	4 [2; 8]	0,6
BASFI Ме [25 %, 75 %]	4,7 [2,0; 6,8]	3,2 [1,8; 5,3]	0,1

Примечание: % — перцентиль.

Схематичное распределение признаков коксита, диагностированного разными методами, показано на *рис. 17*. Можно заметить, что только у трех больных (2 %) он был установлен на основании клинических признаков. В то же время примерно у каждого шестого больного АС (16 %) клинические признаки коксита подтверждались только одним методом инструментального обследования (или УЗИ, или рентген, или МРТ), в то время как у 2/3 больных он находил свое подтверждение сразу двумя или даже всеми тремя использованными в исследовании инструментальными методами обследования. Следует отметить, что при инструментальном обследовании у части больных (19 %) были выявлены характерные для коксита изменения, которые, однако, не сопровождались клиническими проявлениями.

Среди всех обследованных больных совпадение признаков синовита по данным УЗИ и МРТ было отмечено в 90 случаях (72 %). В 7 % случаев на МРТ определялось избыточное количество жидкости, тогда как ШКР оставалось в пределах нормы, и, напротив, в 4 % случаев (семь пациентов) синовит, по данным УЗИ, не нашел подтверждения на МРТ.

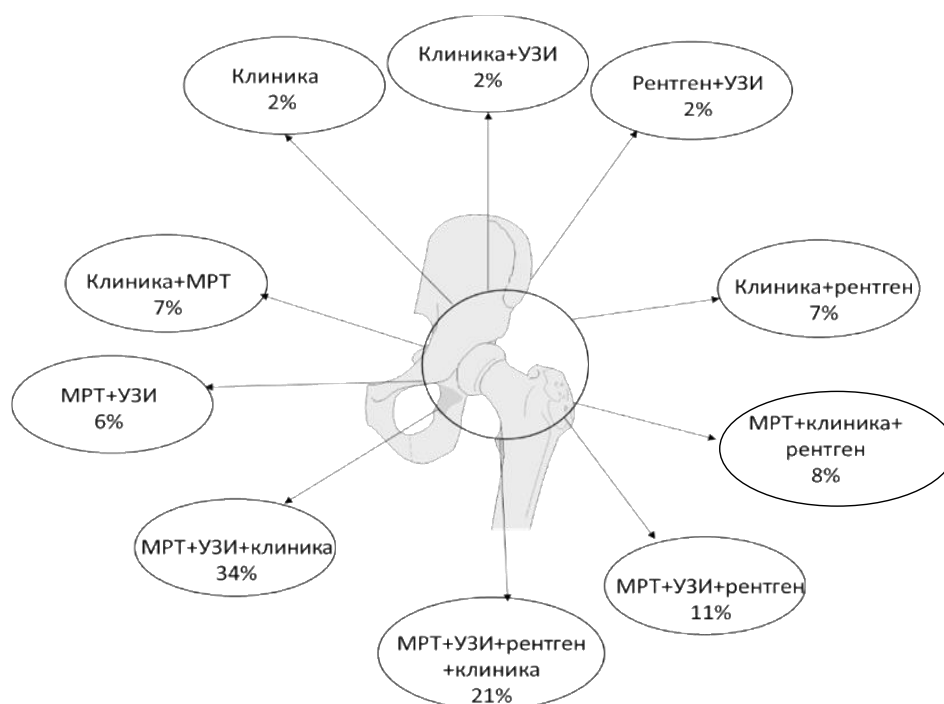


Рис. 17. Наличие признаков коксита по данным разных методов исследования в группе 1

Таким образом, в большинстве случаев (55 %) коксит диагностировался сразу несколькими методами. Клинические признаки коксита выявлены в 82 %, УЗИ-признаки — в 75 %, МРТ-признаки — в 88 % случаев, только у 50 % больных коксит был подтвержден рентгенологически. Лишь у трех больных (2 %) он был установлен на основании только клинических признаков. Примерно у каждого шестого больного АС (16 %), имеющего клинические признаки коксита, он подтверждался только одним из инструментальных методов обследования (УЗИ, рентгенография или МРТ). По нашим данным, больше половины пациентов с кокситом имели высокую активность заболевания, а рентгенологические изменения ТБС и функциональные ограничения нарастали по мере увеличения давности коксита.

3.1.2. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом (группа 2). Как описывалось в гл. 2 в группу 2 вошли пациенты с ранним аксСпА из когорты КоРСаР. В данной группе пациентов имелось преобладание пациентов мужского пола, соотношение мужчин и женщин примерно составляло 1,2:1. Около четверти (30 %) пациентов имели периферический артрит в виде моно- или олигоартрита, а у 39% — воспаление энтезисов. Медианы лабораторных показателей воспаления

на момент включения в исследование были низкими: уровень СОЭ — 10,0 мм ч., СРБ — 4,7 мг/л.

Анализ клинических проявлений коксита.

В группе 2 клинические признаки коксита имелись у 95 (51 %) из 175 больных ранним аксСпА, в том числе у 57 (54 %) из 122 с диагнозом АС и у 38 (55 %) из 78 с нр-аксСпА. Боль в ТБС отмечали 55 (55 %) мужчин и 40 (52 %) женщин. Медиана боли (по ЧРШ) в ТБС составила 4 [3; 7]: сильная боль (> 4,0 по ЧРШ) отмечалась в 36 % случаев, а умеренная — в 64 % (от 2 до 4 по ЧРШ). Ограничение движений в ТБС имелось у шести пациентов (3 %). Была установлена связь (табл. 15) между уровнем боли в ТБС и клиническими индексами активности аксСпА, такими как *BASDAI* ($r = 0,5$) и *ASDAS-СРБ* ($r = 0,3$), а также с функциональным статусом пациента ($r = 0,53$).

Таблица 15

**Связь показателей интенсивности боли в ТБС (ЧРШ)
с активностью заболевания и функциональными нарушениями**

Признак	R (n = 175)
BASDAI	0,5
ASDAS-СРБ	0,3
BASFI	0,53
ШКР	0,01

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимыми являются значения $|R| \geq 0,20$.

У большинства пациентов боль в ТБС возникла в первый год заболевания (43 %), в дебюте заболевания она имела у 30 % пациентов и у 27 % возникла на втором-четвертом году заболевания. В 47 % случаев ингинальная боль явилась причиной первичного обращения к врачу.

Для оценки взаимосвязи боли в ТБС с активностью, функциональным статусом и другими клиническими проявлениями аксСпА все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия данного клинического признака (табл. 16). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания.

**Характеристика больных аксСпА с наличием
или отсутствием клинических признаков коксита**

Параметр	Клинические признаки коксита (n = 95)	Отсутствие клинических признаков коксита (n = 80)	p
Мужчины / женщины, n	55/40	43/37	> 0,05
HLA-B27, n (%)	74 (82)	78 (92)	> 0,05
Средний возраст, годы, Me [25 %, 75 %]	26 [24; 31]	29 [25; 31]	> 0,05
Длительность СпА, мес., Me [25 %, 75 %]	19 [8; 25]	24 [10; 40]	> 0,05
BASDAI, Me [25 %, 75 %]	3,5 [2,3; 5,0]	2,6 [1,5; 4,2]	> 0,05
BASFI, Me [25 %, 75 %]	1,4 [0,6; 2,7]	0,7 [0,2; 2,1]	< 0,05*
ASDAS (СРБ), Me [25 %, 75 %]	2,5 [1,6; 3,2]	1,9 [1,3; 2,7]	> 0,05
СОЭ, мм/ч, Me [25 %, 75 %]	10 [4; 23]	8 [5; 24]	> 0,05
СРБ, мг/л, Me [25 %, 75 %]	3,5 [1,0; 22,6]	3,6 [0,9; 16]	> 0,05
Увеит, n (%)	5 (6)	7 (8)	> 0,05
Артрит периферических суставов, n (%)	52 (56)	0 (0)	< 0,05*
Энтезит, n (%)	42 (47)	26 (31)	< 0,05*
Пациенты с АС, n (%)	57 (60)	49 (62)	> 0,05
Пациенты с нр-аксСпА, n (%)	38 (40)	31 (38)	> 0,05

Примечание: % — перцентиль; * p < 0,05 межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

Пациенты с жалобами на ингинвальную боль имели более высокую активность заболевания по *BASDAI* и *ASDAS* (СРБ), однако недостоверно. У пациентов с наличием клинических проявлений со стороны ТБС отмечалось снижение функциональных возможностей по *BASFI* по сравнению с теми, у кого ее не было. Периферический артрит имелся только у пациентов с клиническими признаками коксита и у них же энтезиты встречались в два раза чаще. Уровни СОЭ и СРБ между группами достоверно не различались.

Анализ рентгенологических изменений тазобедренных и крестцово-подвздошных суставов.

У подавляющего большинства пациентов с ранним аксСпА (n = 168; 96 %) рентгенологические изменения в ТБС отсутствовали (*BASRI hip* соответствовал 0, или I стадии). Только у семи больных, в основном у лиц мужского пола (n = 6, 86 %), отмечены выраженные структурные нарушения в ТБС, соответствовавшие *BASRI hip* II–III стадии. Все пациенты с рентгенологическим кокситом имели

диагноз АС и двусторонний СИ III–IV стадии. В то же время у двух из семи пациентов отсутствовали как клинические, так и УЗИ-признаки коксита.

Анализ результатов УЗ исследования ТБС.

При УЗИ ТБС у 42 пациентов (24 %) выявлено увеличение ШКР > 7мм, причем у 21 (50 %) из них коксит носил двусторонний характер. У мужчин УЗИ-признаки коксита встречались чаще, чем у женщин: 28 % и 18 % соответственно ($p = 0,001$). Учитывая количественные различия между пациентами с клиническими признаками коксита (51 %) и пациентами с УЗИ-признаками синовита (24 %) ТБС, был проведен дополнительный анализ с целью уточнения причин данного несоответствия. Оказалось, что выпот в ТБС обнаружен у 26 (27 %) из 95 пациентов с клиническими проявлениями коксита. В то же время у 16 больных с ШКР > 7 мм отсутствовали как клинические, так и рентгенологические признаки коксита. Данные сравнительного анализа пациентов с УЗИ-признаками коксита и без таковых представлены в *табл. 17*. Медианы возраста на момент включения в исследование в этих группах не различались.

Таблица 17

Характеристика больных с наличием или отсутствием УЗИ-признаков коксита

Параметр	Наличие УЗИ-признаков коксита (n = 42)	Отсутствие УЗИ-признаков коксита (n = 133)	p
Мужчины / женщины, n	27/15	73/60	> 0,05
Средний возраст, годы, Me [25 %, 75 %]	30 [24; 34]	27,5 [25; 31]	> 0,05
Длительность ВБС, мес, Me [25 %, 75 %]	18 [7; 25]	22 [10; 36]	> 0,05
HLA-B27, n (%)	37 (88)	111 (83)	> 0,05
BASDAI, Me [25 %, 75 %]	3,7 [2,0; 5,3]	2,8 [1,6; 4,2]	> 0,05
ASDAS (СРБ), Me [25 %, 75 %]	2,5 [1,9; 3,6]	2,0 [1,3; 2,7]	> 0,05
СОЭ, мм/ч, Me [25 %, 75 %]	14 [5; 35]	8 [5; 19]	< 0,05*
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [2; 36,4]	3,6 [0,9; 14,5]	< 0,05*
BASFI, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0,4; 3,6]	1,0 [0,3; 2,2]	> 0,05
Артрит периферических суставов, n (%)	21 (50)	31 (23)	< 0,05*
Энтезит, n (%)	19 (45)	51 (38)	< 0,05*
Пациенты с АС, n (%)	28 (67)	78 (58)	> 0,05
Пациенты с нр-аксСПА, n (%)	14 (20)	55 (42)	> 0,05
BASRI hip > 2	5 (12)	2 (2)	> 0,05

Примечание: % — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

Пациенты с УЗИ-признаками коксита имели более высокую лабораторную активность болезни при отсутствии различий по индексам активности и у них чаще наблюдались периферические артриты и энтезиты. Возможно, что более высокая лабораторная активность заболевания может быть связана не только с кокситом, но и с одновременным наличием периферических артритов и энтезитов.

Для уточнения взаимосвязи активности заболевания и факторов, влияющих на нее, из общей когорты пациентов были сформированы три подгруппы в зависимости от сочетания УЗИ-признаков коксита и наличия периферического артрита (табл. 18). Подгруппы были сопоставимы по возрасту, длительности аксСпА и соотношению мужчин и женщин.

Таблица 18

Характеристика больных в зависимости от наличия или отсутствия периферического артрита и УЗИ-признаков коксита

Параметр	Наличие артрита и УЗИ-признаков коксита (n = 21) ¹	Наличие артрита и отсутствие УЗИ-признаков коксита (n = 31) ²	Отсутствие артрита и наличие УЗИ-признаков коксита (n = 21) ³	p
Мужчины / женщины, n	10/11	21/10	11/10	> 0,05
Длительность СпА, мес., Me [25 %, 75 %]	18 [7; 25]	22 [10; 36]	18 [8; 36]	> 0,05
Возраст, г., Me [25 %, 75 %]	30 [24; 34]	26,0 [25; 31]	29,0 [25; 32]	> 0,05
HLA-B27, n (%)	18 (88)	27 (90)	19 (90)	> 0,05
BASDAI, Me [25 %, 75 %]	4,9 [1,9; 5,8]	5,2 [3,8; 6,35]	3,2 [2,0; 5,1]	> 0,05
BASFI, Me [25 %, 75 %]	2,0 [0,8; 4,1]	2,2 [0,7; 5,2]	1,7 [0,1; 3,5]	> 0,05
ASDAS (СРБ), Me [25 %, 75 %]	3,8 [2,0; 4,2]	3,2 [1,6; 3,8]	2,5 [1,6; 2,7]	< 0,05*
СОЭ, мм/ч, Me [25 %, 75 %]	35 [15; 55]	25 [10; 35]	13 [5; 27]	< 0,05*
СРБ, мг/л, Me [25 %, 75 %]	36,4 [4,6; 90,6]	30,3 [9,3; 50,3]	6,8 [1,2; 23,4]	< 0,05*

Примечание: % — перцентиль; *- p < 0,05 межгрупповое сравнение Манна — Уитни (значимые различия между подгруппами 1 и 2; 1 и 3).

У больных с сочетанием УЗИ-признаков коксита и периферического артрита отмечалась более высокая активность заболевания по сравнению с пациентами, которые имели только УЗИ-признаки коксита или только артрит периферических суставов.

Результаты МРТ ТБС.

МРТ ТБС была проведена у 54 (31 %) из 175 пациентов, и среди них у 39 (72 %) выявлены признаки коксита. Среди МРТ признаков коксита синовит имелся у 35 (87 %) больных, у 4 (10 %) - выявлено сочетание остеоита и синовита и только остеоит имелся у 1 (3 %) пациента. МРТ признаки поражения ТБС обнаружены у 27 (26 %) мужчин и 12 (16 %) женщин. Среди пациентов с МРТ признаками коксита большинство, 28 из 39 (72 %) предъявляли жалобы на боль в ТБС, в остальных случаях течение коксита было бессимптомным. Пациенты с наличием или отсутствием коксита по данным МРТ по клиническим параметрам практически не различались, как это показывает (табл. 19).

Таблица 19

Характеристика больных с МРТ признаками коксита и без них

Параметры	МРТ + n = 39	МРТ – n = 15	P
Пол (м/ж), n	27/12	9/6	0,5
Средний возраст, г., Me [25 %, 75 %]	30 [24; 34]	26 [24; 33]	0,9
Длительность ВБС, мес., Me [25 %, 75 %]	18 [7; 25]	16 [7; 26]	0,4
HLA-B27, n (%)	37 (88 %)	12 (80 %)	0,3
BASDAI, Me [25 %, 75 %]	3,7 [2,0; 5,3]	3,4 [1,9; 4,4]	0,5
ASDAS (СРБ), Me [25 %, 75 %]	2,5 [1,9; 3,6]	2,3 [1,6; 3,3]	0,7
СОЭ, мм/ч, Me [25 %, 75 %]	14 [5; 35]	10 [6; 24]	0,7
СРБ, мг/л, Me [25 %, 75 %]	10 [2; 36,4]	4,9 [1,2; 25,5]	0,7
BASFI, Me [25 %, 75 %]	1,2 [0,4; 3,6]	1,3 [0,5; 2,4]	0,6
Артрит периферических суставов, n (%)	12 (30 %)	6 (40 %)	0,7
Пациентов с АС, n (%)	26 (67 %)	7 (47 %)	0,01*
Пациентов с нр-акСПА, n (%)	13 (33 %)	8 (53 %)	0,01*
Боль в ТБС n (%)	28 (72 %)	11 (73 %)	0,9

Примечание: % — перцентиль; * - $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни.

Таким образом, в когорте КоРСАр клинические проявления коксита имелись у 54 % больных, а УЗИ-признаки — у 24 %. Из 54 пациентов, которым проведена МРТ ТБС, проявления коксита обнаружены в 72 % случаев. У 28 % больных имелись бессимптомные МРТ признаки острого коксита.

В целом полученные данные свидетельствовали о том, что у 57 пациентов диагноз коксита был установлен только клинически и не подтверждался другими

методами визуализации, а у 58 больных (33 %) коксит был подтвержден хотя бы одним из методов визуализации. Отметим, что в большинстве случаев коксит установлен несколькими методами и практически всегда сопровождался клинической картиной, характерной для повреждения ТБС (см. *рис. 18*).

У пациентов с нр-аксСпА клинические проявления коксита имелись у 55 % больных, УЗИ признаки — у 20 %, а МРТ признаки — у 33 % из 54 обследованных пациентов.

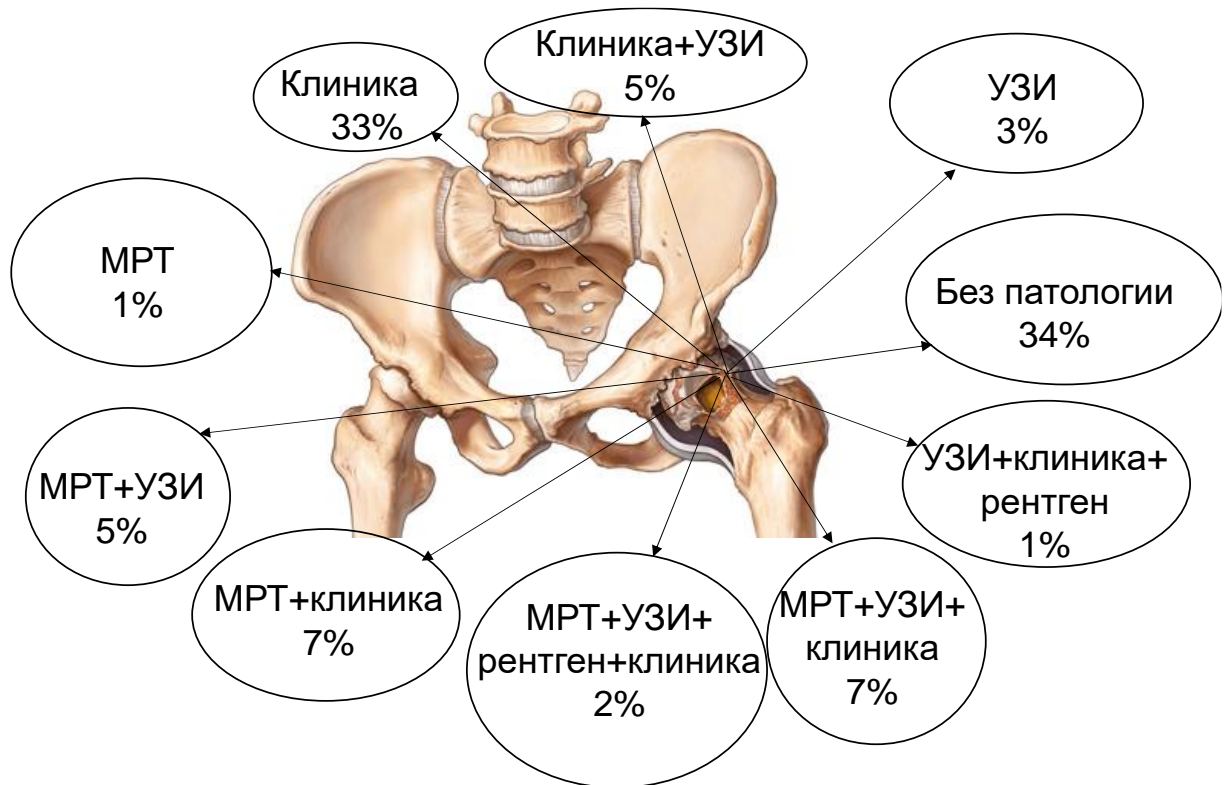


Рис. 18. Наличие признаков коксита по данным разных методов исследования у больных группы 2

3.1.3. Сравнительная характеристика пациентов с АС и нр-аксСпА, имеющих коксит. Из 300 пациентов, включенных в исследование, инструментально коксит был диагностирован у 182 больных (55 %), в том числе у 161 (88 %) с АС и у 21 (30 %) с нр-аксСпА. Клинические особенности этих двух групп больных с поражением ТБС показывает *табл. 20*. Можно заметить, что у пациентов с АС продолжительность заболевания была в среднем на 3,5 года больше (60 месяцев и 19,5 месяцев соответственно, $p < 0,05$), чем у нр-аксСпА и среди них преобладал мужской пол пациентов. Активность заболевания, согласно

индексу *BASDAI*, была низкой у пациентов с нр-аксСпА и высокой у пациентов с АС ($p < 0,05$). Активность заболевания по индексу *BASDAI* была низкой у пациентов с нр-аксСпА и высокой у пациентов с АС ($p < 0,05$).

В то же время значение *ASDAS-СРБ* было высоким в обеих группах, хотя значительно выше в группе АС (2,1 и 3,2 соответственно, ($p < 0,05$), как и уровень СРБ (17,1 и 6,1; $p < 0,05$). Функциональная недостаточность, оцениваемая по индексу *BASFI*, была так же значимо выше в группе АС (3,1 и 2,0 соответственно, $p < 0,05$). МРТ признаки КМО выявлялись достоверно чаще у пациентов с АС ($p < 0,05$) и них были только рентгенологические изменения в ТБС.

Таблица 20

**Сравнительная характеристика больных АС и нр-аксСпА,
имеющих поражение тазобедренных суставов**

Параметр	АС (n = 161)	нр-аксСпА (n = 21)	p
Мужчины / женщины, n	110/51	11/10	< 0,05*
Возраст, лет, Ме [25 %, 75 %]	29 [25; 35]	25 [21; 33]	< 0,05*
Длительность ВБС, мес., Ме [25 %, 75 %]	60,0 [24,0; 120,0]	19,5 [6,5; 29,2]	< 0,05*
HLA-B27, n (%)	147 (91 %)	18 (81 %)	0,4
<i>BASDAI</i> , Ме [25 %, 75 %]	4,7 [3,6; 6,5]	3,6 [2,2; 5,1]	< 0,05*
<i>ASDAS</i> (СРБ), Ме [25 %, 75 %]	3,2 [1,3; 4,8]	2,1 [1,5; 2,6]	< 0,05*
СОЭ, мм/ч, Ме [25 %, 75 %]	22 [8; 34]	10 [5; 34]	0,14
СРБ, мг/л, Ме [25 %, 75 %]	17,1 [3,9; 35,9]	6,1 [1,2; 28,4]	< 0,05*
<i>BASFI</i> , Ме [25 %, 75 %]	3,1 [2,4; 4,2]	2,0 [0,8; 2,7]	< 0,05*
Артрит периферических суставов, n (%)	122 (76 %)	8 (38 %)	< 0,05*
ШКР Ме [25 %, 75 %]	7,3 [6,5; 7,9]	7,5 [6,7; 7,7]	0,5
<i>BASRI hip</i> > 1 n (%)	70 (43 %)	0 (0 %)	< 0,05*
МРТ синовит n (%)	131 (81)	14 (67)	0,1
МРТ КМО n (%)	44 (27 %)	1 (5 %)	< 0,05*

Примечание: % — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

При анализе пациентов с АС и кокситом с длительностью болезни менее и более пяти лет (табл. 21) оказалось, что активность заболевания, оцениваемая по индексу *BASDAI*, была высокой в обеих группах, однако активность АС была достоверно выше, у них была более выраженной функциональная

недостаточность и среди них значительно чаще выявлялся рентгенологический коксит ($p < 0,05$), а при длительности заболевания менее пяти лет достоверно чаще выявлялись МРТ признаки воспаления ($p < 0,05$). Другие показатели, такие как возраст, соотношение мужчин и женщин, СОЭ, СРБ, ASDAS-СРБ и наличие периферических артритов в группах, достоверно не различались.

Таблица 21

Характеристика больных АС, имеющих инструментальные признаки поражения ТБС в зависимости от длительности заболевания

Параметр	Длительность АС менее 5 лет (n=88)	Длительность АС более 5 лет (n=73)	p
Мужчины / женщины, n	61/27	49/24	0,67
Возраст, лет, M±σ	28 [24; 34]	30 [27; 37]	0,04
HLA-B27, n (%)	77 (88 %)	70 (90 %)	0,4
BASDAI, Me [25 %, 75 %]	4,4 [3,1; 5,7]	5,2 [2,2; 5,1]	0,005*
ASDAS (СРБ), Me [25 %, 75 %]	3,2 [2,4; 4,0]	3,4 [2,5; 4,3]	0,3
СОЭ, мм/ч, Me [25 %, 75 %]	21 [10; 34]	22 [7,5; 35]	0,8
СРБ, мг/л, Me [25 %, 75 %]	18,0 [4,4; 39,1]	14 [3,8; 39,0]	0,6
BASFI, Me [25 %, 75 %]	2,1 [0,7; 3,5]	4,5 [2,2; 6,65]	0,005*
Артрит периферических суставов, n (%)	72 (82 %)	50 (65 %)	0,1
BASRI hip > 1 n (%)	22 (25 %)	48 (65 %)	0,05*
МРТ КМО n (%)	32 (36 %)	12 (16 %)	0,05*
МРТ синовит n (%)	81 (92 %)	50 (68 %)	0,05
ШКР мм, Me [25 %, 75 %]	7,2 [6,5; 7,7]	7,5 [6,9; 8,5]	0,4

Примечание: % – перцентиль; *- $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 ; КМО — костномозговой отек; ШКР — шейно-капсулярное пространство.

Таким образом, клинические, УЗИ и МРТ признаки воспаления в ТБС встречались у пациентов аксСпА на ранних стадиях болезни, а с нарастанием длительности заболевания отмечалось увеличение частоты рентгенологически выявляемого коксита с признаками поствоспалительных изменений на МРТ. Пациенты с нр-аксСпА и ранним АС были сопоставимы по клинической картине, за исключением продолжительности болезни и активности заболевания по

индексу ASDAS-СРБ. По мере увеличения длительности заболевания у пациентов с кокситом нарастала клиническая активность и функциональная недостаточность и достоверно чаще встречались рентгенологические изменения в ТБС.

3.2. Эволюция коксита при аксиальном спондилоартрите: результаты двухгодичного наблюдения

3.2.1. Клиническая и инструментальная характеристика коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом при динамическом наблюдении в течение двух лет. В анализ включено 77 пациентов проспективной группы (23 женщины и 54 мужчины), соответствующих критериям аксСпА. Среди них АС согласно МНЙ критериев (1984) был у 66 (86 %) больных, а у 11 имелся нр-аксСпА.

Динамика активности заболевания, функционального состояния пациентов и отдельных клинических проявлений представлена в *табл. 22*.

Таблица 22

Клиническая характеристика пациентов исходно и через два года после начала наблюдения

Параметры	Исходно n = 77	Через 2 года n = 77	P
АС / нр-аксСпА	66/11	73/4	0,004*
BASDAI, Ме [25 %, 75 %]	4,5 [3,2; 5,9]	2,2 [1,6; 5,0]	0,004*
BASFI, Ме [25 %, 75 %]	2,4 [0,9; 4,8]	1,3 [0,3; 2,8]	0,006*
ASDAS (СРБ), Ме [25 %, 75 %]	2,8 [2,1; 4,2]	2,0 [1,0; 2,4]	0,02*
СОЭ, мм/ч Ме [25 %, 75 %]	20 [8; 33]	8 [4; 16]	0,001*
СРБ, мг/л, Ме [25 %, 75 %]	14,5 [3,4; 34,4]	5,0 [0,9; 13,6]	0,008*
Периферический артрит, n	58 (75 %)	30 (39 %)	0,002*
BASRI hip > 2, n	19 (25 %)	48 (62 %)	0,004*
Боль в ТБС, n	66 (86 %)	48 (62 %)	0,2

Примечание: % – перцентиль; * p < 0,05 межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

Средний возраст включенных 77 больных составил $30,8 \pm 7,7$ лет при средней длительности болезни $36 \pm 16,6$ мес. Позитивными по HLA-B27 были 72 больных (94 %).

Можно заметить, что за два года наблюдения у больных снизилась активность заболевания. Медианы значений лабораторных показателей воспаления СОЭ и СРБ исходно были высокими (20,0 мм/ч и 14,5 мг/л), однако спустя два года составили 8,0 мм/ч, а СРБ 5,0 мг/л ($p < 0,05$) соответственно. В ходе двухлетнего наблюдения отмечалось увеличение пациентов с диагнозом АС ($p < 0,05$). Медиана индекса *BASDAI* также уменьшилась за два года активного наблюдения с 4,5 до 2,2 ($p < 0,05$). Значение индекса *ASDAS-СРБ* было высоким 2,8 [2,1; 4,2] в начале исследования, а через два года тоже снизилось до 2,0 [1,0; 2,4] ($p < 0,05$).

Анализ клинических проявлений коксита.

Из 77 больных на момент включения клинические признаки поражения ТБС имелись у 66 пациентов (86 %), а через 24 месяцев у 48 (62 %) ($p < 0,05$). Медиана боли (ЧРШ) в ТБС в начале исследования составила 4 [2; 5]; сильная боль ($\geq 4,0$ по ЧРШ) имела у 38 % больных, а у остальных умеренная (ЧРШ от 1 до 3). Медиана боли (ЧРШ) в ТБС через два года составила 2 [0; 4] ($p < 0,05$); сильная боль ($\geq 4,0$ по ЧРШ) имела у 18 % больных, а у остальных умеренная (ЧРШ от 1 до 3).

Корреляционный анализ выявил положительную связь между уровнем боли в ТБС и клиническими индексами воспалительной активности, такими как *BASDAI* и *ASDAS* (СРБ), а также с функциональным статусом пациента. Такие лабораторные показатели как СОЭ и СРБ слабо коррелировали с уровнем боли в ТБС (табл. 23).

Таблица 23

Связь показателей интенсивности боли в ТБС (ЧРШ) с активностью заболевания и функциональными нарушениями на момент включения в группу

Признак	R
BASDAI	0,63
ASDAS-СРБ	0,52
BASFI	0,62
СОЭ	0,21
СРБ	0,28

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимыми являются значения $|R| \geq 0,20$.

Анализ результатов УЗ исследования ТБС.

Среднее значение ШКР на момент включения составляла $7,3 \pm 1,8$ мм, а через два года $7,1 \pm 1,9$ мм ($p > 0,05$) (рис. Рис. 19). По данным УЗИ, у 63 (82,0 %) из 77 пациентов был выявлен коксит причем у 28 (45,0 %) из них он носил двусторонний характер.

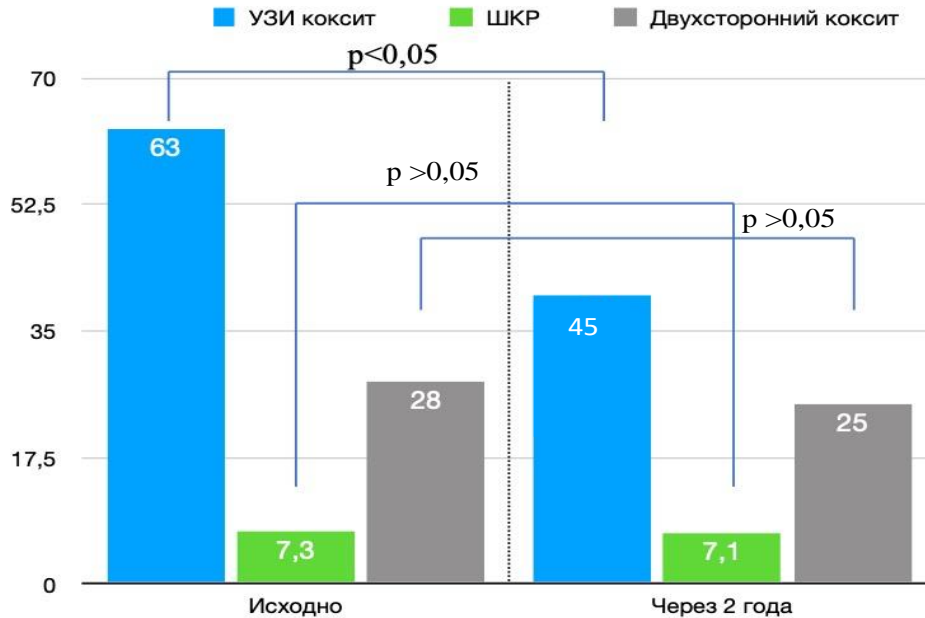


Рис. 19. Динамика УЗИ изменений исходно и через два года в проспективной группе

По результатам корреляционного анализа в начале исследования, ШКР слабо коррелировало с такими показателями, как СОЭ ($r = 0,26$) и *BASFI* ($r = 0,31$; $p < 0,05$), а с *BASDAI* ($r = 0,13$), ЧРШ ($r = 0,15$), СРБ ($r = 0,18$) и *ASDAS-СРБ* ($r = 0,18$) она практически отсутствовала (табл. 24).

Таблица 24

Корреляционный анализ показателей ШКР в ТБС с основными признаками аксСпА (проспективная группа)

Признак	R
BASFI	0,31
СОЭ	0,26
СРБ	0,18
ASDAS-СРБ	0,18
Боль по ЧРШ	0,15
BASDAI	0,13

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимыми являются значения $|R| \geq 0,20$.

Через два года наблюдения количество пациентов с УЗИ-выявляемым кокситом уменьшилось до 45 (58 %) ($p < 0,05$), причем у 25 (50 %) из них он носил двухсторонний характер (рис. 17). При анализе полученных данных стоит отметить, что у 38 пациентов (84 %) УЗИ синовит сохранялся на всем протяжении наблюдения, а у семерых он был выявлен впервые. Можно заметить, что ШКР ни в одном из этих случаев не превышало 7 мм, а диагноз коксита был установлен по асимметрии между правым и левым ТБС. Для оценки влияния активности, функционального статуса и других клинических проявлений аксСпА на УЗИ коксит все пациенты имевшие синовит ТБС были разделены на две группы в зависимости от сохранения или купирования данного признака. По представленным в табл. 25 параметрам, оценивающим активность заболевания группы между собой не различались ($p > 0,05$), однако УЗИ синовит достоверно чаще сохранялся у мужчин чем у женщин ($p < 0,05$).

Таблица 25

Сравнительная характеристика больных аксСпА с УЗИ признаками коксита на момент включения и купировавших их через 24 месяца наблюдения

Параметр	УЗИ коксит + (n = 38)	УЗИ коксит – (n = 25)	p
Мужчины / женщины, n (%)	29/9	13/12	< 0,05*
Возраст, лет, Me [25 %, 75 %]	29,5 [26,3; 34,8]	31 [23;34]	> 0,05
HLA-B27, n (%)	38 (100 %)	21 (84 %)	> 0,05
BASDAI, Me [25 %, 75 %]	4,4 [3,4; 6,0]	5,1 [4,2; 6,9]	> 0,05
ASDAS (СРБ), Me [25 %, 75 %]	2,6 [1,0; 4,7]	3,4 [2,5; 4,3]	> 0,05
СОЭ, мм/ч, Me [25 %, 75 %]	23 [10; 35]	25 [12,5; 34,5]	> 0,05
СРБ, мг/л, Me [25 %, 75 %]	14,8 [5,3; 38,1]	33 [8,8; 64,7]	> 0,05
BASFI, Me [25 %, 75 %]	2,1 [0,7; 3,5]	3,9 [1,5; 5,3]	> 0,05
Артрит периферических суставов, n (%)	28 (74 %)	19 (76 %)	> 0,05
BASRI hip > 1 n (%)	14 (37 %)	3 (12 %)	> 0,05
MPT КМО n (%)	9 (24 %)	7 (28 %)	> 0,05
MPT синовит n (%)	37 (97 %)	23 (92 %)	> 0,05
ШКР мм, Me [25 %, 75 %]	7,7 [7,3; 8,5]	7,3 [6,9; 8,1]	> 0,05

Примечание: «+» выявленный синовит; «-» отсутствие синовита; % — перцентиль; * - $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

Динамика изменений в тазобедренных суставах по данным МРТ за два года наблюдения.

Проведенный анализ МРТ изменений ТБС показал наличие синовита у 75 больных (97 %), КМО у 23 (30 %), а хронические изменения у двоих (3 %), а через два года, соответственно, у 46 (60 %) ($p < 0,05$), 17 (22 %) ($p > 0,05$) и 29 (38 %) ($p < 0,05$). У 25 пациентов (32 %) МРТ признаки активного воспаления были купированы, при этом только у двоих из них (13,3 %) отмечались хронические изменения (табл. 26).

Таблица 26

Распределение МРТ признаков воспаления исходно и через два года после начала наблюдения

Параметр	Исходно	2 года
Синовит	51	18
Синовит + КМО	22	4
Хр. изм + синовит	2	14
КМО	1	1
Синовит + КМО + хр. изм	0	10
Хр. изм	0	3
Отсутствие воспаления	2	25
КМО + хр. изм.	0	2

Примечание: КМО — костномозговой отек, хр. изм. — хронические изменения.

Среди всех обследованных больных в начале исследования совпадение признаков синовита, по данным УЗИ и МРТ, имелось в 58 (75 %) случаях, в 22 % на МРТ определялось избыточное количество жидкости, тогда как ШКР оставалось в пределах нормы, и, напротив, в 3 % (два пациента) случаев синовит, по данным УЗИ, не нашел подтверждения на МРТ. Рентгенологический коксит на момент включения был выявлен у 19 (25 %) пациентов (рис. Рис. 20а), а через два года у 48 (62 %) ($срК < 3$) ($p < 0,05$) (рис. 20б).

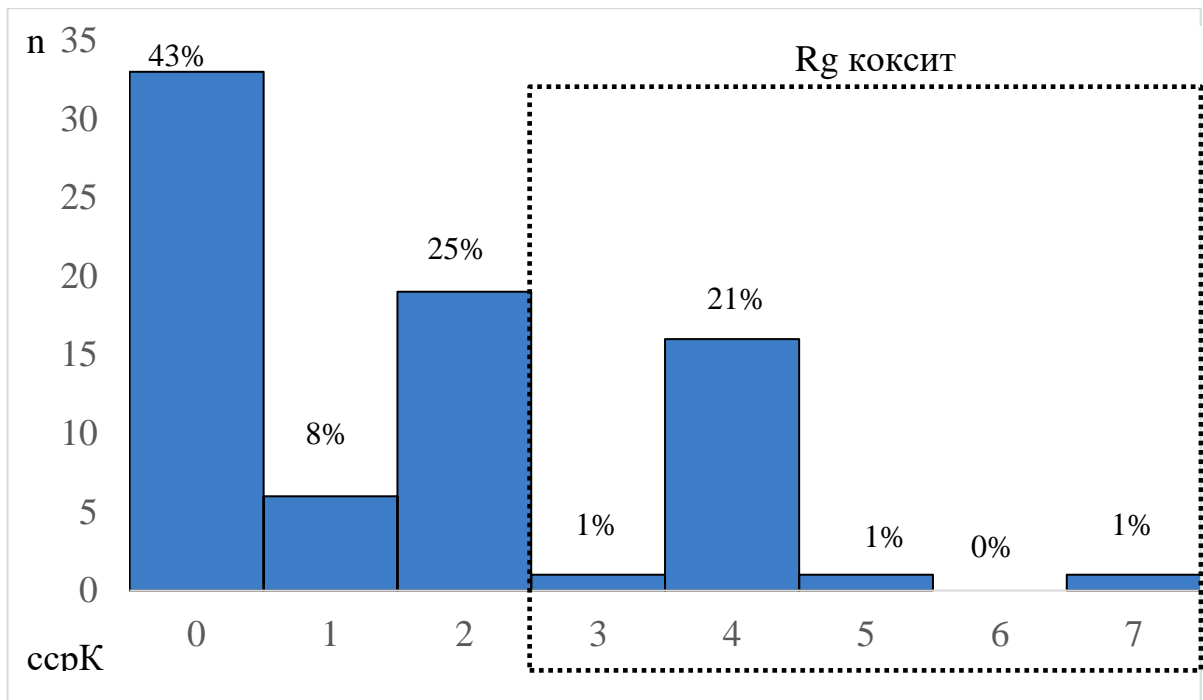


Рис. 20а. Распределение суммарной стадии рентгенологического коксита (срК) в начале исследования среди 77 больных

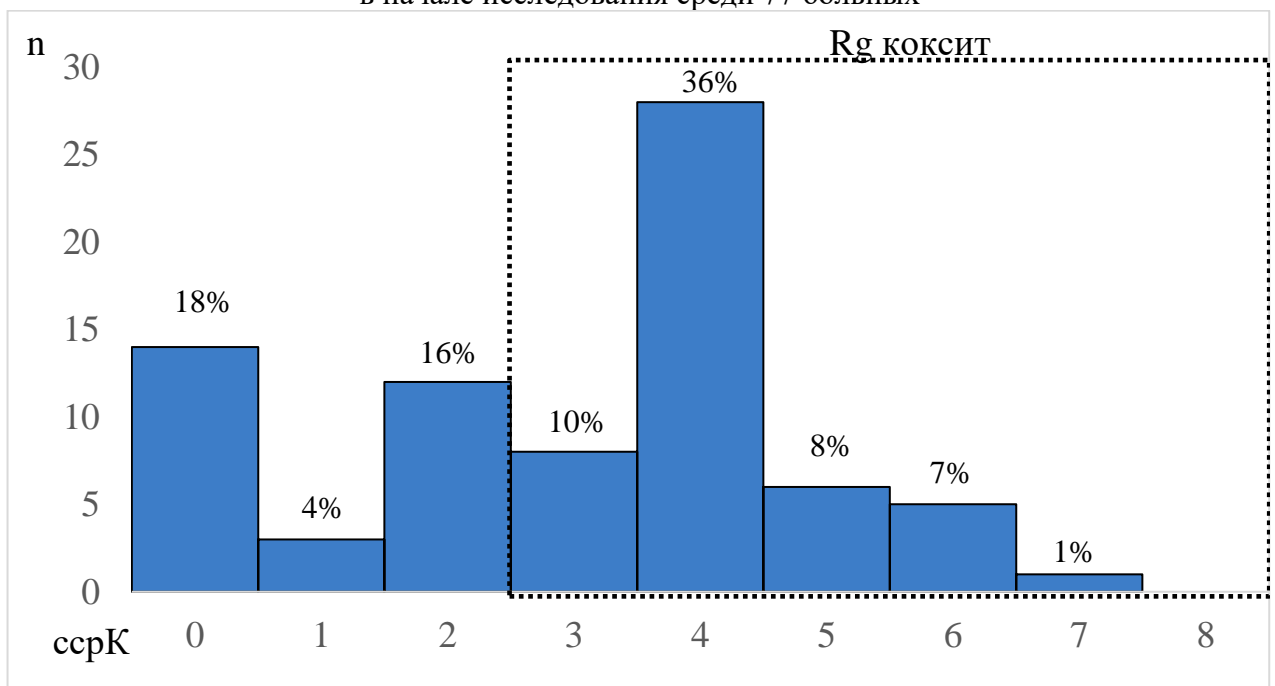


Рис. 20б. Распределение срК через два года наблюдения 77 пациентов

Таким образом, в наблюдаемой группе на момент включения клинические проявления коксита имелись у 86 % больных, УЗИ-признаки — у 82 %, МРТ признаки — у 97 % и у 25 % коксит был подтвержден рентгенологически. Совпадение результатов УЗИ и МРТ выявлено в 75 % случаев. За время двухлетнего наблюдения число больных с клиническими проявлениями, УЗИ и

МРТ признаками коксита уменьшилось в 1,5 раза ($p < 0,05$). В то же время достоверно возросло число больных с рентгенологическими изменениями в ТБС, увеличившись в 2,5 раза и достигнув через два года 62 % ($p < 0,05$). На *рис. Рис. 21* представлено распределение признаков коксита, диагностированного разными методами на момент включения в исследование и через два года от начала наблюдения. Следует отметить, что на момент включения клинический коксит, без подтверждения каким-либо методом визуализации ни разу не встречался. Также не имелись только изолированные УЗИ или рентгенологические признаки повреждения ТБС. В то же время такие случаи стали отмечаться через два года наблюдения.

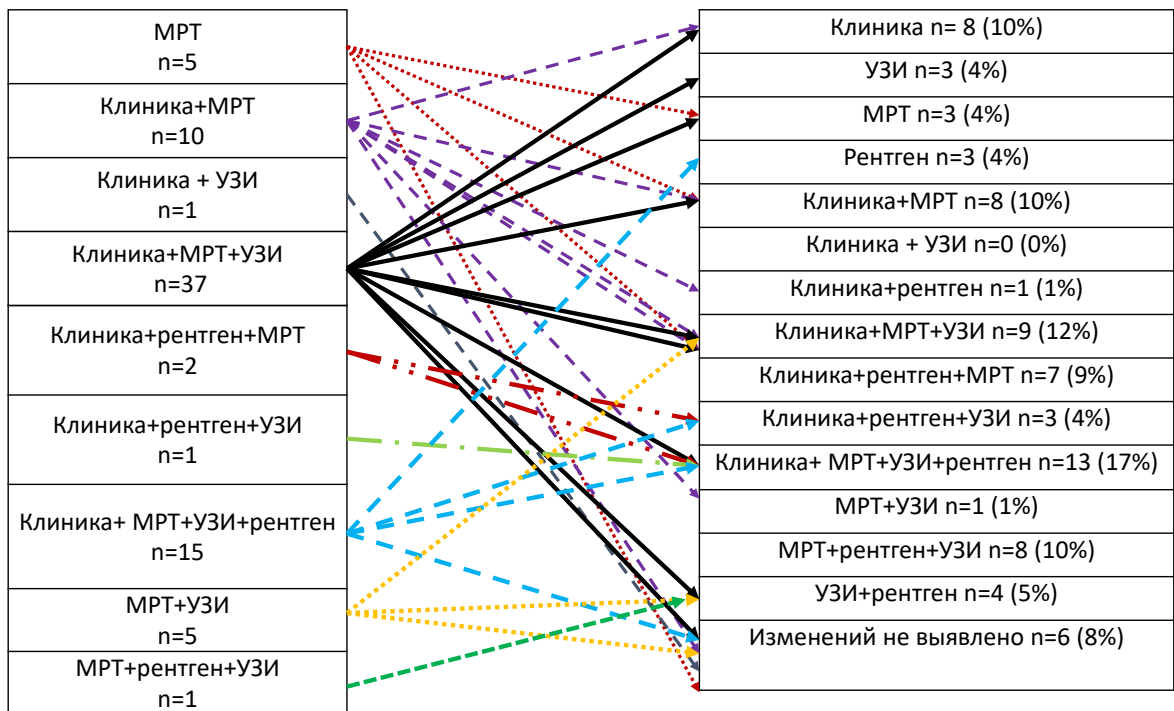


Рис. 21. Распределение признаков коксита по данным разных методов исследования

На момент включения в исследования большинство пациентов имели признаки коксита подтвержденные двумя или даже тремя методами диагностики. Из приведенного выше рисунка можно заметить, что на фоне двухлетнего наблюдения примерно у 18% больных купировались признаки воспаления по данным МРТ и УЗИ без рентгенологического прогрессирования. В то же время примерно у каждого восьмого больного аксСпА клинические признаки коксита

стали подтверждаться только одним методом инструментального обследования (или УЗИ или рентген или МРТ), в то время как у 70 % больных он сохранялся и находил свое подтверждение сразу двумя или даже всеми тремя использованными в исследовании инструментальными методами обследования.

3.2.2. Оценка рентгенологического прогрессирования коксита у пациентов с аксиальным спондилоартритом (проспективная группа n = 77).

Для оценки рентгенологического прогрессирования поражения ТБС нами был разработан показатель — суммарная стадия рентгенологического коксита (сскК), которая рассчитывалась исходно и в динамике у каждого пациента путем определения суммы индекса *BASRI hip* в левом и правом ТБС и оценивалась в баллах. В ходе анализа полученных данных рентгенологическим кокситом считался показатель $\text{сскК} \geq 2$ балла. В свою очередь, на основании показателя сскК разработана формула для расчета скорости прогрессирования рентгенологических (Ск-прК) изменений в ТБС за год.

$$\text{Ск-прК} = \frac{(\text{сскК}^2 - \text{сскК}^1)}{\text{Период наблюдения}}$$
, где сскК¹ — исходное значение сскК, сскК² — значение сскК в динамике периода интереса (годы).

Среднее значение сскК исходно в исследуемой группе составило $1,6 \pm 1,7$ балла, а через два года увеличилось на 1,4 балла — до $3,0 \pm 1,9$ ($p = 0,001$ (рис. 22)). У 33 больных (43 %) прогрессирования коксита не наблюдалось, т. е. $\Delta\text{сскК}$ (разность между сскК² и сскК¹ у них составила 0). При этом следует отметить, что среди этих больных изначально рентгенологические признаки поражения ТБС имели 10 (30 %), а в группе $\Delta\text{сскК} > 0$ —9 пациентов (20 %). В ходе двухлетнего наблюдения $\Delta\text{сскК}$ у восьми пациентов (10 %) увеличилась на 1, у 27 (35 %) — на 2 балла, у пяти (7 %) — на 3 балла и у четверых (5 %) — на 4 балла.

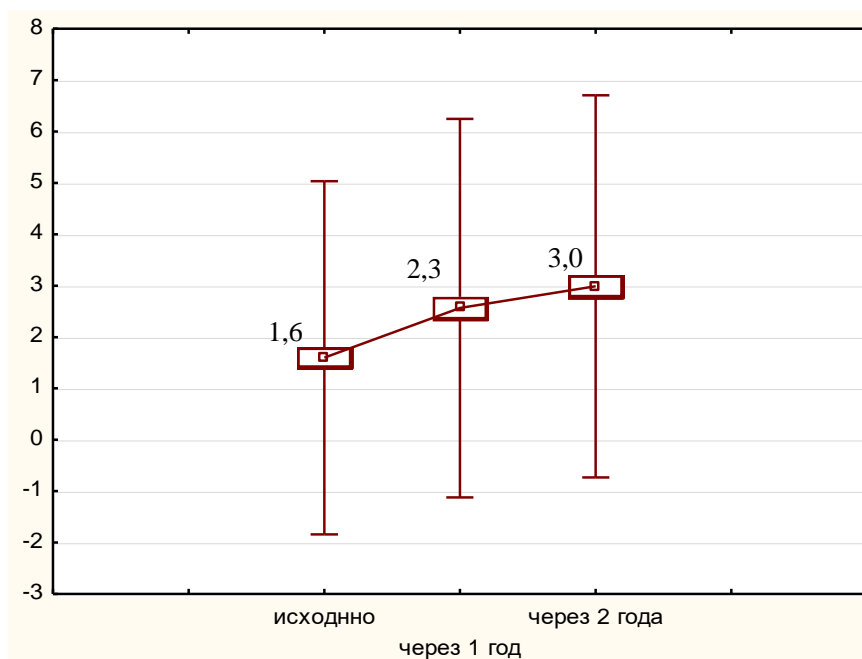


Рис. 22. Динамика срК в течение двух лет наблюдения в проспективной группе $n = 77$

Для оценки влияния активности, функционального статуса и других клинических проявлений аксСпА на рентгенологическое прогрессирование коксита пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия динамики срК. По представленным в *табл. 27* параметрам, оценивающим активность заболевания, группы между собой не различались ($p > 0,05$), кроме уровня ШКР который у больных с Δ срК > 0 был достоверно выше ($p < 0,05$).

Таблица 27

Характеристика проспективной группы ($n = 77$) на момент включения в исследование имевших и не имевших рентгенологическое прогрессирование коксита через 24 месяца наблюдения

Параметры	Δ срК = 0 n = 33	Δ срК > 0 n = 44	p
Пол (мужчины / женщины), n	22/11	32/12	$> 0,05$
Длительность заб. мес., Ме [25 %, 75 %]	36 [19; 132]	48 [24; 84]	$> 0,05$
Возраст, годы, Ме [25 %, 75 %]	30 [26; 34]	28 [24; 34]	$> 0,05$
BASDAI, Ме [25 %, 75 %]	4,3 [3,1; 5,8]	4,7 [3,8; 6,3]	$> 0,05$
BASFI, Ме [25 %, 75 %]	3,4 [0,6; 5,6]	2,1 [1,1; 4,2]	$> 0,05$
ASDAS (СРБ), Ме [25 %, 75 %]	2,6 [1,6; 3,9]	3,2 [2,3; 4,2]	$> 0,05$
СОЭ, мм/ч, Ме [25 %, 75 %]	15 [7; 30]	23,0 [12; 35]	$> 0,05$
СРБ, мг/л, Ме [25 %, 75 %]	12,8 [1,8; 31,0]	17,8 [5,6; 50,3]	$> 0,05$
Периферический артрит, n (%)	26 (79 %)	32 (73 %)	$> 0,05$
ШКР, мм Ме [25 %, 75 %]	6,8 [5,9; 7,6]	7,6 [7,2; 8,4]	$< 0,05^*$
Боль в ТБС n%	28 (85 %)	38 (86 %)	$> 0,05$
Синовит в ТБС по данным МРТ, n (%)	32 (97 %)	43 (98 %)	$> 0,05$
КМО в ТБС по данным МРТ, n (%)	9 (27 %)	15 (34 %)	$> 0,05$

Примечание: ‰ — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

Средняя Ск-прК 77 пациентов к моменту включения в исследование составила 0,69 балла/год, в первый год наблюдения — 0,89 и во второй — 0,6, а в группе с Δ срК > 0 0,9; 0,9 и 1,37 балла/год соответственно. Сравнительный анализ пациентов с низкой скоростью прогрессирования коксита (Ск-прК < 1) и высокой (Ск-прК ≥ 1) (табл. 28) выявил, что у больных с Ск-прК ≥ 1 была меньше длительность заболевания и у них чаще выявлялся HLA В 27 ген.

Таблица 28

Сравнительный анализ пациентов со Ск-прК > 1 и Ск-прК в год < 1

Параметры	Ме Ск-прК ≥ 1 n = 13	Ме Ск-прК < 1 n = 64	p
Пол (мужчины / женщины), n	10/3	44/20	$> 0,05$
Длительность заб. мес., Ме [25 ‰, 75 ‰]	24 [12; 24]	60 [24; 120]	$< 0,05^*$
HLA В 27, n (%)	13 (100 ‰)	46 (72 ‰)	$< 0,05^*$
Возраст, годы, Ме [25 ‰, 75 ‰]	26 [24; 30]	30 [25; 35]	$> 0,05$
BASDAI, Ме [25 ‰, 75 ‰]	5,7 [4,2; 7,4]	4,3 [3,2; 5,6]	$> 0,05$
BASFI, Ме [25 ‰, 75 ‰]	2,1 [0,6; 4,1]	2,3 [1,0; 5,2]	$> 0,05$
ASDAS (СРБ), Ме [25 ‰, 75 ‰]	2,8 [1,9; 3,7]	2,9 [2,1; 4,5]	$> 0,05$
СОЭ, мм/ч, Ме [25 ‰, 75 ‰]	14 [8; 16]	23,0 [8; 35]	$> 0,05$
СРБ, мг/л, Ме [25 ‰, 75 ‰]	10,6 [4,6; 17,0]	18,5 [4,3; 39,1]	$> 0,05$
Периферический артрит, n (%)	9 (69 ‰)	49 (77 ‰)	$> 0,05$
ШКР, мм Ме [25 ‰, 75 ‰]	7,5 [6,9; 7,7]	6,4 [7,2; 8,1]	$> 0,05$
Боль в ТБС n%	12 (92 ‰)	54 (84 ‰)	$> 0,05$
Синовит в ТБС по данным МРТ, n (%)	13 (100 ‰)	62 (97 ‰)	$> 0,05$
КМО в ТБС по данным МРТ, n (%)	6 (46 ‰)	18 (28 ‰)	$> 0,05$

Примечание: ‰ — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

При анализе связи Ск-прК с основными клиническими и лабораторными показателями аксСПА была выявлена слабая отрицательная связь с длительностью заболевания ($r = -0,20$), в то время как активность болезни (BASDAI, ASDAS, ЧРШ) и ШКР практически не влияло на этот показатель ($r < 0,2$) (табл. 29).

**Связь показателей скорости рентгенологического прогрессирования
в ТБС (Ск-прК) с длительностью, активностью заболевания
и функциональными нарушениями**

Признак	R
BASDAI	0,13
СОЭ	0,03
СРБ	-0,05
ASDAS-СРБ	-0,05
BASFI	0,02
ШКР	0,08
Длительность заболевания	-0,20

Примечание: коэффициент корреляции Спирмена, статистически значимыми являются значения $|R| \geq 0,20$.

Таким образом, с помощью предложенного показателя ссрК показана динамика прогрессирования поражения ТБС у пациентов с аксСпА. Также была обнаружена взаимосвязь между скоростью прогрессирования коксита и длительностью заболевания — со временем коксит прогрессирует медленнее, чем в начале заболевания.

3.2.3. Сравнение трех схем терапии у пациентов с аксиальным спондилоартритом и кокситом. Согласно дизайну исследования, все пациенты проспективной группы были разделены на три подгруппы, были сформированы на основе терапии, которую они получали на момент начала лечения. В первой подгруппе (группа постоянного приема НПВП) осуществлялся регулярный прием НПВП в терапевтических дозах. Во вторую подгруппу (НПВП + БПВП) были включены пациенты, которые находились на регулярном приеме НПВП и синтетических базисных противовоспалительных препаратов. В третьей подгруппе (группа приема НПВП + ГИБП) наблюдались больные с рекомендацией приема НПВП и регулярного введения ГИБП. При отсутствии эффекта от терапии и наличия показаний пациенты исследуемых подгрупп переводились на терапию, которая включала в себя регулярный прием НПВП и / или БПВП в сочетании с ГИБП.

Исходно в подгруппу регулярного приема НПВП включено 29 пациентов, комбинированную терапию БПВП и НПВП получали 21, а 27 пациентов находилось на терапии НПВП + ГИБП и 16 из них получали их совместно с БПВП. Исходно в подгруппе 1 рентгенологические признаки коксита имелись у шести больных (21 %), в подгруппе 2 — у трех (14 %), в подгруппе 3 — у десяти (37 %) (табл. 30).

При включении группы пациентов не различались по уровню показателей СОЭ, СРБ, *BASDAI* и *ASDAS-СРБ*, но индекс *BASFI* был выше в третьей группе ($p < 0,05$). Также стоит отметить, что на фоне перехода пациентов на терапию ГИБП, отмечалось снижение активности заболевания, замедление рентгенологического прогрессирования.

Количество больных с $cсрК \geq 3$, МРТ признаки коксита достоверно в группах не различались, как и уровень ШКР.

Таблица 30

**Исходная характеристика больных с регулярным приемом
НПВП (группа 1), НПВП + БПВП (группа 2) и НПВП + ГИБП (группа 3)**

Клинический параметр	подгруппа 1 n = 29	подгруппа 2 n = 21	подгруппа 3 n = 27	p
Пол м/ж	23/7	15/6	16/11	> 0,05
СсрК ≥ 3 n %	6 (21%)	3 (14 %)	10 (37 %)	> 0,05
Длительность заболевания мес., Me [25 %, 75 %]	24 [21;60]	48 [24; 72]	60 [19; 120]	> 0,05
МРТ признаки коксита n %	28 (97%)	20 (95 %)	27 (100 %)	> 0,05
ШКР мм, Me, [25 %, 75 %]	7,2 [6,2;7,8]	7,5 [5,9; 7,8]	7,9 [7,0; 8,2]	> 0,05
СРБ, Me, [25 %, 75 %]	10,35 [2,9; 18,6]	21,1 [4,9; 51,6]	23,7 [8,4; 56]	> 0,05
СОЭ, Me, [25 %, 75 %]	13 [7,8; 25,5]	25 [14;30]	25 [15; 38]	> 0,05
ASDAS-СРБ, Me, [25 %, 75 %]	2,6 [1,3; 3,6]	3,2 [2,1;4,2]	3,5 [2,4; 4,7]	> 0,05
ASDAS-СРБ $\geq 2,1$, n, %	17 (57 %)	17 (81%)	22 (82 %)	> 0,05
Ремиссия по ASDAS-СРБ < 1,3	5 (17 %)	2 (10%)	3 (11 %)	> 0,05
BASDAI, Me, [25 %, 75 %]	4,2 [2,4; 5,8]	5,0 [3,5;5,6]	4,7 [4,2; 6,9]	> 0,05
BASDAI > 4, n, %	16 (53 %)	15 (71%)	22 (82 %)	> 0,05
BASFI, Me, [25 %, 75 %]	1,2 [0,3; 2,5]	3,4 [1,4;4,7]	4,0 [2,0; 6,5]	< 0,05*
Боль в ТБС, (ЧРШ), Me, [25 %, 75 %]	3,0 [1,0; 4,5]	4,0 [2;5]	4,0[2,0; 6,0]	> 0,05

Примечание: % — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

К концу двухлетнего периода наблюдения 25 пациентов подгруппы 1 продолжали принимать НПВП, а четырем пациентам начата терапия ГИВП. Прогрессирование коксита отмечалось у 12 (48 %), а количество пациентов с ссрК ≥ 3 увеличилось с 4 до 40 % ($p < 0,05$). В *табл. 31* представлены основные показатели подгруппы 1 в начале наблюдения и через два года.

Следует отметить, что количество МРТ выявляемого коксита в данной подгруппе значительно снизилось ($p < 0,05$). Также на фоне проводимой терапии число пациентов с высокой активностью снизилось с 53 до 40 % ($p > 0,05$), как и другие клинические показатели активности, однако достоверное различие между ними не получено.

Таблица 31

Характеристика больных с регулярным приемом НПВП исходно и через два года наблюдения

Клинический параметр	Подгруппа НПВП n = 25 исходно	Подгруппа НПВП n = 25 через два года	p
СсрК ≥ 3 n %	1 (4 %)	10 (40 %)	< 0,05*
МРТ коксит n %	25 (100 %)	15 (60 %)	< 0,05*
Остеит n%	5 (20 %)	5 (20 %)	> 0,05
Синовит n %	25 (100 %)	13 (52 %)	< 0,05*
ШКР мм, Ме, [25 %, 75 %]	6,8 [5,9; 7,2]	6,2 [5,6; 7,8]	> 0,05
СРБ, Ме, [25 %, 75 %]	5,2 [1,5; 12,8]	5,4 [0,9; 18,5]	> 0,05
СОЭ, Ме, [25 %, 75 %]	12 [5; 8]	10 [4; 26,3]	> 0,05
ASDAS-СРБ, Ме, [25 %, 75 %]	2,4 [2,0; 2,8]	2,0 [1,1; 2,3]	> 0,05
BASDAI > 4, n, %	16 (53 %)	10 (40 %)	> 0,05
BASDAI, Ме, [25 %, 75 %]	3,2 [2,0; 4,4]	2,2 [1,4; 4,2]	> 0,05
BASFI, Ме, [25 %, 75 %]	1,0 [0,2; 1,7]	0,8 [0,2; 2,8]	> 0,05
Боль в ТБС, (ЧРШ), Ме, [25 %, 75 %]	3,0 [1,0; 4,5]	1,0 [0; 3,5]	> 0,05

Примечание: % — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

К концу двухлетнего периода наблюдения в подгруппе постоянного приема БПВП продолжало наблюдаться из первоначально включенных 21 только восемь пациентов. Был проведен сравнительный анализ пациентов, принимавших БПВП исходно и через два года наблюдения (*табл. 32*). В данной подгруппе получено достоверное снижение лабораторных показателей, таких как СОЭ и СРБ

($p < 0,05$), однако других различий получено не было. В подгруппе 2 количество пациентов с высокой активностью болезни, согласно индексу *BASDAI* (> 4), снизилось, как и в подгруппе 1, однако недостоверно.

Таблица 32

Характеристика больных с регулярным приемом НПВП + БПВП исходно и через два года наблюдения

Клинический параметр	подгруппа БПВП n = 8 исходно	подгруппа БПВП n = 8 через два года	p
СрК ≥ 3 n %	2 (25 %)	3 (38 %)	$> 0,05$
МРТ коксит n %	8 (100 %)	6 (75 %)	$> 0,05$
ШКР мм, Ме, [25 %, 75 %]	7,7 [7,4; 9,2]	7,9 [6,7; 7,8]	$> 0,05$
СРБ, Ме, [25 %, 75 %]	12,3 [7,7; 22,1]	2,0 [1,2; 5,0]	$< 0,05^*$
СОЭ, Ме, [25 %, 75 %]	15 [14,2; 26,3]	6,5 [6; 8,5]	$< 0,05^*$
ASDAS-СРБ, Ме, [25 %, 75 %]	3,2 [1,7; 3,6]	3,2 [2,1; 4,2]	$> 0,05$
ASDAS-СРБ $\geq 2,1$, n, %	5 (63 %)	5 (63 %)	$> 0,05$
Ремиссия по ASDAS-СРБ $< 1,3$	1 (13 %)	3 (38 %)	$> 0,05$
BASDAI, Ме, [25 %, 75 %]	4,9 [3,8; 5,9]	5,0 [3,5; 5,6]	$> 0,05$
BASDAI > 4 , n, %	5 (63 %)	3 (38 %)	$> 0,05$
BASFI, Ме, [25 %, 75 %]	2,2 [0,8; 4,5]	2,4 [0,9; 2,9]	$> 0,05$
ЧРШ, Ме, [25 %, 75 %]	4 [2; 5]	4 [2; 5]	$> 0,05$

Примечание: % — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

В подгруппе НПВП + ГИБП в ходе двухлетнего наблюдения количество пациентов значительно увеличилось с 27 до 44, из них 22 получали БПВП (табл. 33). При сравнительном анализе выявлено достоверное снижение показателей *BASDAI*, *BASFI*, *ASDAS-СРБ*, *СОЭ* и *СРБ* ($p < 0,05$). Стоит также отметить, что количество пациентов с активными МРТ-признаками коксита тоже снизилось ($p < 0,05$), однако в данной группе не получено достоверного увеличения пациентов с рентгенологическим кокситом ($p > 0,05$).

**Характеристика больных с регулярным введением НПВП + ГИБП исходно
и через два года наблюдения**

Клинический параметр	Подгруппа НПВП + ГИБП n = 27 исходно	Подгруппа ГИБП n = 27 через 2 года	p
СрК ≥ 3 n %	10 (37 %)	18 (67 %)	> 0,05
МРТ коксит n %	27 (100 %)	19 (70 %)	< 0,05*
ШКР мм, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	7,9 [7,0; 8,2]	7,2 [6,1; 8,3]	< 0,05*
СРБ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	23,7 [8,4; 56]	6,0 [1,0; 17,3]	< 0,05*
СОЭ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	25 [15; 38]	15,0 [5; 35,2]	< 0,05*
ASDAS-СРБ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	3,5 [2,4; 4,7]	2,0 [1,0; 2,4]	< 0,05*
ASDAS-СРБ $\geq 2,1$, n, %	22 (82 %)	12 (44 %)	< 0,05*
Ремиссия по ASDAS-СРБ < 1,3	3 (11 %)	9 (33 %)	< 0,05*
BASDAI, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	4,7 [4,2; 6,9]	2,2 [2,0; 3,7]	< 0,05*
BASDAI > 4, n, %	22 (82 %)	3 (11 %)	< 0,05*
BASFI, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	4,0 [2,0; 6,5]	1,9 [0,9; 2,9]	< 0,05*
ЧРШ, Ме, [25-й; 75-й перцентиль]	4,0 [2,0; 6,0]	2,5 [0; 4]	< 0,05*

Примечание: % — перцентиль; * p < 0,05 межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

Был проведен дополнительный анализ эффективности терапии переведенных на ГИБП больных (табл. 34). В данной группе получено достоверное увеличение пациентов с рентгенологическими признаками коксита (p < 0,05). На момент включения все пациенты имели высокую активность заболевания. При сравнительном анализе выявлено достоверное снижение показателей *BASDAI*, *BASFI*, *ASDAS-СРБ*, *СОЭ* и *СРБ* (p < 0,05). Стоит также отметить, что количество пациентов с активным МРТ кокситом несколько снизилось (p < 0,05).

Таблица 34

**Исходная характеристика больных переведенных
на регулярное введение ГИБП и через два года наблюдения**

Клинический параметр	Группа переведенных на ГИБП исходно n = 17	Группа переведенных на ГИБП через два года n = 17	p
СрК ≥ 3 n %	4 (24 %)	17 (100 %)	< 0,05*
МРТ коксит n %	17 (100 %)	14 (82 %)	> 0,05

Продолжение табл. 34

ШКР мм, Ме, [25-й; 75-й %о]	7,2 [6,4; 8,0]	7,2 [6,3; 9,6]	> 0,05
СРБ, Ме, [25-й; 75-й %о]	23,7 [8,4; 51,6]	8,0 [4,0; 18,9]	< 0,05*
СОЭ, Ме, [25-й; 75-й %о]	20 [10; 46]	15 [6,5; 20,0]	< 0,05*
ASDAS-СРБ, Ме, [25-й; 75-й %о]	3,4 [2,6; 4,5]	2,4 [1,0; 2,4]	< 0,05*
ASDAS-СРБ \geq 2,1, n, %	17 (100 %)	7 (41 %)	< 0,05*
Ремиссия по ASDAS-СРБ < 1,3	0 (0 %)	5 (29 %)	< 0,05*
BASDAI, Ме, [25-й; 75-й %о]	5,35 [3,5; 7,0]	2,2 [1,5; 5,0]	< 0,05*
BASDAI > 4, n, %	17 (100 %)	6 (35 %)	< 0,05*
BASFI, Ме, [25-й; 75-й %о]	4,3 [0,9; 5,9]	2,8 [0,7; 2,8]	< 0,05*
Боль в ТБС (ЧРШ), Ме, [25-й; 75-й %о]	4,0 [2; 8]	2,0 [0; 4]	< 0,05*

Примечание: %о — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

Через два года наблюдения в подгруппе 1 из 29 остались 25 человек, а в подгруппе 2 — всего восемь. В то же время число больных в подгруппе 3 возросло с 27 до 44. Сравнительная характеристика этих групп представлена в табл. 35.

Через два года больные в анализируемых трех подгруппах по уровню СРБ, СОЭ, индексам ASDAS-СРБ, BASDAI и BASFI практически не различались ($p > 0,05$). Количество больных с МРТ признаками активного коксита в группах НПВП и ГИБП достоверно снизилось ($p < 0,05$), но различий по этому показателю между группами не выявлено. Ремиссию по ASDAS-СРБ удалось достичь почти у 1/3 больных. Стоит также отметить достоверное увеличение числа пациентов с рентгенологическим кокситом в группе ГИБП по сравнению с группами приема НПВП или БПВП ($p < 0,05$).

Таблица 35

Характеристика больных с регулярным приемом НПВП (подгруппа 1), БПВП (подгруппа 2) и ГИБП (подгруппа 3) через два года наблюдения

Клинический параметр	Группа НПВП n = 25 через два года	Группа НПВП + БПВП n = 8 через два года	Группа НПВП + ГИБП n = 44 через два года	p
СрК \geq 3 n %	9 (36 %)	3 (38 %)	35 (81 %)	< 0,05*
МРТ коксит n %	15 (60 %)	6 (75 %)	26 (61 %)	> 0,05
ШКР мм, Ме, [25-й; 75-й %о]	6,2 [5,6; 7,8]	7,9 [6,7; 7,8]	6,7 [6,0; 8,5]	> 0,05

Продолжение табл. 35

СРБ, Ме, [25-й; 75-й %о]	5,4 [0,9; 18,5]	2,0 [1,2; 5,0]	5,0 [1,8; 10,5]	> 0,05
СОЭ, Ме, [25-й; 75-й %о]	10 [4; 26,3]	6,5 [6; 8,5]	10,0 [5; 17,8]	> 0,05
ASDAS-СРБ, Ме, [25-й; 75-й %о]	2,0 [1,1; 2,3]	3,2 [2,1; 4,2]	2,0 [1,0; 2,4]	> 0,05
ASDAS-СРБ \geq 2,1, n, %	9 (36 %)	5 (63 %)	18 (42 %)	> 0,05
Ремиссия по ASDAS-СРБ < 1,3	11 (44 %)	3 (38 %)	14 (33 %)	> 0,05
BASDAI, Ме, [25-й; 75-й %о]	2,2 [1,4; 4,2]	5,0 [3,5; 5,6]	2,2 [1,5; 4,8]	> 0,05
BASDAI > 4, n, %	6 (24 %)	3 (38 %)	13 (30 %)	> 0,05
BASFI, Ме, [25-й; 75-й %о]	0,8 [0,2; 2,8]	2,4 [0,9; 2,9]	1,9 [0,9; 2,9]	> 0,05
Боль в ТБС (ЧРШ), Ме, [25-й; 75-й %о]	1,0 [0; 3,5]	4 [2; 5]	2,0 [0; 4]	> 0,05

Примечание: %о — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

В группе НПВП через два года наблюдения медиана стадии ссрК изменилась на 3 балла, в группе приема БПВП данный показатель увеличился до 3,5, а в группе ГИБП с 2 до 4 баллов (табл. 36). Достоверное увеличение СсрК получено в группе переведенных на терапию ГИБП, где он увеличился с 2 до 4 балла ($p < 0,05$).

Таблица 36

Прогрессирование рентгенологических изменений в ТБС за два года

Параметр	Исходно	Через два года	p
СсрК [25-й; 75-й %о] группа 1 (n = 25)	0 [0; 2]	3 [0; 3]	> 0,05
СсрК [25-й; 75-й %о] группа 2 (n = 8)	0 [0; 3,25]	3,5 [1,75; 4,25]	> 0,05
СсрК [25-й; 75-й %о] группа 3 (n = 27)	2 [0; 4]	4 [2; 4]	> 0,05
СсрК [25-й; 75-й %о] группа переведенных на терапию ГИБП (n = 17)	2 [2; 4]	4 [4; 4]	< 0,05*

Примечание: %о — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

Медиана скорости прогрессирования рентгенологического коксита (Ск-прК) в группе НПВП исходно составила 0,5, в первый год наблюдения — 0,72, а во второй год — 0,44 балла/год ($p > 0,05$) (рис. 23), в группе БПВП — 0,53; 0,35; 0,69 ($p > 0,05$), а в группе ГИБП — 1,27; 1,19; 0,54 балла/год ($p < 0,05$) соответственно.

В группе пациентов переведенных на терапию ГИБП изначально СсрК-прК составила 0,35, за первый год наблюдения она увеличилась до 1,2, а во второй год наблюдения скорость снизилась до 0,8 балла/год ($p < 0,05$).

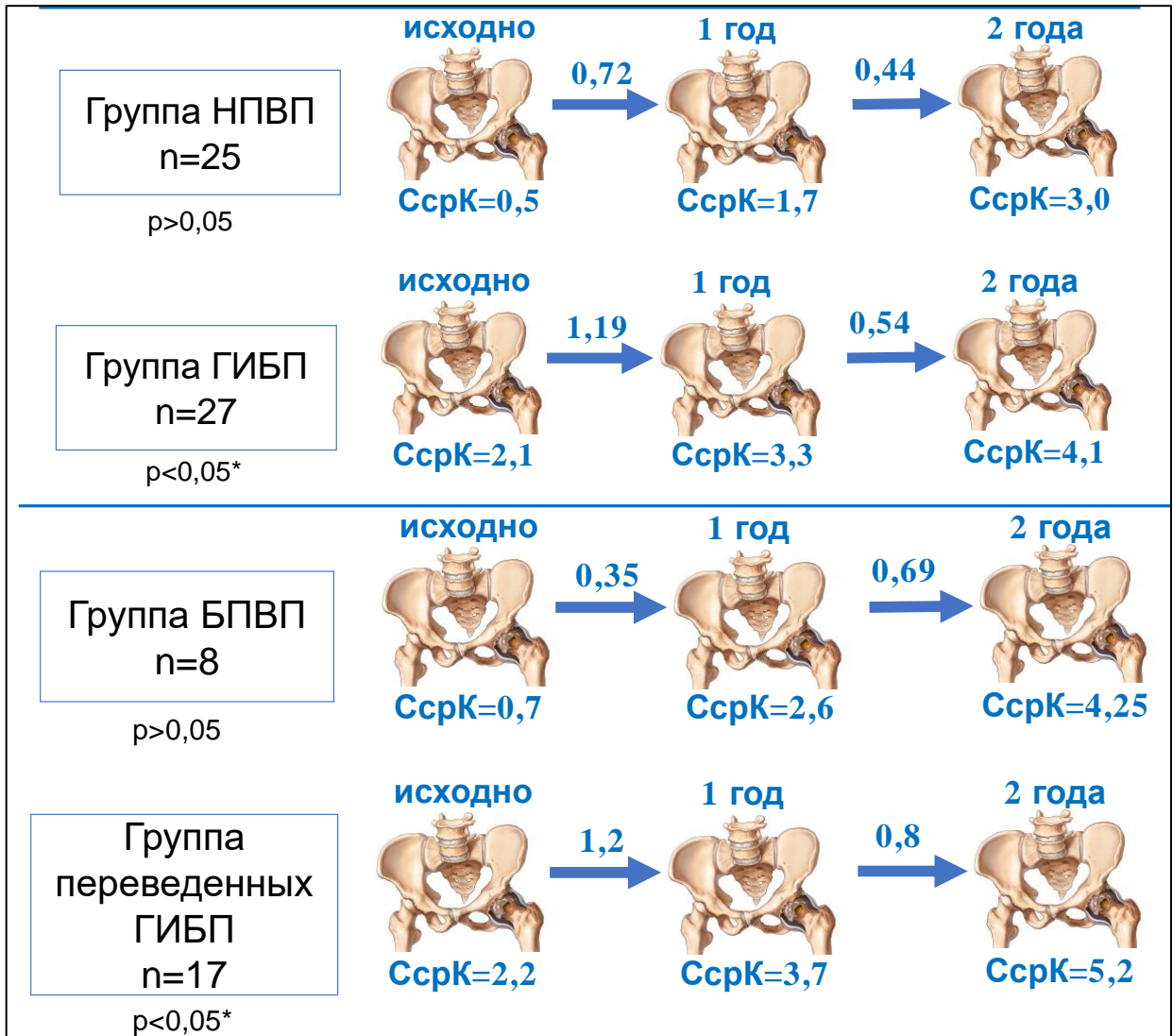


Рис. 23. Динамика рентгенологического прогрессирования коксита

Примечание: * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни.

Далее приведено несколько клинических примеров, показывающих особенности течения коксита у больных с аксСпА.

Клинический пример 1

Пациент Л., 21 г. (амбулаторная карта № 1437/12), наблюдается с 2016 г.

Больной Л., 21 год, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Диагноз: анкилозирующий спондилит с ювенильным началом, HLA-B27-позитивный, развернутая клиническая стадия, активность высокая (BASDAI — 5,6, ASDAS-СРБ —

2,4), с внеаксиальными проявлениями (коксит), функциональный класс 2. Из анамнеза известно, что заболевание дебютировало в 13-летнем возрасте. На тот момент у пациента имелись боль в спине воспалительного ритма и артриты локтевых суставов. Пациенту был установлен диагноз ювенильный хронический артрит и назначена терапия сульфасалазином (ССЗ) в дозе 1,5 грамма в сутки и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) с хорошим эффектом. Терапию самостоятельно отменил через год от начала лечения. В последующие четыре года боли в суставах не беспокоили, не лечился. Ухудшение состояния с ноября 2016 г., когда появились боли в паховой области слева, ограничение движений в левом ТБС. На фоне приема НПВП — незначительное уменьшение боли. Пациент был госпитализирован в клинику института ревматологии. При осмотре хромота из-за боли в ТБС. Основные клинические параметры представлены (рис. 24а). По данным обзорной рентгенографии таза, имеется двусторонний сакроилиит III стадии (по Келлгрону), *BASRI hip* — II справа и слева (рис. 25а). По данным УЗИ ТБС (рис. 26а), ШКР справа — 5,2, слева — 14,9 (норма до 7 мм). МРТ ТБС выявила наличие остейта всей головки бедренной кости и вертлужной впадины слева. Остеит в области трохантера справа. Синовит с двух сторон (рис. 27а). В связи с наличием активного двустороннего коксита, по данным УЗИ и МРТ, была назначена комбинированная терапия ССЗ 1,5 г в сутки и МТ 15 мг в неделю в сочетании с НПВП. На фоне проводимого лечения в течение шести месяцев получена незначительная положительная динамика в виде уменьшения ШКР в левом ТБС до 12,8 мм, однако при контрольном МРТ ТБС сохранялся тотальный остейт головки бедренной кости и вертлужной впадины слева, в связи с чем пациенту была начата терапия иФНО- α . Пациент продолжал принимать ССЗ 1,5 г в сочетании с иФНО- α , МТ был отменен. Через два года от начала терапии БПВП, по данным контрольного обследования (рис. 24б) на обзорной рентгенографии костей таза, двусторонний сакроилиит III стадии, *BASRI hip* — III стадии, киста вертлужной впадины (рис. 25б). При УЗИ ТБС (рис. 26б) обнаружено снижение ШКР слева до 8,1 мм. По данным МРТ ТБС, зоны отека костного мозга исчезли, имелась краевая костная пролиферация головки бедренной кости с зонами жировой дегенерации

слева (рис. 27б). Таким образом, после лечения комбинированной терапией (БПВП + иФНО- α) в течение 1,5 лет отмечено купирование воспалительных изменений в ТБС, по данным УЗИ и МРТ, значительно снизилась активность заболевания.

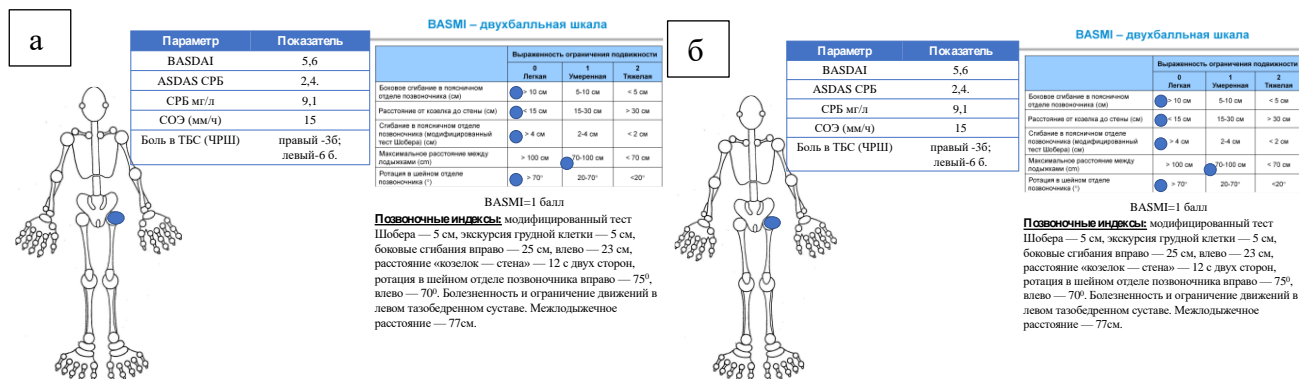


Рис. 24. Данные клинического осмотра пациента Л.:

а) исходно; б) через 2 года

Примечание: на рисунках указаны болезненные суставы, индекс *BASMI*, уровень боли по *ЧРШ*, *BASDAI*, *BASFI*, *ASDAS-СРБ*.

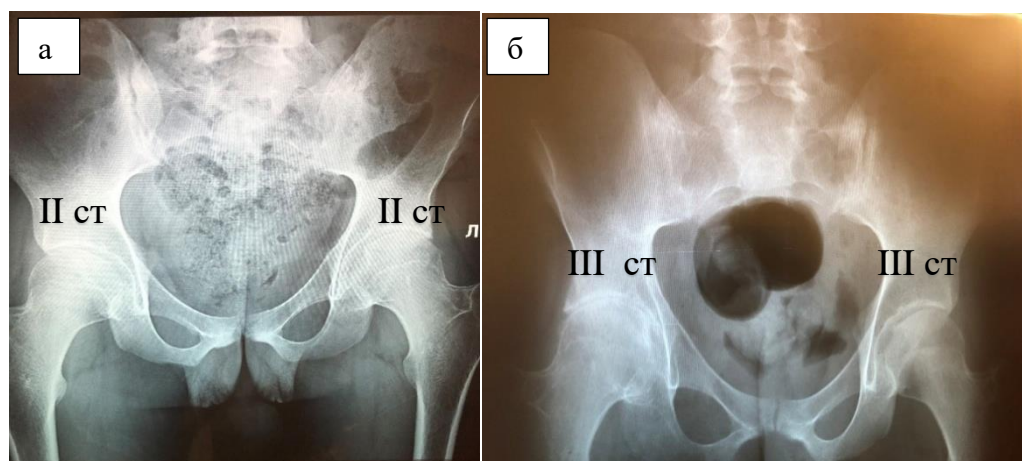


Рис. 25. Больной Л. Обзорная рентгенография костей таза указана стадия *BASRI hip* в правом и левом ТБС:

а) исходно; б) через два года

Примечание: на рентгенограммах указана стадия *BASRI hip* для каждого ТБС исходно и через два года.

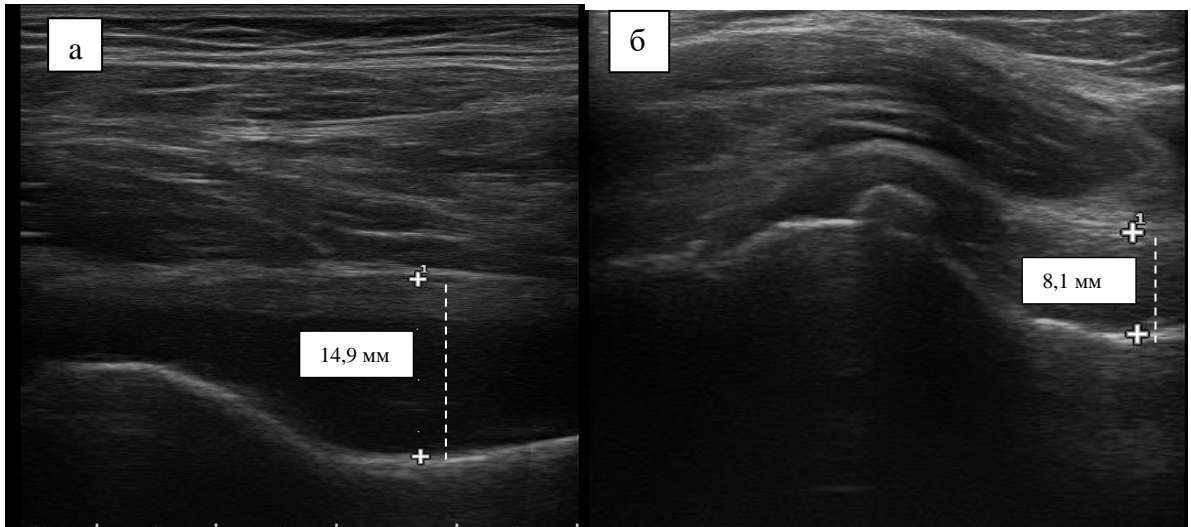


Рис. 26. Больной Л. УЗИ левого ТБС
(стрелкой отмечено шейечно-капсулярное расстояние в левом тазобедренном суставе):
а) исходно; б) через два года

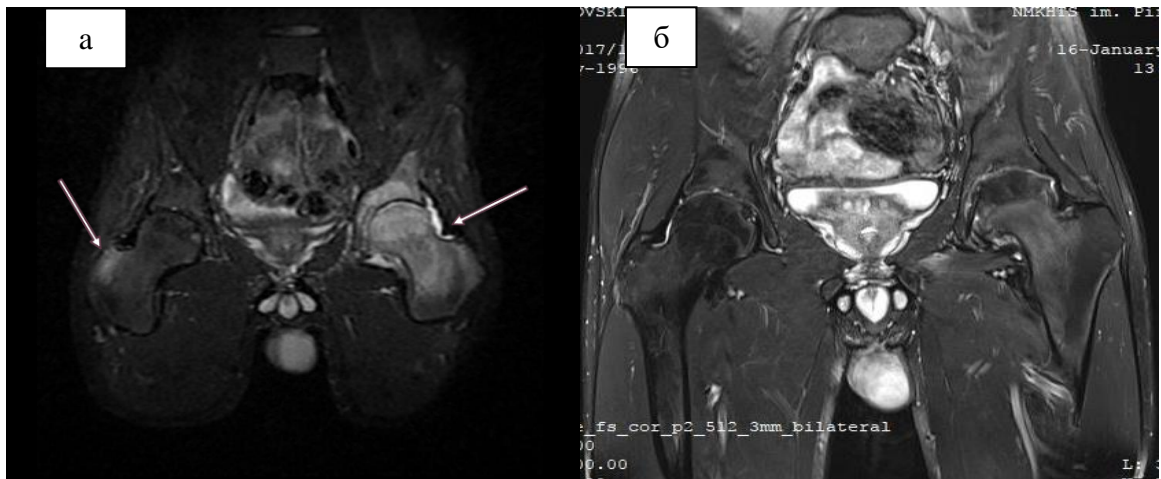


Рис. 27. Больной Л. МРТ ТБС режим STIR:
а) исходно (стрелками указаны зоны остеита бедренной кости и вертлужной впадины); б) через два года

Клинический пример 2

Пациент Ш., 29 лет (амбулаторная карта № 14105/15) наблюдается с 2016 г.

Больная Ш., 29 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-позитивный, поздняя клиническая стадия, активность высокая (*BASDAI* — 4,2, *ASDAS-CPB* — 3,4) с внеаксиальными проявлениями (коксит, артрит) и внескелетными (увеит с поражением обоих глаз в стадии ремиссии), функциональный класс 2. Из анамнеза известно, что заболевание началось с 2012 г. с иридоциклита правого глаза, лечилась у офтальмолога. В 2012–2013 гг. постоянные рецидивы иридоциклита то правого, то левого глаза. В 2015 г. впервые был выявлен дактилит II пальца правой стопы, был установлен

диагноз спондилоартрит. В течение года наблюдались частые рецидивы иридоциклита, в связи с чем офтальмологами больная была направлена на консультацию к ревматологу в НИИР. На момент осмотра жалоб на боль в позвоночнике и ТБС не предъявляла, при ходьбе хромала. При осмотре сглажен шейный и поясничный лордоз и усилен грудной кифоз. Основные клинические параметры представлены на *рис. 28а*. По данным обзорной рентгенографии таза, имелся двусторонний сакроилиит IV стадии (по Келлгрону), *BASRI hip* — 1 стадия с двух сторон (*рис. 29а*). При УЗИ ТБС (*рис. 30а*) ШКР справа — 12,2 мм, слева — 13,3 мм (норма до 7 мм). МРТ ТБС выраженный синовит с двух сторон, остеоит бедренных головок (*рис. 31а*). Пациентка была госпитализирована в клинику. В связи с наличием двустороннего коксита, по данным УЗИ и МРТ, назначена терапия МТ 15 мг в неделю в сочетании с НПВП. Через шесть месяцев от начала лечения, по данным МРТ и УЗИ, сохранялись признаки коксита, в связи с чем была начата терапия иФНО-а. В течение следующих шести месяцев пациентка продолжала принимать МТ в сочетании с иФНО-а и НПВП. Через год от начала терапии, по данным контрольного обследования (*рис. 28б*) на обзорной рентгенографии костей таза, имелся двусторонний сакроилиит IV стадии, *BASRI hip* — 1 стадии (*рис. 29б*). На УЗИ ТБС (*рис. 30б*) отмечалась положительная динамика по ШКР справа — 10,1 мм, слева — 7,9 мм. По данным МРТ ТБС, зоны отека костного мозга исчезли и имелась краевая костная пролиферация головок бедренных костей с зонами жировой дегенерации (*рис. 31б, 32а, б*). Таким образом, на фоне применения комбинированной терапии (БПВП + НПВП + ГИБП) в течение 18 месяцев было отмечено купирование воспалительных изменений в ТБС, по данным УЗИ и МРТ, отсутствие рентгенологического прогрессирования. Значимо снизилась лабораторная активность заболевания (*рис. 28б*), в течение года увеит не рецидивировал.

В 2018 г. наступила беременность, проводимая терапия была отменена (МТ за шесть месяцев до беременности, ГИБП не вводился в течение беременности). В течение последних месяцев беременности отмечалось обострение заболевания, проводилась терапия ибупрофен 400 мг в сутки до 32 недели беременности и

метилпреднизолон 8 мг в сутки. В феврале 2019 г. пациентка родила девочку, в раннем послеродовом периоде отмечалось обострение заболевания, нарастание лабораторной и клинической активности заболевания (СОЭ — 36 мм/ч, СРБ — 30,8 мг/л., BASDAI — 6,1, ASDAS-СРБ — 3,6), рецидив увеита, в связи с чем возобновлена терапия ГИБП. Проведено контрольное обследование, которое не выявило признаков прогрессирования коксита.

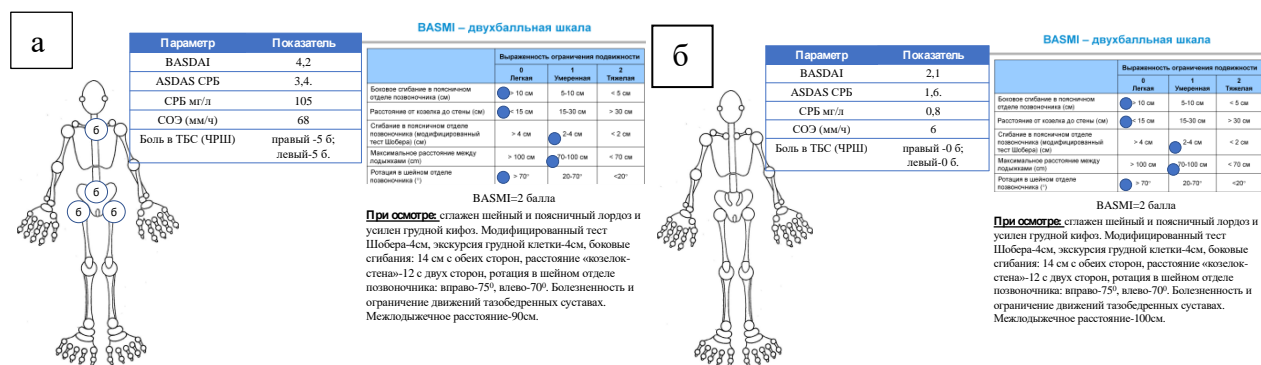


Рис. 28. Данные клинического осмотра пациентки Ш.:

а) исходно; б) через 2 года

Примечание: на рисунках указаны болезненные суставы, индекс *BASMI*, уровень боли по *ЧРШ*, *BASDAI*, *BASFI*, *ASDAS-СРБ*.

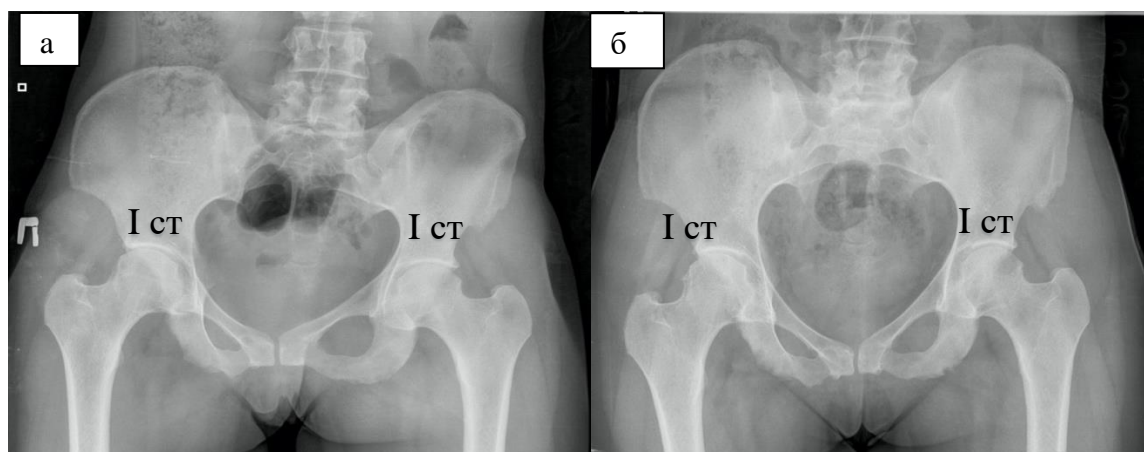


Рис. 29. Больная Ш. Обзорная рентгенография костей таза:

а) исходно, б) через два года

Примечание: на рентгенограммах указана стадия *BASRI hip* для каждого ТБС исходно и через два года.

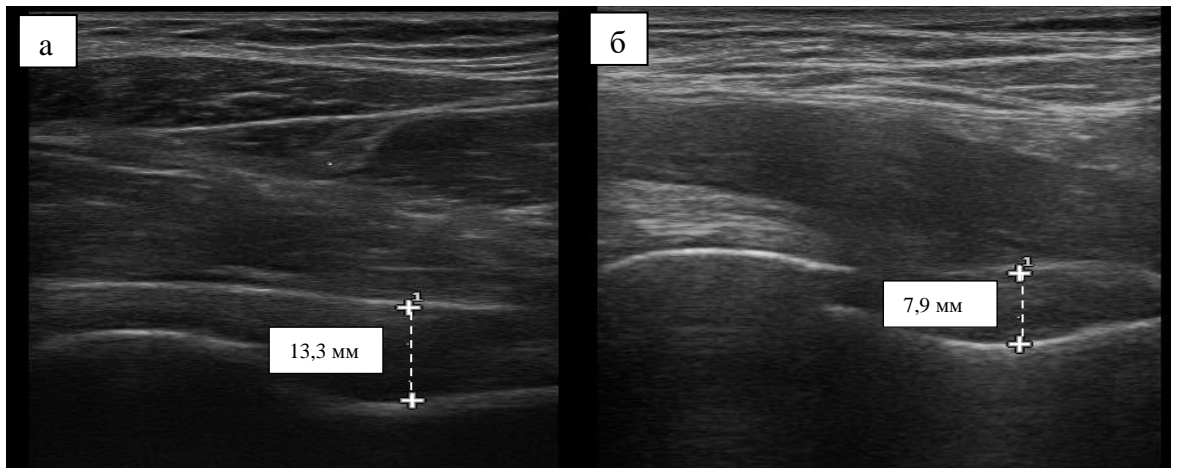


Рис. 30. Больная Ш. УЗИ левого ТБС (отмечено шейчно-капсулярное расстояние):
а) исходно, б) через год

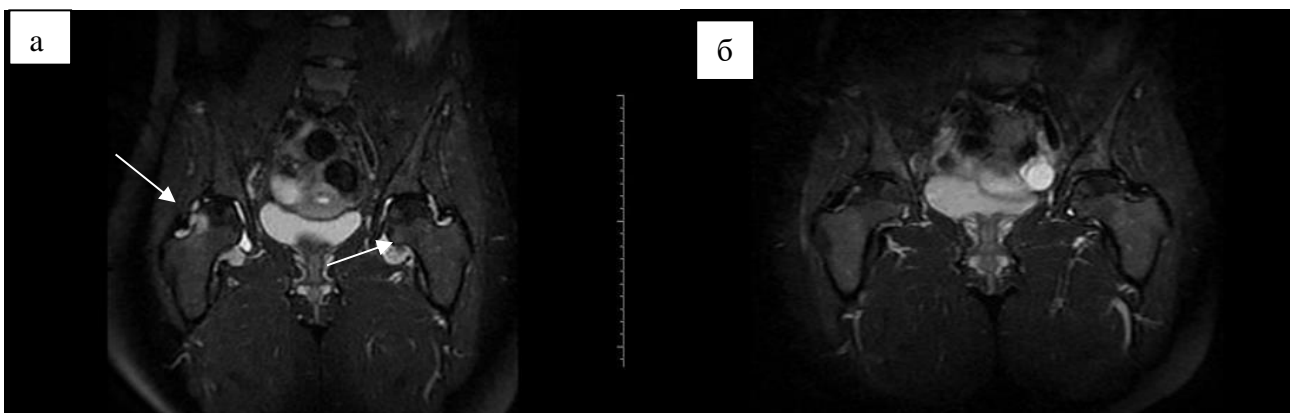


Рис. 31. Больная Ш. МРТ ТБС в режиме STIR: а) исходно, б) через два года

Примечание: на томограммах стрелками указаны зоны остейта правого ТБС и синовит в левом ТБС.



Рис. 32. Больная Ш. МРТ ТБС через два года в режимах: а) STIR, б) T1

Примечание: на томограммах показаны зоны жировой дегенерации бедренной кости.

Пациент Г., 34 года (амбулаторная карта № 266456), наблюдается с 2015 г.

Больной Г., 34 года, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-позитивный, поздняя клиническая стадия, активность высокая (*BASDAI* — 4,2, *ASDAS-CPB* — 3,4), с внеаксиальными проявлениями (коксит, артрит), функциональный класс 2. Из анамнеза известно, что заболевание дебютировало в 18-летнем возрасте (2002 г.). На тот момент у пациента имелись боль в спине воспалительного ритма и артриты коленных суставов. Пациенту был установлен диагноз АС и назначена терапия ССЗ в дозе 2 грамма в сутки и НПВП эффект был недостаточным. Терапию самостоятельно отменил через год от начала лечения. В последующие четыре года сохранялась высокая активность заболевания, не лечился. От лечения ГИБП пациент категорически отказывался. С ноября 2015 г. стал отмечать боль в паховой области, ограничение движений в тазобедренных суставах. Пациент был госпитализирован в клинику института ревматологии. По данным клинического обследования выявлено усиление поясничного лордоза, болезненность и ограничение движений в ТБС. Основные показатели заболевания представлены на *рис. 33а*. По данным обзорной рентгенографии таза, двусторонний сакроилиит IV стадии (по Келлгрону), *BASRI hip* — 2 стадия (*рис. 34 а*). При УЗИ ТБС (*рис. 35а*) выявлено увеличение ШКР слева до 14,9 мм. МРТ ТБС выявила умеренно выраженный синовит ТБС с двух сторон (*рис. 36а*). В связи с высокой активностью заболевания и неэффективностью предшествующей терапии, а также наличием двустороннего коксита, по данным УЗИ и МРТ, назначена терапия иФНО- α в сочетании с НПВП. От приема МТ отказался. На фоне проводимого лечение в течение полугода получена незначительная положительная динамика и уменьшение ШКР до 12,3 мм, однако при контрольном МРТ ТБС появился остеоит головки бедренной кости и вертлужной впадины справа. В течение следующих шести месяцев пациент продолжал принимать иФНО- α в сочетании с НПВП. Через два года при контрольном исследовании (*рис. 33б*), по данным обзорной рентгенографии костей таза, двусторонний сакроилиит IV стадии, *BASRI hip* — III

степени (рис. 34б). УЗИ ТБС (рис. 35б): ШКР справа — 5,2, слева — 8,1 (норма до 7 мм). По данным МРТ ТБС, имеется остеит головки бедренной кости справа (рис. 36б). Таким образом, на фоне лечения терапией ГИБП в течение года отмечено купирование признаков высокой активности заболевания, однако отмечается сохранение воспалительных изменений в ТБС, а также получена отрицательная динамика (появления остеита), по данным МРТ, и прогрессирование рентгенологического коксита.

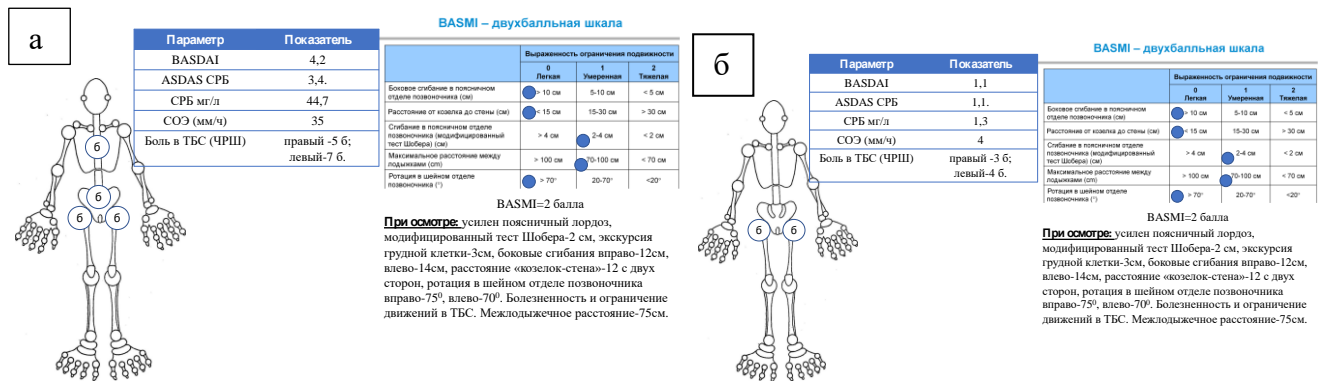


Рис. 33. Данные клинического осмотра пациента Г.: а) исходно; б) через два года

Примечание: на рисунках указаны болезненные суставы, индекс BASMI, уровень боли по ЧРШ, BASDAI, BASFI, ASDAS-СРБ.

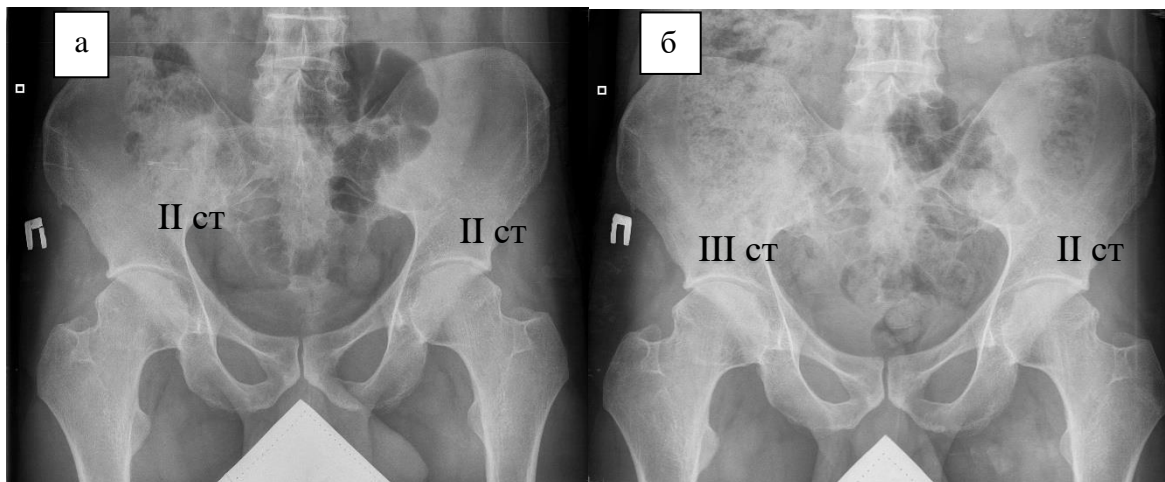


Рис. 34. Больной Г. Обзорная рентгенография костей таза: а) исходно; б) через два года

Примечание: на рентгенограммах указана стадия BASRI hip для каждого ТБС исходно и через два года.

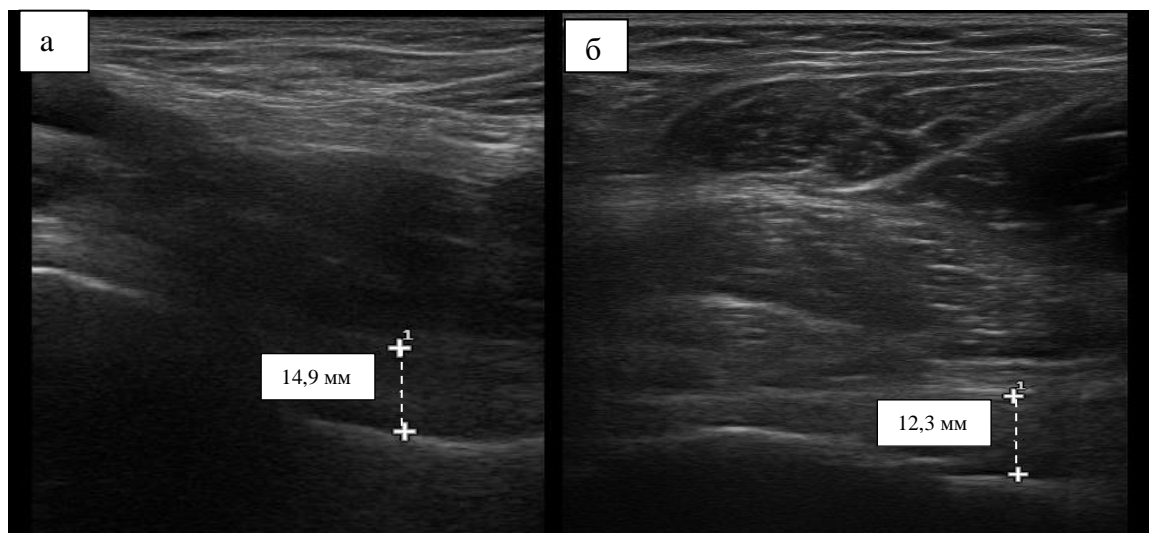


Рис. 35. Больной Г. УЗИ левого ТБС (стрелкой отмечено щечно-капсулярное расстояние):
а) исходно; б) через два года

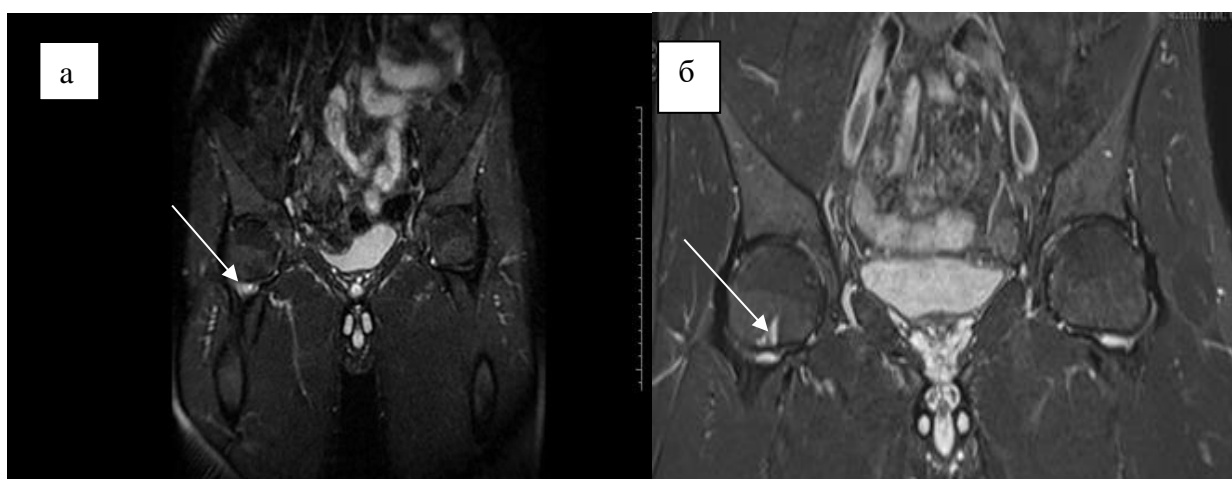


Рис. 36. Больной Г. МРТ ТБС режим STIR:
а) исходно (стрелкой указан синовит); б) через два года (стрелкой указан остеит)

Таким образом, комбинированная терапия НПВП, БПВП и иФНО α дала достаточно быстрый положительный эффект в отношении воспалительных изменений ТБС, по данным МРТ. При этом рентгенологического прогрессирования не прекращалось в первом клиническом случае, а во втором дала стойкий положительный ответ, позволивший даже прервать медикаментозную терапию на период беременности и родов. Возможно, отрицательная динамика, наблюдавшаяся в третьем клиническом случае, несмотря на применение комбинированной терапии (НПВП + ГИБП), связана с длительностью течения коксита и плохим контролем активности заболевания в дебюте.

3.2.4. Взаимосвязь клинических проявлений аксиального спондилоартрита и прогрессирования коксита. Для обнаружения связи клинических проявлений аксСпА и рентгенологического прогрессирования коксита был проведен кластерный анализ основных параметров (рис. 37). В ходе анализа было получено, что наиболее тесно связанной группой были такие клинические параметры, как наличие HLA В 27 гена и пол пациентов, скорость рентгенологического прогрессирования коксита и ссрК (евклидово расстояние < 20).

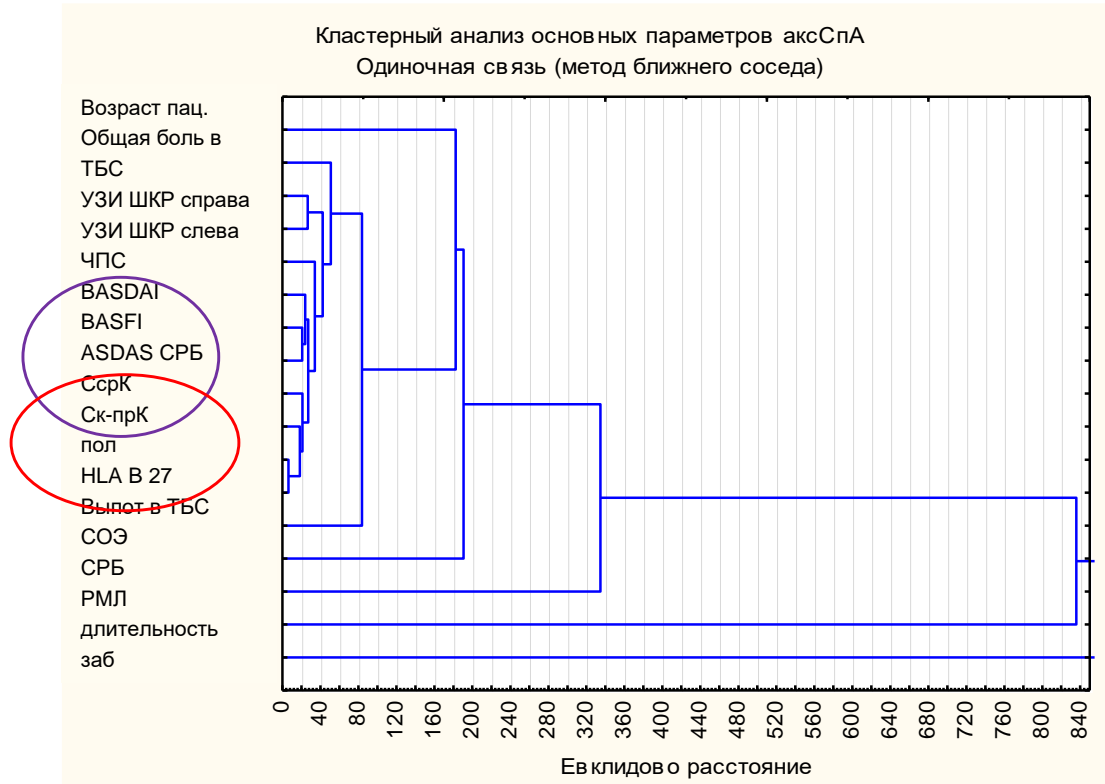


Рис. 37. Евклидово расстояние между основными клиническими проявлениями коксита при аксСпА

Во второй группе связанных показателей были индексы активности заболевания *BASDAI* и *ASDAS-СРБ*, а также связанная с ними функциональная недостаточность (индекс *BASFI*) (евклидово расстояние < 30). Данные две группы признаков также связаны между собой — евклидово расстояние < 30 . Следует отметить, что лабораторные показатели воспаления (СОЭ и СРБ), возраст пациентов, а особенно длительность заболевания, между собой оказались слабо связанными (евклидово расстояние > 100). Стоит также отметить, что связь

лабораторных показателей воспаления с индексами активности болезни выражена относительно слабо, как и со структурными повреждениями при аксСпА.

Наиболее тесно связанными группами симптомов являются параметры клинической активности болезни, наличие периферического артрита, HLA B27, пол и структурные изменения в ТБС.

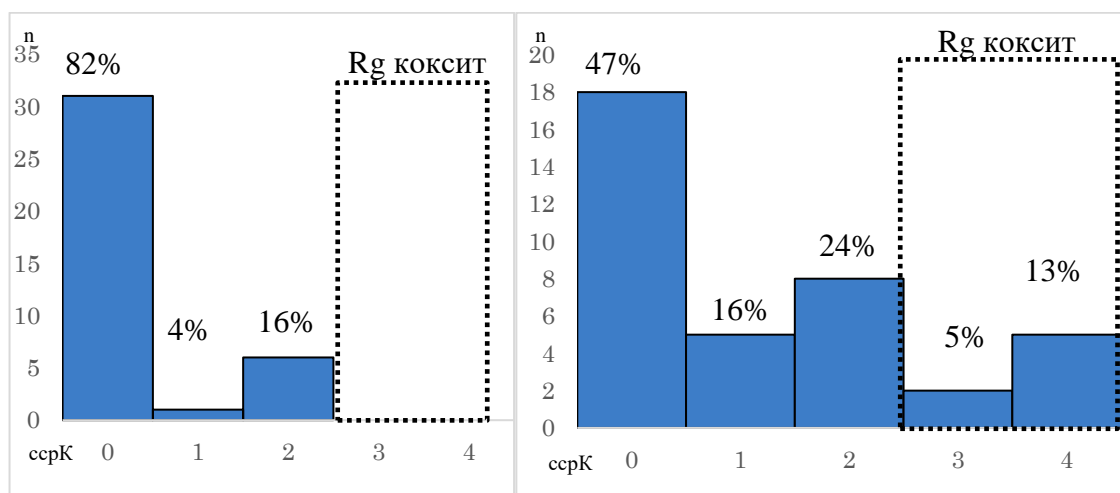
3.2.5. Оценка рентгенологического прогрессирования коксита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом (группа контроля). В группу контроля включено 118 пациентов с ранним аксСпА из когорты КоРСАр без инструментальных признаков (рентгенография и УЗИ) поражения ТБС. В дальнейший анализ для оценки эволюции коксита при аксСпА были отобраны 38 больных (20 женщин и 18 мужчин), наблюдавшихся не менее двух лет. Их средний возраст составил $28,8 \pm 5,5$ года при средней длительности болезни $22,7 \pm 15,7$ месяца. Позитивными по HLA-B27 были 35 больных (92 %). Динамика активности заболевания, функционального состояния пациентов и отдельных клинических проявлений представлена в *табл. 37*. Медианы значений лабораторных показателей воспаления СОЭ и СРБ исходно (9,0 мм/ч и 5,1 мг/л соответственно), спустя два года отмечалась тенденция к их снижению: СОЭ до 7,0 мм/ч, а СРБ до 2,5 мг/л ($p > 0,05$). При включении в исследование боль в ТБС имела у 17 из 38 пациентов (45,0 %), при этом через год боль сохранялась только у семерых, а через 24 месяца — у четверых больных (11 %) ($p < 0,05$). Медиана индекса *BASDAI* снизилась за два года активного наблюдения с 3,1 до 2,3 ($p < 0,05$), а значение индекса *ASDAS-СРБ* — $2,3 \pm 1,2$ до $1,7 \pm 1,1$ ($p < 0,05$). Исходно медиана уровня ШКР в исследуемой группе составила 5,2 мм, а через два года — 4,9 мм ($p < 0,05$). Следует также подчеркнуть, что ни в одном случае при включении в исследование и через два года не выявлялось увеличение ШКР > 7 мм.

**Клиническая характеристика пациентов аксСпА
при включении в исследования и через два года наблюдения**

Параметры	Исходно n = 38	Через два года n = 38	p
BASDAI*, Ме [25 %, 75 %]	3,1 [1,7; 4,6]	2,3 [1,2; 3,2]	0,03
BASFI*, Ме [25 %, 75 %]	0,9 [0,2; 2,0]	0,4 [0; 0,9]	0,01
ASDAS* (СРБ), Ме [25 %, 75 %]	2,3 [1,4; 3,5]	1,6 [0,9; 2,1]	0,01
СОЭ, мм/ч Ме [25 %, 75 %]	9 [6; 22]	7 [2; 16]	0,4
СРБ, мг/л, Ме [25 %, 75 %]	5,1 [1,0; 19,4]	2,5 [1,0; 6,2]	0,14
Периферический артрит, n (%)	11 (29 %)	2 (5 %)	0,07
Число больных с болью в ТБС, n (%)	17 (45 %)	4 (11 %)	0,002
ШКР Ме [25 %, 75 %]	5,2 [4,5; 6,1]	4,9 [4,5; 5,6]	0,02

Примечание: % – перцентиль; * p < 0,05 межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

При включении в исследование у всех больных не выявлено достоверных рентгенологических изменений в ТБС (срК ≥ 3 , *рис. 38а*). В то же время через два года у семерых (18 %) были обнаружены рентгенологически выявляемые поражения суставов *рис. 38б*.



а)

б)

Рис. 38. Распределение суммарной стадии рентгенологического коксита (срК): а) в начале исследования среди 38 больных; б) через 2 года исследования среди 38 больных

Исходно среднее значение срК составило $0,34 \pm 0,75$ балла, через год — $0,86 \pm 0,78$, а через два года этот показатель увеличился до $1,24 \pm 1,36$ ($p = 0,004$) (*рис. 39*).

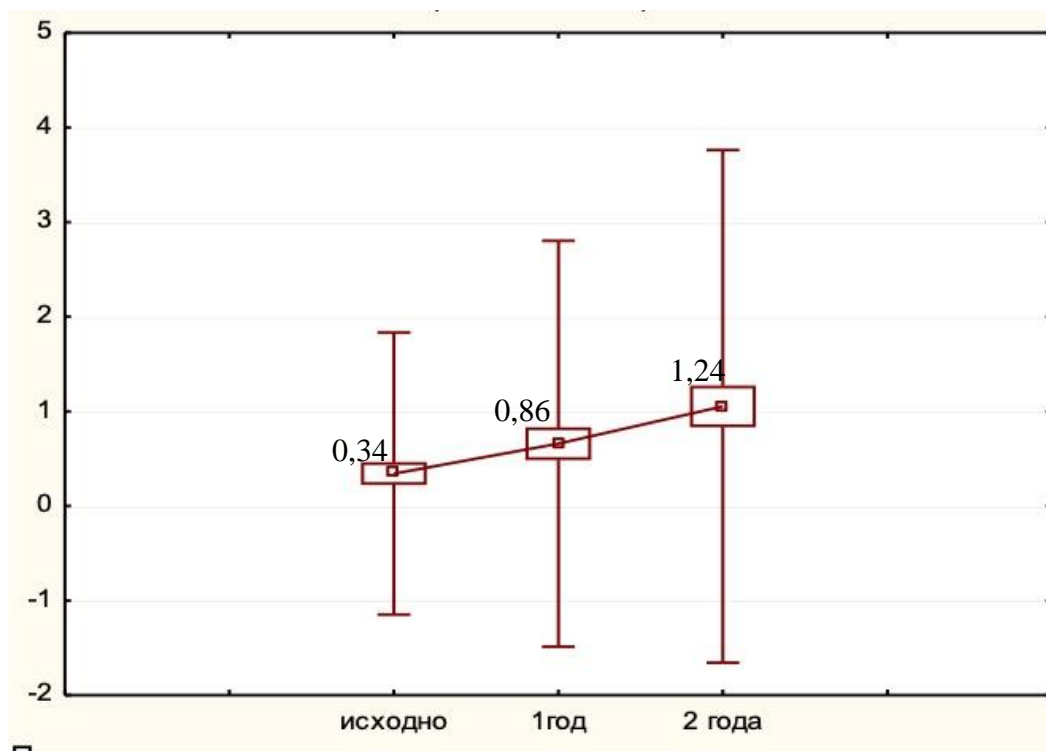


Рис. 39. Динамика ссрК в течение 2-х лет наблюдения

При этом следует отметить, что из 38 больных за два года у 24 больных (63 %) прогрессирование коксита не наблюдалось (разность между ссрК2 и ссрК1 у них составила 0, в то время как у пятерых (13 %) Δ ссрК увеличилась на 1, у шестерых (16 %) — на 2 балла и у троих (8 %) — на 4 балла.

Для оценки влияния активности, функционального статуса и других клинических проявлений аксСпА на рентгенологическое прогрессирование коксита все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия динамики ссрК. Как видно из *табл. 38*, группы по основным клиническим параметрам между собой не различались.

Таблица 38

**Характеристика больных аксСпА имевших
и не имевших рентгенологическое прогрессирование коксита
на момент включения в исследование**

Параметры	Δ ссрК=0 n = 24	Δ ссрК > 0 n = 14	p
Пол (мужчины / женщины), n	11/13	7/7	> 0,05
Длительность заболевания мес., Me [25 %, 75 %]	18 [6; 27,8]	24 [14,0; 40,8]	> 0,05

Продолжение табл. 38

Возраст, годы, Ме [25 %, 75 %]	28 [25,8; 31,0]	29 [25,0; 31,5]	> 0,05
BASDAI, Ме [25 %, 75 %]	3,3 [2,2; 4,5]	2,8 [1,6; 4,4]	> 0,05
BASFI, Ме [25 %, 75 %]	0,9 [0,3; 2,0]	0,9 [0,3; 1,5]	> 0,05
ASDAS (СРБ), Ме [25 %, 75 %]	2,4 [1,6; 2,7]	2,3 [1,3; 3,0]	> 0,05
СОЭ, мм/ч, Ме [25 %, 75 %]	9 [6; 18,5]	7,5 [4,3; 24,0]	> 0,05
СРБ, мг/л, Ме [25 %, 75 %]	6,4 [2,9; 18,3]	1,4 [0,8; 19,9]	> 0,05
Периферический артрит, n (%)	7 (29 %)	4 (29 %)	> 0,05
ШКР, Ме [25 %, 75 %]	5,2 [4,2; 5,9]	5,1 [3,9; 5,6]	> 0,05
Число больных с болью в ТБС, n (%)	9 (38 %)	8 (57 %)	> 0,05

Примечание: % — перцентиль; * $p < 0,05$ межгрупповое сравнение Манна — Уитни; χ^2 .

В группе с $\Delta\text{срК} > 0$ в 43 % случаев отмечено прогрессирование в первый год наблюдения, в 43 % — во второй год, а в 14 % — в течение всего периода наблюдения.

При включении в исследование скорость рентгенологического прогрессирования (Ск-прК) в контрольной группе ($n = 38$) составила в среднем 0,5 (условно было принято, что в дебюте заболевания у пациентов не было признаков поражения ТБС ($\text{срК} = 0$)). Через год Ск-прК составила 0,3 б/год, а через два года — 0,2 на фоне терапии основного заболевания.

Средняя Ск-прК в группе с $\Delta\text{срК} > 0$ в первый год наблюдения составила 0,85 б/год, а во второй 0,53 б/год. В исследуемой группе в первый год наблюдения семи пациентам была назначена терапия ГИБП, у троих из них (22 %) было отмечено прогрессирование рентгенологических изменений в ТБС ($\Delta\text{срК} > 0$). На момент включения у них выявлялась высокая клиническая и лабораторная активность заболевания ($\text{BASDAI} = 4,6 \pm 2,4$; $\text{ASDAS-СРБ} = 3,8 \pm 0,7$; $\text{СОЭ} = 20,7 \pm 1,7$ мм/ч и $\text{СРБ} = 50,2 \pm 76,8$ мг/л), выраженные функциональные нарушения ($\text{BASFI} = 2,72 \pm 2,59$) и неэффективность ранее проводимой терапии. Средняя Ск-прК в первый год наблюдения у них составила 1,5, и снизилась до 0,25 на фоне лечения ГИБП.

Таким образом, Ск-прК оказалась выше у пациентов с высокой активностью заболевания, хотя в целом в группе больных с ранним аксСПА связь между

рентгенологическим прогрессированием коксита и активностью заболевания была слабой.

Разработанная методика оценки прогрессирования коксита с определением ссрК проста в использовании и позволяет выявлять пациентов, нуждающихся в усилении терапии за счет назначения ГИБП. Более тщательного наблюдения требуют пациенты со ссрК от 0,5 до 1,0 балла. Сохранение ссрК $> 0,5$ балла через один год наблюдения является показанием для назначения ГИБП независимо от активности заболевания.

3.3. Алгоритм диагностики и лечение коксита при аксиальном спондилоартрите

На основании полученных результатов нами был разработан алгоритм диагностики и мониторинга коксита у пациентов с аксСпА (рис. 40). Алгоритм диагностики состоит из трех модулей (клинического, диагностического и терапевтического).



Рис. 40. Схема алгоритма диагностики коксита у пациентов с аксСпА

Клинический модуль. При обращении пациента с аксСпА требуется провести дополнительные обследования и / или направить на консультацию к специалистам ревматологам. Основные вопросы, которые требуется задать при осмотре пациента с аксСпА для исключения повреждения ТБС другой патологией, указаны в *табл. 39*.

Таблица 39

Диагностические вопросы для выявления коксита

Вопросы	Возможная патология	Диагностические действия*
Кроме воспалительной боли в паху и спине, отмечается ли сильная боль во всей ноге, онемение пальцев ног, слабость в конечностях, недержание мочи и кала?	Неврологические заболевания (люмбоишалгия, стеноз позвоночного канала и т. д.)	Консультация невролога
Имелись ли лихорадка, лимфаденопатия, лейкоцитоз, повышение показателей воспаления (СОЭ и С-реактивный белок)?	Высокая активность аксСпА; септическое поражение сустава; туберкулез	Обзорная рентгенография таза; МРТ ТБС; консультация травматолога-фтизиатра
Связано ли возникновение боли и снижение подвижности в тазобедренных суставах с предыдущей травмой?	Перелом / остеопороз	Обзорная рентгенография таза; консультация травматолога
Имеются ли онкологические заболевания в анамнезе? Отмечается немотивированное похудание, анемия, лихорадка?	Онкологические заболевания (диф. диагностика); высокая активность аксСпА	Консультация онколога
Имеются ли хронические заболевания, которые могут проявляться острой болью в паху (почечная колика, заболевания малого таза и др.)?	Соответствующая висцеральная патология (урология, гинекология, заболевания кишечника)	Консультация узкого специалиста
Были ли хирургические вмешательства, повторные инъекции препаратов в тазобедренный сустав в течение последнего года?	Септическое поражение сустава; туберкулез	Консультация травматолога-фтизиатра / инфекциониста
Локализация боли (боковая поверхность бедра или задняя поверхность бедра, боль, усиливающаяся в покое или при движении)	Энтезит (трохантерит); коксит; сакроилиит	Обзорная рентгенография таза; УЗИ ТБС

Стандартное ревматологическое обследование включает дифференциальную диагностику заболеваний, а также исключение лихорадки, похудания, цвета кожных покровов, изменения формы суставов, не связанных с основным

заболеванием. При осмотре пациента врач-ревматолог проводит осмотр пациента, если есть подозрение на коксит, он дополнительно его расспрашивает.

Оценка подвижности позвоночника при аксСпА позволяет получить количественную характеристику его функции и проводится врачом-ревматологом. Традиционно ревматологами для этого используется индекс *BASMI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* — Батский метрологический индекс) [80; 82]. Это комбинированный индекс для оценки функции тазобедренных суставов и подвижности позвоночника, рассчитанный на основе пяти стандартизированных баллов. Для определения функции ТБС используют измерение максимального расстояния между лодыжками, а также измерения наружного и внутреннего угла ротации. Для коксита характерна следующая клиническая картина:

- ингвинальная боль;
- боль и / или ограничения при движении в тазобедренных суставах;
- уменьшение расстояния между лодыжками и / или углов ротации.

Диагностический модуль. Минимальный лабораторный диагностический набор состоит из анализа крови и мочи, определения С-реактивного белка.

Минимальный инструментальный набор состоит из обзорного снимка таза с определением стадии коксита при помощи индекса *BASRI hip* и расчета ссрК и ск-прК, УЗИ ТБС. Врачом-рентгенологом должен быть оценен обзорный снимок таза и определена стадия *BASRI hip* для каждого сустава. Далее врач-ревматолог оценивает полученные результаты и определяет ссрК и Ск-прК. При наличии предыдущих результатов сравнивает их между собой и рассчитывает скорость прогрессирования за истекший между визитами период. При наличии у врача оснований предполагать у пациента коксит, проводится МРТ тазобедренных суставов. Далее врач-ревматолог оценивает все полученные результаты и принимает решение о дальнейшей тактике терапии и наблюдения за пациентом и возможного дополнительного обследования.

Терапевтический модуль. Выбор тактики лекарственной терапии аксСпА должен исходить из рекомендаций, разработанных Экспертной группой по

изучению спондилоартритов (ЭкСпА). Рекомендации описывают тактику ведения пациентов в наиболее частых клинических ситуациях, направленную на обеспечение максимальной эффективности и безопасности лечения [11]. Как ранее уже говорилось, быстро прогрессирующий коксит был включен в российские рекомендации по лечению пациентов с аксСпА как показание для назначения иФНОа. Разработанный нами алгоритм позволит выявить пациентов с поражением ТБС и при быстром прогрессировании, своевременно скорректировать терапию основного заболевания.

Таким образом, для выявления коксита и оценки эффективности проводимой терапии врачом ревматологом надо выполнить следующие шаги.

1. Основываясь на собственном опыте и данных клинических исследований, мы можем рекомендовать мониторинг активности (по индексам *BASDAI* и *ASDAS*, интенсивности боли в ТБС) и функционального состояния (индекс *BASFI*), а также оценку суставов и энтезисов у больных аксСпА. Определение параметров индекса *BASMI* производится не реже одного раза в год. При каждом осмотре пациента врач-ревматолог должен определить наличие ингибинальной боли в ТБС и / или ограничения в них.

2. Выполнить обзорный снимок таза для определения ссрК, Ск-прК и УЗИ ТБС:

- при показателях ссрК ≥ 3 и Ск-прК $> 0,5$ балла/г рассмотреть возможность назначения ГИБП;

- при показателях ссрК ≥ 3 и Ск-прК $< 0,5$ балла/г, продолжить наблюдение за пациентом и оценить пациента через 12 месяцев;

- при показателях ссрК < 3 и Ск-прК $> 0,5$ балла/г и ШКР > 7 мм выполнить МРТ ТБС и пересмотреть проводимую терапию пациента;

- при показателях ссрК < 3 и Ск-прК > 1 балла/г рассмотреть возможность назначения ГИБП;

- при показателях ссрК < 3 и Ск-прК $< 0,5$ балла/г и наличие клинических признаков коксита, провести дополнительное обследование в виде УЗИ и МРТ ТБС и пересмотреть проводимую терапию пациента;

- при наличии клинических признаков и отсутствии инструментальных признаков коксита (рентгенологических, МРТ и УЗИ) и Ск-прК < 0,5, рекомендован осмотр через шесть месяцев и при необходимости (при сохранении жалоб) повторное обследование и оценка ссрК и Ск-прК через 12 месяцев.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Особенности инструментальной диагностики коксита при АС в реальной клинической практике. В первую очередь следует отметить, что целью исследования группы 1 не являлось определение частоты поражения ТБС у больных АС. Оно было направлено на уточнение места, роли и сопоставимости результатов разных методов визуализации коксита. Как показали наши результаты, практически всегда клинические проявления патологии ТБС подтверждаются как минимум одним из инструментальных методов обследования. При этом отмечена взаимосвязь между длительностью клинических проявлений коксита и тяжестью рентгенологических изменений ТБС.

В нашей группе больных клинические признаки поражения ТБС развивались в среднем через пять лет от появления первых симптомов АС, что соответствует ранее полученным сведениям, опубликованным А. Г. Бочковой и соавт. [5].

В 2010 г. В. Cruyssen и соавт. [68] показали, что активность (по индексу *BASDAI*) у пациентов с кокситом и без коксита не различается, что нашло подтверждения и в нашей работе: не наблюдалось существенных различий значений индекса *BASDAI* при наличии и отсутствии рентгенологических признаков коксита.

В свою очередь, известно, что пациенты с кокситом имеют более выраженные структурные изменения и нарушение функции позвоночника, чем больные без коксита [125]. А. Voonen и соавт. [55] показали, что коксит вносит наибольший вклад в увеличение функционального индекса *BASFI*, чем такие показатели, как пол, длительность АС и внескелетные проявления. Сходные данные получены и в ранее проведенных отечественных исследованиях [4; 8; 9; 20; 21] и нашло подтверждение и в нашей работе. В свою очередь, М. В. Подряднова и соавт. [20] показали, что наличие клинически

диагностированного коксита и функциональных ограничений приводит к ранней инвалидизации пациентов АС.

Таким образом, представленные выше результаты подтверждают, что коксит является одним из самых неблагоприятных прогностических факторов АС и предиктором быстрой инвалидизации больных. По нашим данным, больше половины пациентов с кокситом имели высокую активность заболевания, а рентгенологические изменения ТБС и функциональные ограничения нарастали по мере увеличения давности коксита.

Отсутствие клинических признаков коксита при наличии рентгенологических изменений или ВИ ТБС, по данным МРТ и УЗИ, предполагает наличие латентного воспаления в различных структурах данного сустава.

МРТ-исследование ТБС позволяет выявить ВИ до развития структурных изменений, видимых на рентгенограммах.

Заключение. Результаты исследования группы 1 среди пациентов с анкилозирующим спондилитом клинические признаки коксита выявлены в 82 %, УЗ-признаки — в 75 %, МРТ-признаки — в 88 % случаев, и только у 50 % больных коксит подтверждается рентгенологически. В 55 % случаев коксит диагностируется одновременно несколькими инструментальными методами. Больше половины пациентов (54 %) с кокситом имеют высокую активность заболевания, а рентгенологические изменения в тазобедренных суставах и функциональные ограничения нарастают по мере увеличения давности коксита.

Коксит при раннем аксиальном спондилоартрите. Особенностью этой части нашей работы является то, что в нее включена большая когорта пациентов с небольшой длительностью заболевания. В результате было установлено, что на ранней стадии аксСпА отмечается высокая частота клинически выявляемого коксита, достигающего 54 %, что можно объяснить рядом причин. Во-первых, особенностями сбора материала, так как нами регистрировалась любая интенсивность ингиальной боли, даже минимальная. Во-вторых, хотя при клиническом осмотре мы старались исключить другие причины боли в области

ТБС, вероятно, полностью этого сделать не удалось, вследствие чего у части больных с жалобами на боль в области ТБС коксит инструментальными методами не был подтвержден. Частота клинически выявляемого коксита у наших пациентов совпадает с данными других авторов, полученными ранее при АС [4; 7–94; 20; 21].

У 38 % больных выявленный при УЗИ синовит ТБС не сопровождался клинической симптоматикой, что можно объяснить либо снижением порога болевой чувствительности на фоне противовоспалительной терапии, либо тем, что увеличение ШКР > 7 мм является у них физиологической нормой. В то же время в ряде случаев при отсутствии клинических проявлений коксит был подтвержден данными как УЗИ, так и МРТ. Это дает основание предполагать, что на ранних стадиях аксСпА коксит может протекать бессимптомно. Полученные результаты нуждаются в дальнейшем изучении. Не исключено, что избыточное количество жидкости в полости ТБС не всегда является достоверным подтверждением воспаления.

Интересно, что обнаруженные у части пациентов рентгенологические изменения в ТБС не сопровождались другими признаками воспаления (клиническими, УЗИ-, МРТ-проявлениями), что также требует дальнейшего изучения.

Результаты сонографического и рентгенологического обследования показали, что признаки коксита чаще выявляются у мужчин. Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных работ [4; 9; 20; 21]. Кроме того, в настоящем исследовании обнаружено, что коксит часто сочетается с воспалением энтезисов и периферических суставов, а также с высокой лабораторной и клинической активностью заболевания. Вероятно, коксит и периферические артриты утяжеляют течение болезни и увеличивают активность аксСпА на ранних стадиях. В предыдущих исследованиях [7; 8; 20; 21; 26; 27, 116] различий в активности (по *BASDAI*) между пациентами с кокситом и без такового не выявлено. Однако мы в этой группе пациентов не наблюдали различий и по

BASFI, что, по-видимому, связано с небольшой давностью заболевания в анализируемой когорте.

Заключение. Таким образом, на ранних стадиях аксиального спондилоартрита клинические признаки коксита встречаются у 54 %, УЗИ-признаки — у 24 %, МРТ-признаки — у 72 %, а рентгенологические изменения — у 4 % больных. Рентгенологический коксит всегда сочетается с 3 и 4 стадией сакроилиита.

Среди пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом клинические проявления коксита имеются у 55%, УЗИ-признаки — у 20 %, МРТ-признаки — у 33 %, а рентгенологический коксит не выявляется ни в одном случае. Однако требуются дальнейшие исследования, направленные на сопоставление УЗИ- и МРТ-признаков у таких пациентов с целью определения значимости каждого метода в ранней диагностике коксита, а также его мониторинга.

Раннее выявление коксита у больных аксСпА может способствовать своевременной коррекции противовоспалительной терапии даже при отсутствии высокой активности заболевания, что позволит предупредить структурные изменения в ТБС.

Взаимоотношения разных методов визуализации поражения тазобедренных суставов у больных с аксиальным спондилоартритом в ходе двухлетнего наблюдательного исследования. Результаты обследования проспективной группы показали, что практически всегда клинические проявления поражения ТБС у больных аксСпА подтверждаются как минимум одним из инструментальных методов обследования. В ряде случаев также отмечалось латентное течение коксита. Результаты настоящего исследования показывают, что воспалительные изменения у больных аксСпА можно выявить при помощи МРТ до появления клинических признаков патологии ТБС (боль) и до развития структурных изменений, видимых на рентгенограммах. У большинства наших пациентов (97 %) на момент включения имелись МРТ-признаки синовита и его сочетание с остеоитом. Необходимо отметить, что А. Г. Бочкова и соавт. [8] ранее высказали предположение о том, что наличие остеоита может приводить к

рентгенологическому прогрессированию коксита, тогда как наши данные свидетельствуют, что на появление структурных изменений в ТБС может оказывать влияние и синовит. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения факторов, влияющих на рентгенологическое прогрессирование коксита.

УЗИ в рутинной практике давно применяется как скрининговый метод выявления синовита ТБС. Другие повреждения (эрозии, изменения формы головки), обнаруженные при УЗИ, не всегда подтверждаются рентгенографией. Сравнительных исследований диагностической значимости УЗИ и МРТ при поражении ТБС у пациентов с аксСпА, насколько нам известно, ранее не проводилось. Возможно, полученное нами в ряде случаев несовпадение результатов УЗИ и МРТ связано с техническими различиями выявления коксита этими методами. Вероятно, требуется усовершенствование методик проведения МРТ ТБС с использованием различных проекций (полукокоронарных или полуаксиальных).

Вероятно, рентгенологическое прогрессирование коксита зависит от нескольких факторов и при их сочетании он протекает значительно быстрее.

Заключение. В результате обследования проспективной группы показано, что используемые для диагностики коксита инструментальные методы не равнозначны в оценке поражения ТБС. В процессе двухлетнего динамического наблюдения число больных с клиническими, УЗИ и МРТ-признаками коксита уменьшилось в 1,5 раза ($p < 0,05$) и у 18 % пациентов с воспалительными изменениями в тазобедренных суставах удалось купировать воспаление без развития структурных изменений. В то же время число больных с рентгенологическими изменениями в ТБС увеличилось в 2,5 раза, достигнув через два года 62 % ($p < 0,05$).

Оценка прогрессирования рентгенологических изменений в тазобедренных суставах в проспективной группе. Наше исследование показало, что у больных аксСпА уже в первые годы болезни могут выявляться рентгенологические признаки повреждения ТБС, которые прогрессируют

независимо от активности заболевания. В более ранних работах было выявлено, что первые признаки рентгенологического коксита у пациентов с аксСпА в среднем развиваются через пять-десять лет от начала заболевания [7; 16; 21; 34]. При анализе собственных данных у большинства пациентов (75 %) рентгенологические признаки коксита исходно отсутствовали, а через два года наблюдения они были обнаружены у 62 % больных при длительности заболевания ≤ 5 лет (даже с учетом периода наблюдения). В начале наблюдения только в 50 % случаев клинические проявления коксита сопровождались рентгенологическими изменениями ТБС, а у 9 % больных коксит протекал бессимптомно. В ходе двухлетнего наблюдения клинические признаки коксита у большинства пациентов купировались. Несмотря на это, рентгенологическое прогрессирование продолжалось. Динамическое обследование пациентов с аксСпА показало, что рентгенологическое прогрессирование коксита выявлялось чаще у мужчин, чем у женщин.

Можно предположить, что терапия и постоянное наблюдение за пациентами с аксСпА оказывают позитивное влияние на течение коксита [11]. В исследуемой группе пациентов Ск-прК в среднем составляла около 0,8 в год, а у больных с быстрым рентгенологическим прогрессированием она была $> 1,0$, т. е. в год у них происходило увеличение стадии *BASRI hip* на 0,5 для каждого сустава. Ранее группой ЭкСпА [11] введен термин «быстро прогрессирующий коксит», который, по мнению экспертов, должен отражать увеличение *BASRI hip* на одну стадию в год. Результаты нашего исследования позволяют уточнить определение «быстро прогрессирующего коксита», под которым следует понимать изменение показателя ссрК $\geq 1,0$ в год. С нашей точки зрения, более тщательного наблюдения (возможно, с применением ультразвукового исследования) требуют пациенты с ссрК от 0,5 до 1,0, при этом сохранение ссрК $> 0,5$ через год после наблюдения требует усиления проводимой терапии и назначения ГИБП независимо от активности заболевания.

Особенности лечения коксита у пациентов с аксСпА. Лечение коксита до сих пор остается сложной задачей. Большинство лекарственных средств, которые

называются базисными препаратами и применяются при АС, неэффективны при коксите или оказывают влияние только на отдельные его проявления [34; 37; 57; 58; 63]. МТ считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний [19]. По данным ряда работ, применение МТ не оказывало существенного действия на периферический артрит при АС [101; 106]. В то же время результаты других исследований показали, что МТ может в значительной степени и относительно быстро уменьшать количество рецидивов артрита и увеита [14; 51]. В нашем исследовании эффективность базисных противовоспалительных препаратов также не была доказана. К сожалению, изучению эффективности ГИБП при аксСпА с кокситом посвящено мало работ. В большинстве из них [49; 68; 89] была зафиксирована положительная динамика не только индексов активности, но и функциональных тестов, что нашло подтверждение и в данной работе. Так, в недавно проведенном многоцентровом исследовании эффективности голимумаба (*Go-Cox*) на коксит [34] было показано улучшение функциональных возможностей пациентов и снижение активности АС по *BASDAI*. Однако эффективность ГИБП на рентгенологическое прогрессирование не было доказано.

Кроме того, в проведенном в китайском исследовании было показано, что у пациентов с кокситами на фоне проводимой терапии ГИБП [77; 88] уже через 13 недель значительно уменьшается внутрисуставной выпот. В результате нашего исследования также получено снижение выпота через 24 недели, по данным УЗИ и МРТ исследования.

Полученные нами данные об эффективности БПВП и ГИБП при АС требуют дальнейшего изучения. В свою очередь, комбинированная терапия НПВП, БПВП и иФНО α дала достаточно быстрый положительный эффект в отношении воспалительных изменений ТБС, по данным МРТ. При этом рентгенологическое прогрессирование продолжалось. Возможно, отрицательная динамика, наблюдавшаяся в группе применения ГИБП, несмотря на применение комбинированной терапии, связана с длительностью течения коксита и плохим

контролем активности заболевания в дебюте. Можно предположить, что так называемое окно возможностей было упущено, тогда как при своевременно начатой терапии ГИБП необратимые изменения в ТБС не возникают.

Прогрессирование рентгенологических изменений в тазобедренных суставах у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом без инструментальных признаков коксита. В ходе двухлетнего наблюдения контрольной группы клинические признаки коксита у большинства купировались и сохранялись лишь у 11% пациентов, однако отмечалось нарастание рентгенологических изменений в ТБС, при отсутствии УЗИ признаков воспаления за весь период наблюдения. Ранее А. Г. Бочковой и соавт. [8] были получены схожие результаты: у пациентов с АС без клинических и сонографических признаков коксита также выявлялись рентгенологические изменения в ТБС. В связи с этим требуется дальнейшее изучение и сопоставление результатов инструментальных методов оценки поражения ТБС с целью выявления не только предикторов прогрессирования коксита при аксСпА, но и определения значимости каждого метода в ранней диагностике коксита, а также его мониторинга.

Как показывают наши данные, раннее выявление коксита у больных аксСпА может способствовать своевременной коррекции противовоспалительной терапии, даже при отсутствии высокой активности заболевания, что позволит предупредить структурные изменения в ТБС.

Динамическое обследование пациентов с ранним аксСпА из когорты КоРСАр показало, что рентгенологическое прогрессирование коксита слабо зависит от активности заболевания. В то же время у пациентов, у которых имелась высокая активность заболевания, Ск-прК была выше, что требует дальнейшего изучения и проведения длительных проспективных исследований. Можно предположить, что терапия и постоянное наблюдение за пациентами с аксСпА оказывают позитивное влияние на течение коксита [34; 86; 125]. В исследуемой группе пациентов Ск-прК в среднем составляла $\approx 0,5$ в год, а у пациентов с быстрым рентгенологическим прогрессированием она была $> 0,5$,

т. е. в год у них происходило увеличение стадии *BASRI hip* на 0,25 для каждого сустава. Таким образом, разработанная методика оценки прогрессирования коксита при помощи ссрК проста в использовании и позволяет выявить пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования коксита.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с анкилозирующим спондилитом клинические признаки коксита выявлены в 82 %, УЗ-признаки — в 75 %, МРТ-признаки — в 88 % случаев, и только у 50 % больных коксит подтверждается рентгенологически. В 55 % случаев коксит диагностируется одновременно несколькими инструментальными методами. Больше половины пациентов (54 %) с кокситом имеют высокую активность заболевания, а рентгенологические изменения в тазобедренных суставах и функциональные ограничения нарастают по мере увеличения давности коксита.

2. На ранних стадиях аксиального спондилоартрита клинические признаки коксита встречаются у 54 %, УЗИ-признаки — у 24 %, МРТ-признаки — у 72 %, а рентгенологические изменения — у 4 % больных. Рентгенологический коксит всегда сочетается с 3 и 4 стадией сакроилиита.

3. Среди пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом клинические проявления коксита имеются у 55%, УЗИ-признаки — у 20 %, МРТ-признаки — у 33 %, а рентгенологический коксит не выявляется ни в одном случае.

4. Примерно в 20 % случаев отмечается бессимптомное течение коксита, которое выявляется при помощи инструментального исследования (УЗИ и МРТ тазобедренных суставов).

5. В процессе двухлетнего динамического наблюдения число больных с клиническими, УЗИ и МРТ-признаками коксита уменьшилось в 1,5 раза ($p < 0,05$) и у 18 % пациентов с воспалительными изменениями в тазобедренных суставах удалось купировать воспаление без развития структурных изменений. В то же время число больных с рентгенологическими изменениями в ТБС увеличилось в 2,5 раза, достигнув через два года 62 % ($p < 0,05$).

6. За два года динамического наблюдения у 18 % больных с ранним аксиальным спондилоартритом, но не имевших инструментальных признаков поражения тазобедренных суставов, развился рентгенологический коксит.

7. Терапия препаратами ингибиторов фактора некроза альфа достоверно уменьшает скорость рентгенологического прогрессирования коксита у больных с аксиальным спондилоартритом в сравнении со стандартной терапией (НПВП, сульфасалазин, метотрексат) данного заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Коксит у больных аксСпА требует раннего выявления, динамического наблюдения и комплексного обследования с участием специалистов различного профиля: ревматологов, рентгенологов, ультразвуковых диагностов.

Тщательное наблюдение, своевременная диагностика и рациональная медикаментозная терапия пациентов с кокситом позволит избежать тотального эндопротезирования тазобедренных суставов в молодом возрасте.

2. При динамической оценке рентгенограмм таза следует определить скорость прогрессирования рентгенологического коксита и выделять пациентов с быстрым прогрессированием (Ск-прК > 1 балла/г), которым показано назначение более активной терапии — ингибиторов ФНО α даже без признаков высокой активности заболевания.

3. В процессе ведения пациентов с аксиальным спондилоартритом следует принимать во внимание возможность наличия бессимптомного воспалительного процесса в ТБС, который имеет тенденцию к прогрессированию и может приводить к структурным повреждениям. В связи с чем для раннего выявления коксита необходимо проведение МРТ и УЗИ тазобедренных суставов, которые следует проводить систематически всем пациентам с аксиальным спондилоартритом.

4. Использование разработанного алгоритма диагностики позволит выявить пациентов с предикторами развития коксита и при своевременной диагностике улучшить прогноз течения заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АкксПа** — аксиальный спондилоартрит
- АС** — анкилозирующий спондилит
- БПВП** — базисные противовоспалительные препараты
- ВБС** — воспалительная боль в спине
- ВЗК** — воспалительное заболевание кишечника
- ВИ** — воспалительные изменения в ТБС
- ГИБП** — генно-инженерные биологические препараты
- ГК** — глюкокортикоиды
- иФНО- α** — ингибиторы фактора некроза опухоли — α
- ИНФ** — инфликсимаб
- КМО** — костно-мозговой отек
- КоРСАр** — когорта раннего спондилоартрита
- КПС** — крестцово-подвздошные суставы
- КПС** — крестцово-подвздошные суставы
- МРТ** — магнитно-резонансная томография
- МТ** — метотрексат
- МНЙ** — Модифицированные Нью-Йоркские критерии
- НПВП** — нестероидные противовоспалительные препараты
- Нр-акксПа** — нерентгенологический аксиальный спондилоартрит
- ПаА** — псориатический артрит
- РА** — ревматоидный артрит
- РФ** — ревматоидный фактор
- СИ** — сакроилиит
- Ск-прК** — скорость прогрессирования рентгенологического коксита
- СОЭ** — скорость оседания эритроцитов
- ССЗ** — сульфасалазин
- СаА** — спондилоартрит

СРБ — С-реактивный белок

ссрК — суммарная стадия рентгенологического коксита

ТБС — тазобедренные суставы

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

ФНО α — фактор некроза опухоли альфа

ШКР — шеечно-капсулярное расстояние

ASAS — Международное общество по изучению спондилоартритов (*The Assessment of SpondyloArthritis International Society*)

ASDAS — индекс активности анкилозирующего спондилита (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

BASDAI — индекс активности анкилозирующего спондилита (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

BASFI — функциональный индекс анкилозирующего спондилита (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*)

BASMI — метрологический индекс анкилозирующего спондилита (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*)

BASRI hip — рентгенологический индекс коксита (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*)

HLA — главный комплекс гистосовместимости человека (*Human Leucocyte Antigen*)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балабанова, Р. М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. / Р. М. Балабанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 2. — С. 120–124. — Текст : непосредственный.

2. Беневоленская, Л. И. и др. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней / Л. И. Беневоленская [и др.]. — М. : Медицина, 1989. — 224 с. — Текст : непосредственный.

3. Беневоленская, Л. И. Ревматические болезни / Л. И. Беневоленская // Наследственная патология человека : в 2 т. / под ред. Ю. Е. Вельтищева, Н. П. Бочкова. — М. : Медицина, 1992. — Т. 2. — С. 60–66. — Текст : непосредственный.

4. Беневоленская, Л. И. Эпидемиология ревматических болезней / Л. И. Беневоленская, М. М. Бржезовский. — М. : Медицина, 1988. — 240 с. — Текст : непосредственный.

5. Бочкова, А. Г. К вопросу о раннем диагнозе анкилозирующего спондилита / А. Г. Бочкова // Научно-практическая ревматология. — 2009. — Т. 47. — № 5. — С. 9–24. — Текст : непосредственный.

6. Бочкова, А. Г. Лечение анкилозирующего спондилита / А. Г. Бочкова // Consilium-medicum — 2006. — Т. 8 — № 2. — СЛ 05-110. — Текст : непосредственный.

7. Бочкова, А. Г. Возможности магнито-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами / А. Г. Бочкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2012. — Т. 54. — № 5. — С. 56–63. — Текст : непосредственный.

8. Бочкова, А. Г. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления / А. Г. Бочкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2005. — Т. 4. — С. 8–12. — Текст : непосредственный.

9. *Волнухин, Е. В.* Клиническая картина анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Волнухин. — М., 2013. — 22 с. — Текст : непосредственный.

10. *Гайдукова, И. З.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» / И. З. Гайдукова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 5. — С. 474–484. — Текст : непосредственный.

11. *Гайдукова, И. З.* Ремиссия при аксиальных спондилоартритах — определение и инструменты оценки (рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России») / И. З. Гайдукова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2018. — Т. 56. — № 1. — С. 10–14. — Текст : непосредственный.

12. *Дубинина, Т. В.* Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике / Т. В. Дубинина, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 2. — С. 43–48. — Текст : непосредственный.

13. *Дубинина, Т. В.* Диагностика коксита при анкилозирующем спондилите / Т. В. Дубинина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 6. — С. 624–631. — Текст : непосредственный.

14. *Дубинина, Т. В.* Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? / Т. В. Дубинина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 4. — С. 452–455. — Текст : непосредственный.

15. *Дубинина, Т. В.* Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике / Т. В. Дубинина [и др.] // Научно-практическая

ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 4. — С. 344–350. — Текст : непосредственный.

16. *Илюшина, Л. В.* Поражение тазобедренного сустава при анкилозирующем спондилите / Л. В. Илюшина [и др.] // Доктор.Ру. — 2013. — Т. 6. — № 84. — С. 42–45. — Текст : непосредственный.

17. *Каратеев, А. Е.* Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А. Е. Каратеев [и др.] // Современная ревматология. — 2015. — № 1. — С. 4–23. — Текст : непосредственный.

18. *Кочетов, А. Г.* Методы статистической обработки медицинских данных. Методические рекомендации для ординаторов, аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А. Г. Кочетов [и др.]. — М., 2012. — Текст : непосредственный.

19. *Насонов, Е. Л.* 50 лет применения метотрексата в ревматологии / Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 9. — С. 372–376. — Текст : непосредственный.

20. *Подряднова, М. В.* Влияние клинических проявлений анкилозирующего спондилита и сопутствующих заболеваний на трудоспособность : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Подряднова. — М., 2015. — 22 с. — Текст : непосредственный.

21. *Протопопов, М. С.* Коксит, как фактор неблагоприятного прогноза анкилозирующего спондилита. Эффективность артропластики в снижении активности заболевания / М. С. Протопопов [и др.] // Практическая медицина. — 2012. — Т. 58. — № 64. — С. 109–12. — Текст : непосредственный.

22. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е. Л. Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — Текст : непосредственный.

23. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 456 с. — Текст : непосредственный.

24. *Румянцева, Д. Г.* Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? / Д. Г. Румянцева [и др.] // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89. — № 5. — С. 33–37. — Текст : непосредственный.

25. *Румянцева, Д. Г.* Ранний аксиальный спондилоартрит: особенности течения и влияние противовоспалительной терапии на рентгенологическое прогрессирование : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. Г. Румянцева. — М., 2018. — 24 с. — Текст : непосредственный.

26. *Румянцева, О. А.* Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом / О. А. Румянцева [и др.] // Терапевтический архив. — 2006. — Т. 12. — С. 71–75. — Текст : непосредственный.

27. *Румянцева, О. А.* Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом / О. А. Румянцева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — Т. 39. — № 32. — С. 32–37. — Текст : непосредственный.

28. *Сапин, М. Р.* Анатомия человека : учебник : в 2 т. Т. 1 / М. Р. Сапин [и др.] ; под ред. М. Р. Сапина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 528с. — Текст : непосредственный.

29. *Смирнов, А. В.* Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике — значимость обзорного снимка таза / А. В. Смирнов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 2. — С. 175–181. — Текст : непосредственный.

30. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М. : Медиа Сфера, 2003. — Текст : непосредственный.

31. *Фоломеева, О. М.* Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США / О. М. Фоломеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2008. — Т. 46. — № 4. — С. 4–13. — Текст : непосредственный.

32. *Эрдес, Ш. Ф.* Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) / Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 6. — С. 686–695. — Текст : непосредственный.

33. *Эрдес, Ш.* Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботние школы по спондилоартритам / Ш. Эрдес, Р. М. Балабанова // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 2. — С. 145–148. — Текст : непосредственный.

34. *Эрдес, Ш.* Динамика клинических и инструментальных проявлений коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне терапии голимумабом — исследование GO-COX. Предварительные результаты / Ш. Эрдес [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2019. — Т. 57. — № 3. — С. 307–311. — Текст : непосредственный.

35. *Эрдес, Ш. Ф.* О терминологии спондилоартритов / Ш. Ф. Эрдес [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 6. — С. 657–660. — Текст : непосредственный.

36. *Эрдес, Ш. Ф.* Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита / Ш. Ф. Эрдес [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 4. — С. 365–367. — Текст : непосредственный.

37. *Эрдес, Ш. Ф.* Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России / Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 1. — С. 15–20. — Текст : непосредственный.

38. *Эрдес, Ш. Ф.* Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита / Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 6. — С. 604–608. — Текст : непосредственный.

39. *Эрдес, Ш. Ф.* Стратегия «Лечение до достижения цели» / Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 3. — С. 251–253. — Текст : непосредственный.

40. *Akkoc, N.* Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis world-wide? A review / N. Akkoc // Current rheumatology report. — 2008. — Vol. 10. — No 5. — P. 371–378. — Текст : непосредственный.

41. *Amor, B.* Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies / B. Amor [et al.] // J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 21. — P. 1883–1887. — Текст : непосредственный.

42. *Amor, B.* Criteria of the classification of spondyloarthropathies / B. Amor, M. Dougados, M. Mijiyawa // Revue du rhumatisme et des maladies ostéoarticulaires. — 1990. — Vol. 57. — No 2. — P. 85–89. — Текст : непосредственный.

43. *Appel, H.* Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics / H. Appel, J. Sipper // Current rheumatology reports. — 2008. — Vol. 10. — No 5. — P. 356–363. — Текст : непосредственный.

44. *Baraliakos, X.* Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis / X. Baraliakos [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2014. — Vol. 73. — No. 4. — P. 710–715. — Текст : непосредственный.

45. *Baraliakos, X.* Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study / X. Baraliakos [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2016. — Vol. 75. — No 2. — P. 408–412. — Текст : непосредственный.

46. *Baraliakos, X.* Non-radiographic axial spondyloarthritis patients without initial evidence of inflammation may develop objective inflammation over time / X. Baraliakos [et al.] // Rheumatology. — 2017. — Vol. 56. — No 7. — P. 1162–1166. — Текст : непосредственный.

47. *Baraliakos, X.* The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features / X. Baraliakos [et al.] // Current rheumatology reports. — 2011. — Vol. 13. — No 5. — P. 383–387. — Текст : непосредственный.

48. *Baraliakos, X.* Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term

observational study using MRI and conventional radiography / X. Baraliakos [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2013. — Vol. 73. — No 10. — P. 1819–1825. — Текст : непосредственный.

49. *Baraliakos, X.* Hip involvement in ankylosing spondylitis. What is the verdict? / X. Baraliakos [et al.] // *Rheumatology*. — 2010. — Vol. 73. — No 49. — P. 3–4. — Текст : непосредственный.

50. *Becker, S.* mHealth 2.0: experiences, possibilities, and perspectives / S. Becker [et al.] // *JMIR Mhealth Uhealth*. — 2014. — Vol. 2. — No 2. — P. e24. — Текст : непосредственный.

51. *Biasi, D.* Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study / D. Biasi [et al.] // *Clinical Rheumatology*. — 2000. — Vol. 19. — No 2. — P. 114–117. — Текст : непосредственный.

52. *Boersma, J. W.* Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone / J. W. Boersma [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. — 1976. — No 5. — P. 60–64. — Текст : непосредственный.

53. *Boonen, A.* Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries / A. Boonen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2003. — No 62. — P. 732–740. — Текст : непосредственный.

54. *Boonen, A.* Review of the costs of illness of ankylosing spondylitis and methodologic notes / A. Boonen [et al.] // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. — 2005. — Vol. 5. — No 2. — P. 732–740. — Текст : непосредственный.

55. *Boonen, A.* Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome / A. Boonen [et al.] // *J. Rheumatol*. — 2009. — No 36. — P. 1249–1255. — Текст : непосредственный.

56. *Boyer, G. S.* Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos / G. S. Boyer [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 1994. — Vol. 21. — No 12. — P. 2292–2297. — Текст : непосредственный.

57. *Braun, J.* 2010 update of the ASAS / EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis / J. Braun [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2011. — Vol. 70. — No 6. — P. 896–904. — Текст : непосредственный.

58. *Braun, J.* The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial / J. Braun [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2014. — Vol. 73. — No 6. — P. 1107–1113. — Текст : непосредственный.

59. *Braun, J.* Ankylosing spondylitis / J. Braun, J. Sieper // *The Lancet.* — 2007. — Vol. 21. — No 369 (9570). — P1379–1390. — Текст : непосредственный.

60. *Brophy, P. J.* Axoglia junctions: separate the channels or scramble the message / P. J. Brophy // *Curr. Biol.* — 2001. — Vol. 11. — No 14. — P. 555–557. — Текст : непосредственный.

61. *Brunner, R.* Clinical Evaluation of Ankylosing Spondylitis in Switzerland / R. Brunner [et al.] // *Pain Physician.* — 2002. — Vol. 5. — No 1. — P. 49–56. — Текст : непосредственный.

62. *Calin, A.* Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index / A. Calin [et al.] // *British journal of rheumatology.* — 1995. — Vol. 34. — No 8. — P. 793–794. — Текст : непосредственный.

63. *Chen, J.* Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials / J. Chen, C. Liu // *The Journal of rheumatology.* — 2006. — Vol. 33. — No 4. — P. 722–731. — Текст : непосредственный.

64. *Chen, J.* Methotrexate for ankylosing spondylitis / J. Chen, S. Lin, C. Liu // *Cochrane* : site. — URL: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004524.pub4/epdf/abstract_ (дата обращения: 20.01.2021). — Текст : электрон.

65. *Chorus, A. M.* Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age / A. M. Chorus [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2003. — № 62. — P. 1178–1184. — Текст : непосредственный.

66. *Ciccia, F.* Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis / F. Ciccia, A. Rizzo, G. Triolo // *Current opinion in rheumatology*. — 2016. — Vol. 28. — No 1. — P. 89–96. — Текст : непосредственный.

67. *Creemers, M. C. et al.* Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system / M. C. Creemers [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2005. — Vol. 64. — No 1. — P. 127–129. — Текст : непосредственный.

68. *Cruyssen, B.* Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery / B. Cruyssen [et al.] // *Rheumatology*. — 2010. — Vol. 49. — P. 73–81. — Текст : непосредственный.

69. *de Vries M. K.* Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation / M. K. de Vries [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 9. — P. 1252–1254. — Текст : непосредственный.

70. *Dean, L. E.* Global prevalence of AS / L. E. Dean [et al.] // *Rheumatology*. — 2014. — Vol. 53. — No 4. — P. 650–657. — Текст : непосредственный.

71. *Dougados, M.* ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis / M. Dougados [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2001. — Vol. 70. — No 2. — P. 249–251. — Текст : непосредственный.

72. *Dwosh, I. L.* Hip involvement in ankylosing spondylitis / I. L. Dwosh // *Arthritis Rheum*. — 1976. — Vol. 19. — No 4. — P. 683–692. — Текст : непосредственный.

73. *Falkenbach, A.* Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study / A. Falkenbach // *J. Rheumatol*. — 2006. — Vol. 45. — No 2. — P. 129–138. — Текст : непосредственный.

74. *Feldtkeller, E.* Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis / E. Feldtkeller [et al.] // *Rheumatol Int*. — 2003. — Vol. 23. — No 2. — P. 61–66. — Текст : непосредственный.

75. *Garrett, S.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index / S. Garrett [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. — 1994. — Vol. 21. — No 12. — P. 2286–2291. — Текст : непосредственный.

76. *Gran, J. T.* The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients / J. T. Gran, J. F. Scomsvoll // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — № 36. — P. 766–771. — Текст : непосредственный.

77. *Haibel, H.* No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial [Electronic resource] / H. Haibel // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2007. — Vol. 66. — No 3. — P. 419–421. — Текст : электрон.

78. *Huang, Z. X.* Clinical and MRI response to dose reduction of an etanercept-biosimilar for hip arthritis in patients with ankylosing spondylitis: an observational, retrospective cohort study [Electronic resource] / Z. X. Huang // *Clin Rheumatol.* — 2019. — Vol. 38. — No 6. — P. 1595–1604. — URL: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04466-9> (дата обращения: 20.02.2021). — Текст : электрон.

79. *Forestier, J.* Ankylosing spondylitis: clinical considerations, roentgenology, pathologic anatomy, treatment / F. J., J. F., R. J. // *J. A. M. A.* — 1956. — Vol. 16. — No 8. P. 846. — Текст : непосредственный.

80. *Jenkinson, T. R.* Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. / T. R. Jenkinson // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21. — No 9. — P. 1694–1698. — Текст : непосредственный.

81. *Jeong, H.* Characteristics of hip involvement in patients with ankylosing spondylitis in Korea / H. Jeong [et al.] // *The Korean journal of internal medicine*. — 2007. — Vol. 32. — No 1. — P. 158–164. — Текст : непосредственный.

82. *Jones, S. D.* A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) / S. D. Jones // *J. Rheumatol.* — 1995. — Vol 8. — No 22. — P. 1609. — Текст : непосредственный.

83. *Kalin, A.* The outcome of 138 total hip replacement and 12 revisions in ankylosing spondylitis: high success rate after a mean follow up of 7.5 years / A. Kalin,

J. Elswood // J. Rheumatol. — 1989. — Vol. 16. — P. 955–958. — Текст : непосредственный.

84. *Kellgren, J. H.* Diagnostic criteria for population studies / J. H. Kellgren // Bulletin on the rheumatic diseases. — 1962. — No 13. — P. 291. — Текст : непосредственный.

85. *Khan, M.* Update on Spondyloarthropathies / M. Khan // Annals of Internal Medicine. — 2002. — Vol. 136. — No 12. — P. 896. — Текст : непосредственный.

86. *Konsta, M.* Absence of radiographic progression of hip arthritis during infliximab treatment for ankylosing spondylitis / M. Konsta [et al.] // Clin Rheumatol. — 2013. — Vol. 32. — No 8. — P. 1229–1232. — Текст : непосредственный.

87. *Koski, J. M.* Ultrasonography of the adult hip joint / J. M. Koski [et al.] // Scand J. Rheumatol. — 1989. — Vol. 18. — P. 113–119. — Текст : непосредственный.

88. *Li J.* Dose reduction of recombinant human tumor necrosis factor inhibitors (etanercept) can be effective in ankylosing spondylitis patients with synovitis of the hip in a Chinese population / J. Li [et al.] // Int J. Immunopathol Pharmacol. — 2016. — Vol. 29. — No 3. — P. 510–515. — Текст : непосредственный.

89. *Lian, F.* Treatment efficacy of etanercept and MTX combination therapy for ankylosing spondylitis hip joint lesion in Chinese population / F. Lian [et al.] // Rheumatol Int. — 2012. — Vol. 32. — No 6. — P. 1663–1667. — Текст : непосредственный.

90. *Lukas, C.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis / C. Lukas [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2009. — Vol. 68. — No 1. — P. 18–24. — Текст : непосредственный.

91. *Machado, P.* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores / P. Machado [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2011. — Vol. 70. — No 1. — P. 47–53. — Текст : непосредственный.

92. *Mackay, K.* The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI). A new validated approach to disease assessment / K. Mackay [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1998. — Vol. 41. — P. 2263–2270. — Текст : непосредственный.

93. *Marks, J. S.* Clinical and radiographic features of spondylitis hip disease / J. S. Marks, K. Hardinge // *Annals of the rheumatic diseases.* — 1979. — Vol. 38. — P. 332–336. — Текст : непосредственный.

94. *Moltó, A.* 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 / A. Moltó [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2015. — Vol. 72. — No 1. — P. 746–751. — Текст : непосредственный.

95. *Nystad, T. W.* Hip Replacement Surgery in Patients with Ankylosing Spondylitis / T. W. Nystad [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2013. — Vol. 72. — THU0362. — A288. — Текст : непосредственный.

96. *Rafia, R.* Healthcare costs and productivity losses directly attributable to ankylosing spondylitis / R. Rafia [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* — 2012. — Vol. 30. — No 2. — P. 246–253. — Текст : непосредственный.

97. *Resnick, D.* Diagnosis of bone and joint disorders / D. Resnick, G. Nimwayama // W. B. Saunders Company. — 1981. — Vol. 2. — P. 1074–1080. — Текст : непосредственный.

98. *Reveille, J. D.* Spondyloarthritis; update on pathogenesis and management / J. D. Reveille, F. C. Arnett // *Am J Med.* — 2005. — Vol. 118. — No 6. — P. 592–603. — Текст : непосредственный.

99. *Reveille, J. D.* The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009 / J. D. Reveille [et al.] // *Arthritis and rheumatism.* — 2012. — Vol. 64. — No 5. — P. 1407–1411. — Текст : непосредственный.

100. *Rkain, H.* Socioeconomic impact of ankylosing spondylitis in Morocco / H. Rkain [et al.] // *Clin Rheumatol.* — 2007. — Vol. 26. — No 12. — P. 2081–2088. — Текст : непосредственный.

101. *Roychowdhury, B.* Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? / B. Roychowdhury [et al.] // *Rheumatology*. — 2002. — Vol. 41. — No 11. — P. 1330–1332. — Текст : непосредственный.

102. *Rudwaleit, M.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection / M. Rudwaleit [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2009. — Vol. 68. — No 6. — P. 777–783. — Текст : непосредственный.

103. *Rudwaleit, M.* The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort / M. Rudwaleit [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2009. — Vol. 60. — No 3. — P. 717–727. — Текст : непосредственный.

104. *Rudwaleit, M.* New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis / M. Rudwaleit // *Current opinion in rheumatology*. — 2010. — Vol. 22. — No 4. — P. 375–380. — Текст : непосредственный.

105. *Rudwaleit, M.* The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? / M. Rudwaleit, M. A. Khan, J. Sieper // *Arthritis and rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No 4. — P. 1000–1008. — Текст : непосредственный.

106. *Sampaio-Barros, P. D.* Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis / P. D. Sampaio-Barros [et al.] // *Scand J Rheumatol*. — 2000. — Vol. 29. — No 3. — P. 160–162. — Текст : непосредственный.

107. *Sieper, J.* Ankylosing spondylitis: an overview / J. Sieper [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2002. — Vol. 61. — Suppl 3. — P. 8–18. — Текст : непосредственный.

108. *Sieper, J.* Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axia spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1 / J. Sieper [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2014. — Vol. 73. — No 1. — P. 101–107. — Текст : непосредственный.

109. *Sieper, J.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis / J. Sieper [et al.] // *Annals of the*

rheumatic diseases. — 2009. — Vol. 68. — Suppl 2. — P. ii1–ii44. — Текст : непосредственный.

110. *Sieper, J.* Axial spondyloarthritis / J. Sieper, D. Poddubnyy // *The Lancet*. — 2017. — Vol. 390. — No 10089. — P. 73–84. — Текст : непосредственный.

111. *Sieper, J.* Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? / J. Sieper, van der Heijde D. // *Arthritis and rheumatism*. — 2013. — Vol. 65. — No 3. — P. 543–551. — Текст : непосредственный.

112. *Smolen, J. S.* Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force / J. S. Smolen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2018. — Vol. 77. — No 1. — P. 3–17. — Текст : непосредственный.

113. *Song, I. H.* Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial / I. H. Song [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70. — No 4. — P. 590–596. — Текст : непосредственный.

114. *Song, I. H.* Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs / I. H. Song [et al.] // *Arthritis Rheum*. — 2008. — Vol. 58. — No 4. — P. 929–938. — Текст : непосредственный.

115. *Tomero, E.* Performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria for the classification of spondyloarthritis in early spondyloarthritis clinics participating in the ESPERANZA programme / E. Tomero [et al.] // *Rheumatology*. — 2013. — Vol. 53. — No 2. — P. 353–360. — Текст : непосредственный.

116. *Van der Cruyssen, B.* Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery / Van der Cruyssen B. [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2010. — Vol. 49. — No 1. — P. 73–81. — Текст : непосредственный.

117. *Van der Cruyssen, B.* Hip disease in ankylosing spondylitis / Van der Cruyssen B. [et al.] // *Curr Opin Rheumatol.* — 2013. — Vol. 25. — P. 448–454. — Текст : непосредственный.

118. *Van der Heijde, D.* 2016 update of the ASAS — EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis / D. Van der Heijde [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2017. — Vol. 76. — No 6. — P. 978–991. — Текст : непосредственный.

119. *Van der Linden, S.* Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria / S. van der Linden, H. A. Valkenburg, A. Cats // *Arthritis and rheumatism.* — 1984. — Vol. 27. — No 4. — P. 361–368. — Текст : непосредственный.

120. *Vander Cruyssen, B.* The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice / B. Vander Cruyssen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2007. — Vol. 66. — No 8. — P. 1072–1077. — Текст : непосредственный.

121. *Verbruggen, G.* Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases [Electronic resource] / G. Verbruggen // *Rheumatology.* — 2006. — Vol. 45. — No 2. — P. 129–138. — Текст : электрон.

122. *Verstappen, S. M. M.* The burden of illness: ankylosing spondylitis vs rheumatoid arthritis / S. M. M. Verstappen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2006. — Vol. 65. — P. 605. — Текст : непосредственный.

123. *Wanders, A.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial / A. Wanders [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — No 6. — P. 1756–1765. — Текст : непосредственный.

124. *Wang, D.* Efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis hip lesions / D. Wang [et al.] // *Joint Bone Spine.* — 2011. — Vol. 78. — No 5. — P. 531–532. — Текст : непосредственный.

125. *Zhao, J.* Radiographic hip involvement in ankylosing spondylitis: factors associated with severe hip diseases / J. Zhao [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 42. — No 1. — P. 106–110. — Текст : непосредственный.

126. *Zochling, J.* Mortality in ankylosing spondylitis / J. Zochling, J. Braun // *Clinical Experimental Rheumatology.* — 2008. — Vol. 26. — No 5. — P. 80–84. — Текст : непосредственный.