

Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни

Румянцева Д.Г., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье представлены данные о терминологии, классификации спондилоартритов (SpA) и освещена современная концепция аксиального SpA (аксSpA). Приведена сравнительная характеристика международных когорт пациентов с аксSpA. Описана роль магнитно-резонансной томографии и рентгенографии в диагностике и изучении эволюции аксSpA.

Ключевые слова: спондилоартриты; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; сакроилиит; рентгенологический сакроилиит.

Контакты: Румянцева Дарья Гаврильевна; rumyantseva01@gmail.com

Для ссылки: Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4–10.

Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease

Rumyantseva D.G., Erdes Sh.F.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The article provides data on the terminology and classification of spondyloarthritis (SpA) and highlights the current concept of axial SpA (axSpA). It gives the comparative characteristics of international cohorts of patients with axSpA. The review describes the role of magnetic resonance imaging and radiography in the diagnosis and study of the evolution of axSpA.

Keywords: spondyloarthritides; axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; non-radiographic axial spondyloarthritis; sacroiliitis; radiographic sacroiliitis.

Contact: Daria Gavriyl'evna Rumyantseva; rumyantseva01@gmail.com

For reference: Rumyantseva DG, Erdes ShF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4–10.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-4-10

Определение, классификация и эпидемиология аксиального спондилоартрита (аксSpA)

Спондилоартриты (SpA) представляют собой группу воспалительных ревматических заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориазический артрит (ПсА), реактивный артрит, артриты, ассоциированные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), а также недифференцированный SpA [1]. Объединяющими признаками данных нозологий, помимо воспалительного поражения крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника, являются такие клинические проявления, как периферический олигоартрит, поражающий преимущественно суставы нижних конечностей, энтезит, дактилит, увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника, а также семейная предрасположенность и частое выявление антигена В27 [1].

Распространенность SpA в мире среди взрослого населения в среднем составляет около 1% [2], но значительно варьируется в зависимости от географического положения государства и этнической принадлежности. Так, в Японии данный показатель составляет 0,01%, или 0,48 случая на 100 тыс. человеко-лет [3], в Испании – до 62,5 на 100 тыс.

человеко-лет [4], в то время как среди северных приарктических народностей он достигает 2,5% [5]. Высокая распространенность носительства HLA-B27 (около 40%) выявлена у коренных народов Западной Сибири в России [6].

В Российской Федерации в 2011 г. в отчетной форме №12 (годовая) Министерства здравоохранения рубрика «Анкилозирующий спондилит» была заменена на «Спондилопатии», в которой объединили как воспалительные, так и невоспалительные поражения позвонков, в том числе инфекционные, что теперь не позволяет получать корректные статистические данные о заболеваемости и распространенности АС. Тем не менее в 2013 г. было зарегистрировано около 89 тыс. пациентов со спондилопатиями [7].

В соответствии с клинической картиной SpA разделяют на две группы: аксиальный SpA (аксSpA), характеризующийся преимущественным поражением осевого скелета, и периферический SpA, поражающий главным образом периферические суставы [8]. В свою очередь, к аксSpA относят АС и нерентгенологический аксSpA (нр-аксSpA) [8]. АС – хроническое воспалительное заболевание из группы SpA, характеризующееся обязательным поражением КПС и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с

Л Е К Ц И Я

частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [9]. Распространенность АС в мире: в Европе – 0,24%, в Азии – 0,17%, в Северной Америке – 0,32%, в Латинской Америке – 0,1% и в Африке – 0,07% [10].

В конце XIX в. диагноз АС основывался на клинической картине болезни и выявлении ограничений движений в позвоночнике, вплоть до тотального анкилоза позвоночного столба. С расширением использования рентгенографии в 30-е годы прошлого столетия стало ясно, что болезнь обычно начинается с поражения КПС [11]. Исходя из этого, рентгенологический сакроилиит (рСИ) был включен в модифицированные Нью-Йоркские критерии 1984 г. как обязательный признак, без наличия которого диагноз АС не может быть установлен [12]. По мере изучения данного заболевания стало очевидным, что у большинства пациентов с АС от появления первых клинических симптомов до развития рСИ, отражающего наличие костных деструктивных изменений в КПС, проходят многие годы [13]. Вследствие этого диагностика АС в европейских странах запаздывает на 5–10 лет [14], в России – в среднем на 9 лет [15] и, соответственно, затягиваются сроки назначения эффективной терапии. В начале 1990-х годов с целью улучшения диагностики СпА были созданы классификационные критерии В. Amor и соавт. [16] и критерии Европейской группы по изучению СпА (European Spondyloarthritis Study Group, ESSG) [17]. Они охватывали весь спектр клинических проявлений этой группы заболеваний. В дальнейшем, после разработки концепции, согласно которой СпА разделились на два клинических варианта – преимущественно аксиальный и преимущественно периферический [8], были разработаны соответствующие классификационные критерии. Для аксиального варианта СпА в 2009 г. Международное общество по оценке спондиллоартритов (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS) опубликовало критерии, которые предполагают два варианта диагностики аксСпА у пациентов с хронической болью в спине, начавшейся в возрасте до 45 лет: 1) выявление СИ инструментальным методом (магнитно-резонансная томография, МРТ или рентгенография костей таза) в сочетании с одним и более клиническим проявлением СпА; 2) наличие HLA-B27 с двумя и более клиническими признаками, характерными для СпА (см. рисунок) [18].

В трех исследованиях была оценена распространенность аксСпА с использованием критериев ASAS: во Франции она составила 0,32% [19], в Норвегии – 0,13% [20] и в США – 0,70% [21].

Ранний аксиальный СпА и нр-аксСпА

С момента возникновения у пациентов ВБС до появления структурных изменений в аксиальном скелете проходит достаточно много времени, иногда до нескольких лет, что является одной из причин поздней диагностики. Другая причина поздней диагностики заключается в сложности выявления аксСпА у пациентов с болью в спине. Далеко не всем пациен-



Рис. 1. Классификационные критерии ASAS для аксСпА (2009). ВБС – воспалительная боль в спине; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

там вовремя устанавливается диагноз на уровне первичного звена оказания медицинской помощи. Например, в Германии процент больных с недиагностированным аксСпА среди пациентов с ВБС составлял от 20 до 80% [22, 23]. Таким образом, концепция СпА и классификационные критерии ASAS для аксСпА создают условия для более удобной и быстрой диагностики болезни. При этом термин «нерентгенологический аксиальный спондиллоартрит», который был впервые введен группой ASAS, предназначен для выявления пациентов с аксСпА, у которых еще не обнаруживаются достоверные признаки рСИ [22]. Данный подход позволяет диагностировать аксСпА на ранних стадиях. Однако понятие «ранняя стадия» аксСпА в настоящее время не имеет четкого определения. Если брать за основу воспалительные и структурные изменения в аксиальном скелете, то АС не может быть «ранним» ввиду присутствия обязательного критерия – рСИ, а нр-аксСпА уже по определению предполагает начальные проявления заболевания. В то же время продолжительность заболевания у пациентов как с нр-аксСпА, так и с АС может быть одинаковой. В связи с этим в исследованиях, в которых используется термин «ранний» аксСпА или «ранний» АС, подразумевается именно продолжительность болезни менее 5 лет [24, 25] или менее 2–3 лет [26–28] и, как правило, возраст больных на момент включения в исследование не превышает 45 лет.

В последние годы в Германии, Франции, Нидерландах и Швеции проводится активное изучение когорт пациентов с ранним аксСпА, в которых сравниваются клинические проявления нр-аксСпА с АС [24, 28–32] (см. таблицу). При этом не выявлено значимых различий в клинических проявлениях и активности заболевания (по Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) между данными группами. В отличие от АС, который несколько чаще поражает мужчин, при нр-аксСпА отмечается равное распределение по полу. В немецких когортах GESPIC, HERNE и швейцарской SCQM, в противоположность французскому и голландскому исследованиям, у пациентов с АС выявлялись высокий уровень СРБ и более низкий функциональный статус (по Bath Ankylosing spondylitis Functional Index, BASFI). В крупном швейцарском когортном исследовании, в котором анализировали больных с аксСпА, получавших терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α, доля пациентов с нр-аксСпА составляла только около 25% [33].

Л Е К Ц И Я

Сравнение исходных характеристик раннего АС и нр-аксСпА в разных когортных исследованиях [34]

Показатель	GESPIC (2009) [24]	Herne cohort (2012) [29, 30]	SPACE (2013) [31]	SCQM (2014) [32]	DESIR (2014) [28]
Исследуемые группы, n	АС (n=119) vs нр-аксСпА (n=226)	АС (n=56) vs нр-аксСпА (n=44)	АС (n=11) vs нр-аксСпА (n=19)	АС (n=838) vs нр-аксСпА (n=232)	АС (МРТ-позитивный, n=126) vs АС (МРТ-негативный, n=47) vs нр-аксСпА (n=89)
Мужской пол, %	65,5 vs 42,9 (p<0,01)	76,8 vs 31,8 (p<0,01)	72,7 vs 57,9	74,1 vs 48,7 (p<0,01)	63,5 vs 53,2 vs 56,2
Возраст на момент включения, годы	36,1 vs 36,1*	41,2 vs 39,1*	28,6 vs 32,9	24,2 vs 27,7** (p<0,01)	29,3 vs 31,1 vs 32,3
Продолжительность болезни, годы	3,0 vs 2,8*	12,8 vs 9,4*	1,3 vs 1,3	12,7 vs 5,5 (p<0,01)	1,6 vs 1,6 vs 1,5
HLAB27, %	73,1 vs 74,7*	89,1 vs 86,4*	54,5 vs 61,1	82,5 vs 78,5*	80,2 vs 61,7 vs 70,5
BASDAI, М	4,0 vs 3,9*	4,2 vs 3,6*	3,7 vs 4,0	4,8 vs 5,0 (p=0,05)	4,0 vs 4,1 vs 4,3
Боль (0–10), М	4,8 vs 4,8*	4,7 vs 4,0*	НО	6,0 vs 6,0 (p=0,05)	НО
Глобальная оценка самочувствия (0–10), М	5,0 vs 4,9*	4,7 vs 4,0*	НО	6,0 vs 6,0*	НО
ASDAS-СРБ, М	НО	2,9 vs 2,2 (p<0,01)	2,4 vs 2,5	3,2 vs 3,0 (p=0,03)	2,6 vs 2,6 vs 2,6
СРБ, мг/л	14,4 vs 10,9 (p<0,01)	11,6 vs 5,7 (p<0,01)	6,9 vs 7,6	8,0 vs 5,0 (p<0,01)	10,9 vs 15,9 vs 10,5
Высокий уровень СРБ, %	49,6 vs 29,8 (p<0,01)	69,1 vs 29,5 (p<0,01)	36,4 vs 26,3	51,3 vs 31,8 (p<0,01)	НО
BASFI (0–10), М	3,1 vs 2,5 (p=0,03)	3,2 vs 2,4 (p=0,05)	3,3 vs 2,4	3,3 vs 2,7*	2,7 vs 3,2 vs 2,9
BASMI (0–10), М	1,9 vs 1,1 (p<0,01)	НО	1,9 vs 1,6	2,0 vs 1,0 (p<0,01)	2,5 vs 2,5 vs 2,2
mSASSS, М	4,9 vs 1,4 (p<0,01)	3,0 vs 1,1 (p<0,01)	НО	НО	НО

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения – М (или медианы в исследовании SCQM) либо в процентном соотношении пациентов. Если не указана статистическая значимость, то такой информации не содержится в соответствующей публикации. ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASMI – Bath AS metrology index; mSASSS – modified Stoke AS spinal score; НО – не освещалось; GESPIC – German Spondyloarthritis Inception Cohort; SPACE – Spondyloarthritis Caught Early cohort; SCQM – Swiss Clinical Quality Management Cohort; DESIR – Devenir des Spondyloarthrites Indifferenciees Recentes cohort. * – различия статистически незначимы; ** – возраст начала симптомов.

Если рассматривать различия нр-аксСпА и АС, то можно выделить три основные дифференцирующие категории: степень функциональной недостаточности; высокие уровни лабораторных маркеров воспалительной активности и соотношение мужчин и женщин в этих подгруппах. В когорте GESPIC значения BASFI и BASMI различались в группах нр-аксСпА и АС, однако продолжительность симптомов заболевания была почти одинаковой [34]. Можно предположить, что данные различия связаны с отсутствием достоверных структурных изменений в позвоночнике у пациентов с нр-аксСпА. Однако было доказано, что на функциональный статус, помимо образования новой костной ткани, влияет и активный воспалительный процесс [35], который, согласно уровню СРБ, также различался почти во всех приведенных исследованиях. Различия между мужчинами и женщинами могут быть частично объяснены тем, что болезнь у пациентов мужского пола прогрессирует быстрее [36], но данный вопрос по-прежнему остается открытым.

Когорта раннего спондилоартрита (КоРСАР) – первая и единственная когорта в России, в которой проводится изучение клинических проявлений и эволюции аксСпА [37, 38]. При сравнении КоРСАР с другими когортами раннего СпА наиболее схожей оказалась немецкая GESPIC [24].

В когортных исследованиях Herne [29, 30] и SCQM [32] не учитывали продолжительность аксиальной симптоматики, хотя также включали больных с аксСпА (ASAS, 2009). Во французском исследовании DESIRE [28] и нидерландском SPACE [31] при отборе пациентов ориентировались на наличие ВБС длительностью менее 3 лет. По основным клиническим проявлениям и инструментальным данным больные ранним аксСпА российской когорты КоРСАР не отличались от пациентов западных когорт.

Исходя из сопоставимости клинической картины АС и нр-аксСпА, возникает довольно значимая проблема концепции СпА. С одной стороны, сегодня эти два клинических варианта рассматриваются как разные заболевания. Основным доводом в пользу того, что нр-аксСпА и АС являются разными нозологическими формами, считается то, что не все больные с течением времени переходят в группу АС. Однако при этом не учитывается ряд факторов, среди которых основной – мультифакторная природа данного заболевания [39]. И, соответственно, характерной чертой АС должен быть клинический полиморфизм, который, в свою очередь, подразумевает не только многочисленность и разнохарактерность клинических проявлений болезни, но и различные степень тяжести и скорость

Л Е К Ц И Я

развития структурных и органных поражений, особенно на фоне проводимой терапии.

С другой стороны, в последнее время появляется все больше данных, позволяющих предположить, что фактически они являются разными стадиями одного заболевания, так как у 50–70% пациентов с нр-аксСпА к 5-му году заболевания развивается рСИ [40], т. е. достоверный АС. Кроме того, согласно результатам исследования AVILITY-1 [41], у пациентов с нр-аксСпА без объективных признаков активного воспаления по данным МРТ или уровню СРБ спустя 12 нед наблюдения развивалась активная картина обострения заболевания, которая наиболее характерна для АС.

Интересно, что у пациентов с аксСпА с продолжительностью заболевания менее 3 лет по данным рентгенографии костей таза можно было диагностировать рСИ в 30–50% случаев [42]. Этот процент зависит преимущественно от продолжительности заболевания в момент установления диагноза аксСпА и, как сообщается, варьируется в европейских странах от 22 до 77% [22]. Тем не менее выявление СИ с помощью рентгенографии – не единственный визуализационный метод ранней диагностики аксСпА, поскольку формирование структурных изменений в КПС обычно занимает от нескольких месяцев до нескольких лет [43]. Кроме того, интерпретация рентгенограмм костей таза с начальными структурными изменениями КПС часто сложна и неоднозначно трактуется разными специалистами [44], о чем сообщалось в совместных работах ревматологов и рентгенологов, в том числе в когортном исследовании раннего аксСпА – DESIR [45, 46].

Роль МРТ в диагностике и прогнозе аксСпА

Исследования КПС и позвоночника у пациентов со СпА с помощью МРТ внесли большой вклад в понимание эволюции заболевания, в его раннюю диагностику и были использованы в качестве объективного критерия оценки эффективности при проведении клинических испытаний лекарственных препаратов. С внедрением этого метода появилась возможность диагностировать изменения костной ткани, которые ранее не выявлялись рентгенологическим методом: воспаление (остеит) и дегенерацию (жировая дистрофия) [47]. В последние годы были проведены исследования, посвященные изучению роли МРТ в ранней диагностике СпА, которые показали, что ранние признаки воспаления можно выявить за 3–7 лет до обнаружения достоверных рентгенологических изменений в КПС. Таким образом, была доказана возможность ранней диагностики СИ [48].

В 2009 г. группа специалистов ASAS/OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), состоящая из ревматологов и рентгенологов, впервые дала определение МРТ-признаков активного воспаления костной ткани и поствоспалительных элементов, которые характерны для СпА [49]. Для выявления активных воспалительных изменений (отек костного мозга/остеит) рекомендуется использовать T2-взвешенный режим с обязательным подавлением жира (STIR); для оценки поствоспалительных изменений, таких как эрозия, склероз, анкилозы и жировая перестройка костной ткани, требуется T1-взвешенный режим. Остеит представляет собой гиперинтенсивный сигнал на снимках в режиме STIR: чем сильнее сигнал, тем с большей вероятностью он отражает активное воспаление. Периартикулярная жировая инфильтрация является результатом эс-

терификации жирных кислот в очагах воспаления, определяемых сигналом повышенной интенсивности в T1-взвешенном режиме и может указывать на очаги предшествующего воспаления [49].

Однако еще окончательно неясна взаимосвязь между воспалением костной ткани и прогрессированием ее структурных повреждений при аксСпА.

В настоящее время больше сторонников имеет теория, согласно которой предполагается четкая последовательность патологических процессов в КПС, определяющих эволюцию аксСпА. Исходно воспаление, выявляемое с помощью МРТ, возникает в костной ткани КПС и/или позвоночника – активный СИ/спондилит. В дальнейшем появляются эрозии костной ткани. После стихания активного воспаления на месте костного повреждения формируется остеоэрозия, а затем новая костная ткань, характеризующаяся гиперпролиферацией, что постепенно приводит к анкилозирования КПС и/или росту синдесмофитов/энтезофитов [50–52].

Результаты гистологических исследований, проведенных на экспериментальной модели мышей (протеогликан-индуцированный спондилит), также показали определенную последовательность патофизиологических процессов в позвоночнике: активное воспаление костной ткани должно сначала уменьшиться или разрешиться, а затем возникает остеоэрозия [53]. Одно из первых исследований, подтверждающих данные результаты, было опубликовано еще в конце XX в. Oostveen и соавт. [54]. Было установлено, что через 3 года у B27-позитивных пациентов с ВБС, но без признаков достоверного рСИ активный СИ по данным МРТ является предиктором рентгенологического прогрессирования структурных изменений в КПС. А спустя 9 лет появились данные более длительного, 8-летнего исследования, которые также подтвердили, что активное воспаление в КПС, выявляемое при МРТ, и позитивность по антигену B27 являются важными факторами, определяющими прогрессирование заболевания [55]. В то же время, согласно наблюдению за Маахстритской когортой пациентов с ВБС, установлено, что у больных, отрицательных по антигену B27 и не имевших воспалительных изменений в КПС (по данным МРТ) за 2 года, не зарегистрировано первых возникшего активного СИ (по данным МРТ) [56].

При этом в приведенных выше работах анализировались только признаки активного СИ, выявляемого с помощью МРТ. Согласно исследованию W.P. Maksymowych и соавт. [57], был определен еще один предиктор анкилоза КПС у пациентов с АС – жировая перестройка костной ткани КПС, или хронический СИ по данным МРТ, который также является фактором риска прогрессирования структурных изменений в виде синдесмофитов в других отделах позвоночника [58]. В дальнейшем в ряде работ было продемонстрировано, что синдесмофиты у больных АС образуются значительно чаще на углах тел позвонков с уже разрешившимся остеоитом – хроническим (по данным МРТ) воспалением [59–61].

Таким образом, можно предположить наличие ранней (нерентгенологической) и поздней стадий АС [53].

Рентгенологическое прогрессирование и эволюция аксСпА

На данный момент нет четкости в вопросе, касающемся предикторов рентгенологического прогрессирования аксСпА, особенно на ранней стадии болезни. По результатам

Л Е К Ц И Я

12-летнего наблюдения за нидерландской когортой пациентов с АС (OASIS) выявлено, что предиктором костной пролиферации аксиального скелета у пациентов с достоверным АС, согласно индексу mSASSS, является высокая активность заболевания, определяемая по ASDAS-СРБ [10]. Определение ASDAS-СРБ как индекса активности болезни предпочтительнее, чем BASDAI, так как он включает объективные признаки воспаления — СОЭ и СРБ [62, 63].

По данным ретроспективного исследования, в среднем через $3,8 \pm 1,7$ года не выявлено различий в рентгенологическом прогрессировании по индексу mSASSS между мужчинами и женщинами с АС [36]. Однако женский пол ассоциировался с более высоким числом синдесмофитов в шейном отделе позвоночника и более медленной скоростью синдесмофитообразования по сравнению с пациентами мужского пола [36].

В российском исследовании (когорта КоРСАр) 39% пациентов перешли из нр-аксСпА в АС за короткий период в 2 года [64], в то время как в немецкой когорте GESPIC таких пациентов было 12% [43]. Также исследователи когорты GESPIC выявили взаимосвязь между высокими значениями острофазовых показателей воспаления (СОЭ, СРБ), курением и рентгенологическим прогрессированием в позво-

ночнике [65]. Позже, в 2016 г., те же авторы опубликовали данные о положительной корреляции между индексом ASDAS-СРБ и образованием синдесмофитов [66].

Последнее исследование учитывало всех пациентов с аксСпА (как с АС, так и с нр-аксСпА). Но при этом процесс синдесмофитообразования у пациентов с достоверным АС закономерен, в отличие от пациентов с нр-аксСпА. Также в перечисленных исследованиях рентгенологическое прогрессирование изучали с помощью индекса mSASSS, оценивающего структурные изменения по данным рентгенографии шейного и поясничного отделов позвоночника [67]. Индекса для определения рентгенологического прогрессирования при раннем аксСпА, при котором еще нет синдесмофитов, пока не существует. Оценка прогрессирования СИ и выявление факторов, влияющих на данный процесс на начальных этапах болезни, имеют первостепенное значение для лучшего понимания механизма развития заболевания и его лечения.

Таким образом, эволюция аксСпА в настоящее время является приоритетной темой научных исследований, результаты которых будут способствовать разработке лекарственных препаратов, влияющих на торможение рентгенологического прогрессирования в позвоночнике.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Khan M. Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002 Jun 18; 136(12):896-907. doi:10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00011.
- Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Oct; 10(5):371-8.
- Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol.* 2001 Mar;28(3):554-9.
- Munoz-Fernandez S, De Miguel E, Cobo-Ibanez T, et al. Early spondyloarthritis: results from the pilot registry ESPIDER. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Jul-Aug;28(4):498-503. Epub 2010 Aug 30.
- Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2292-7.
- Erdesz S, Shubin SV, Shoch BP, et al. Spondyloarthropathies in circumpolar populations of Chukotka (Eskimos and Chukchi): epidemiology and clinical characteristics. *J Rheumatol.* 1994 Jun;21(6):1101-4.
- Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4. [Balabanova RM, Erdes ShF. The Incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):120-4. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
- Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Jul;22(4):375-80. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc.
- Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):657-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
- Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1455-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205178. Epub 2014 May 7.
- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8-18.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8.
- Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):365-7. [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):365-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245.
- Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003 Mar;23(2):61-6. doi: 10.1007/s00296-002-0237-4.
- Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2010; 48(2):43-8. [Dubinina TV, Erdes ShF. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):43-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415.
- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1990 Feb;57(2):85-9.
- Dougados M, Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991 Oct;34(10):1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
- Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.*

ЛЕКЦИЯ

- 2015 Apr;74(4):689-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204436. Epub 2013 Dec 18.
20. Bakland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):448-53. doi: 10.1002/acr.21804.
21. Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1299-306. doi: 10.1002/acr.21994.
22. Sieper J, van der Heijde D. Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803.
23. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr 10;8(5):262-8. doi: 10.1038/nrrheum.2012.39.
24. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar;60(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483.
25. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):590-6. doi: 10.1136/ard.2010.139667.
26. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):101-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203201. Epub 2013 May 21.
27. Tomero E, Mulero J, de Miguel E, et al. Performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society criteria for the classification of spondyloarthritis in early spondyloarthritis clinics participating in the ESPERANZA programme. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):353-60. doi: 10.1093/rheumatology/ket359. Epub 2013 Nov 5.
28. Molto A, Paternotte S, van der Heijde D, et al. 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. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):746-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204262. Epub 2014 Jan 3.
29. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondyloarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1207-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200508. Epub 2012 Apr 20.
30. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with AS? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688.
31. Van den Berg R, de Hooge M, van Gaalen F, et al. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1492-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket164. Epub 2013 May 6.
32. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec;65(12):3096-106. doi: 10.1002/art.38140.
33. Ciurea A, Scherer A, Weber U, et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor α inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):532-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205133. Epub 2015 Feb 9.
34. Van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb;11(2):110-8. doi: 10.1038/nrrheum.2014.181. Epub 2014 Nov 11.
35. Machado P, Landewe R, Braun J, et al. Both structural damage and inflammation of the spine contribute to impairment of spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1465-70. doi: 10.1136/ard.2009.124206. Epub 2010 May 24.
36. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, et al. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis: differences between genders and appearance of characteristic radiographic features. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Oct;13(5):383-7. doi: 10.1007/s11926-011-0192-8.
37. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АВ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив*. 2017;89(5):33-7. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AV, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: two stages of a disease? *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5):33-7. (In Russ.)].
38. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование спондилоартрита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):346-50. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Erdes ShF. Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):346-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-346-350.
39. Беневоленская ЛИ, Бржезовский ММ. Эпидемиология ревматических болезней. Москва: Медицина; 1988. 240 с. [Benevolenskaya LI, Brzhezovskii MM. *Epidemiologiya revmaticheskikh boleznei* [Epidemiology of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1988. 240 p.]
40. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1000-8. Doi: 10.1002/art.20990.
41. Baraliakos X, Sieper J, Chen S, et al. Non-radiographic axial spondyloarthritis patients without initial evidence of inflammation may develop objective inflammation over time. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1162-1166. doi: 10.1093/rheumatology/kex081.
42. Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1998-2001. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201945. Epub 2012 Aug 21.
43. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1369-74. doi: 10.1136/ard.2010.145995. Epub 2011 May 27.
44. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20.
45. van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Schulpen G, et al. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis*. 2003 Jun;62(6):519-25.
46. Van den Berg R, Lenczner G, Feydy A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2403-11. doi: 10.1002/art.38738.
47. Bollow M, Braun J, Hamm B, et al. Early sacroiliitis in patients with spondyloarthropathy: evaluation with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995;194(2):529-536. doi:10.1148/radiology.194.2.7824736.
48. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis*. 2004 May;63(5):535-43.
49. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KA, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of

Л Е К Ц И Я

- axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis.* 2009 Oct;68(10):1520-7. doi: 10.1136/ard.2009.110767. Epub 2009 May 18.
50. Appel H, Sipper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Oct;10(5):356-63.
51. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1257-63. doi: 10.1136/ard.2010.147033. Epub 2011 May 8.
52. Pedersen SJ, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy but not standard therapy is associated with resolution of erosion in the sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014 Apr 22;16(2):R100. doi: 10.1186/ar4548.
53. Tseng H, Pitt M, Glant T, et al. Inflammation-driven bone formation in a mouse model of ankylosing spondylitis: sequential not parallel processes. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jan 29;18:35. doi: 10.1186/s13075-015-0805-0.
54. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999 Sep;26(9):1953-8.
55. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov;58(11):3413-8. doi: 10.1002/art.24024.
56. Van Onna M, Jurik AG, van der Heijde D, et al. HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1981-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200025. Epub 2011 Aug 22.
57. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):2958-67. doi: 10.1002/art.38792.
58. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondyloarthritis. *RMD Open.* 2017 Mar 30;3(1):e000399. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000399. eCollection 2017.
59. Maksymowych W, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: Evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan;60(1):93-102. doi: 10.1002/art.24132.
60. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al. 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. *Ann Rheum Dis.* 2014 Oct;73(10):1819-25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203425. Epub 2013 Jul 14.
61. Machado PM, Baraliakos X, van der Heijde D, et al. Extended report: MRI vertebral corner inflammation followed by fat deposition is the strongest contributor to the development of new bone at the same vertebral corner: a multilevel longitudinal analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1486-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208011. Epub 2015 Oct 13.
62. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870. Epub 2008 Jul 14.
63. Machado P, Landewe R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594. Epub 2010 Nov 10.
64. Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакроилиита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):461-5. [Erdes ShF, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: the possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):461-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-461-465
65. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64(5):1388-98. doi: 10.1002/art.33465.
66. Poddubnyy D, Protodopov M, Haibel H, et al. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec;75(12):2114-2118. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209209. Epub 2016 Apr 28.
67. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):127-9. Epub 2004 Mar 29.

Поступила 26.10.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.