

Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты CoRSaR

Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Румянцева О.А., Дёмина А.Б., Губарь Е.Е., Румянцева Д.Г.

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

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

Контакты: Шандор Федорович Эрдес;
123456_57@mail.ru

Contact: Shandor Erdes;
123456_57@mail.ru

Поступила 20.02.16

До последнего времени нет ясности в вопросе нозологической самостоятельности нерентгенологического аксиального спондилоартрита (nr-аксСпА). В решении этого вопроса могут помочь когортные исследования. В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. начато формирование когорты CoRSaR для изучения эволюции и терапевтической тактики при аксСпА. Настоящее сообщение посвящено предварительным результатам 12-месячного наблюдения за пациентами когорты CoRSaR.

Материал и методы. Набор когорты осуществляется методом последовательного включения всех пришедших на консультативный прием пациентов с аксСпА с длительностью симптоматики <5 лет. Пациентов обследовали в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) при включении и через 12 мес. Включено 94 пациента с аксСпА, из которых в предварительный анализ по изучению эволюции аксСпА вошли 54 больных, наблюдавшихся ≥12 мес (средний возраст на момент включения в исследование составил 27,1±5,5 года, средняя продолжительность заболевания – 22,4±15,1 мес); 49 (90,7%) больных были позитивны по HLA-B27. Из 54 больных у 31 был анкилозирующий спондилит (АС), а у 23 – nr-аксСпА.

Результаты и обсуждение. Пациенты с АС и nr-аксСпА практически не различались между собой по основным клиническим параметрам (наличию артрита, энтезитов, индексам BASDAI, ASDAS-СРБ и BASFI). К концу 12-го месяца наблюдения практически все показатели воспалительной активности, кроме СОЭ, уменьшились в обеих группах почти в 2 раза. У 9 (39%) пациентов с nr-аксСпА за 12 мес развился рентгенологически выявляемый сакроилиит и был подтвержден диагноз – АС.

Выводы. За 12 мес наблюдения у 39% пациентов с nr-аксСпА развился рентгенологически выявляемый сакроилиит. Nr-аксСпА следует рассматривать как начальную стадию АС.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; сакроилиит; когорта CoRSaR.
Для ссылки: Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Румянцева ОА и др. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты CoRSaR. Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):55-59.

THE EVOLUTION OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS DURING 12-MONTH FOLLOW-UP STUDY OF A CoRSaR COHORT Erdes Sh.F., Dubinina T.V., Rumyantseva O.A., Dyomina A.B., Gubar E.E., Rumyantseva D.G.

Until recently there is no clarity in the nosological independence of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). Cohort studies can assist in solving this problem. In 2013, the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology started to form a Cost and Resource utilization Study in Antiretroviral treated patients (CoRSaR) cohort to investigate the evolution of nr-axSpA and treatment policy for this condition. This communication deals with the preliminary results of a 12-month follow-up study of the CoRSaR cohort.

Subjects and methods. The cohort was recruited from all consecutive patients with a < 5-year history of nr-axSpA who sought for medical advice and treatment. The patients were examined in accordance with the Ankylosing Spondylitis Assessments (ASAS) International Working Group guidelines at inclusion and after 12 months. A total of 94 patients with axSpA were enrolled; 54 patients out of them were included into a preliminary analysis of the evolution of axSpA; their mean age at inclusion was 27.1±5.5 years and the mean disease duration was 22.4±15.1 months; 49 (90.7%) patients were HLA-B27 positive. 31 of the 54 patients had ankylosing spondylitis (AS) and 23 had nr-axSpA.

Results and discussion. The patients with AS and those with nr-axSpA showed virtually no difference in main clinical parameters, such as the presence of arthritis, enthesitis, BASDAI, ASDAS-CRP, and BASFI. By the end of the 12-month follow-up, both groups virtually displayed almost a double reduction in all inflammatory markers but erythrocyte sedimentation rate. Nine (39%) patients with nr-axSpA developed radiographic sacroiliitis over 12 months and the diagnosis of AS was confirmed.

Conclusion. 39% patients with nr-axSpA developed radiographic sacroiliitis at the 12-month follow-up. Nr-axSpA should be regarded as an early stage of AS.

Key words: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; sacroiliitis; CoRSaR cohort.

For reference: Erdes ShF, Dubinina TV, Rumyantseva OA, et al. The evolution of axial spondyloarthritis during 12-month follow-up study of a CoRSaR cohort. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(Suppl. 1):55-59.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-55-59>

Хорошо известная современная концепция разделяет группу заболеваний, объединенных под названием спондилоартритов (СпА), на две клинические группы [1], которые различаются по преимущественному поражению либо аксиального скелета, либо периферических суставов. В свою очередь аксиальный СпА (аксСпА), который характе-

ризуется преимущественным поражением позвоночника, разделяется на нерентгенологический аксСпА (nr-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС). Принципиальным различием между ними является отсутствие или наличие рентгенологически выявляемого определенного сакроилиита (СИ) [2]. И здесь возникает первая, но довольно зна-

чимая проблема этой концепции. С одной стороны, на сегодняшний день эти два клинических варианта рассматриваются как разные заболевания. С другой — в последнее время накапливается все больше данных, позволяющих предположить, что фактически они являются разными стадиями одного заболевания. При этом авторы указанной концепции, вносящей определенную путаницу в практику оказания медицинской помощи данной категории пациентов, проводят исследования, которые опосредованно доказывают нозологическое единство АС и нр-аксСпА [3–6].

Основным доводом в пользу того, что нр-аксСпА и АС являются разными нозологическими формами, считается факт, что не все больные с течением времени (порой даже довольно длительного времени) переходят в группу АС. Однако при этом почему-то не учитывается ряд факторов, среди которых основной — мультифакторная природа данного заболевания, что хорошо известно уже давно [7, 8]. И, соответственно, его характерной чертой должен быть клинический полиморфизм, который в свою очередь подразумевает не только многочисленность и разнохарактерность клинических проявлений болезни, но и различную степень тяжести и скорости развития структурных и органических поражений. Соответственно, клиническая картина АС должна быть представлена широким спектром проявлений — от малосимптомных, практически не беспокоящих пациента до тяжелых, буквально за несколько лет приводящих к инвалидизации. При этом необходимо учитывать, что и современная таргетная терапия АС может вносить определенные коррективы, оказывая влияние как на скорость прогрессирования заболевания, так и на сочетания и тяжесть повреждений органов и тканей. И этот факт к настоящему времени уже хорошо известен. Так, на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и длительного применения ингибиторов фактора некроза опухоли α замедляется прогрессирование болезни. Кроме того, последние заметно сокращают и число рецидивов, и тяжесть увеита. Соответственно можно предположить, что, если пациентов начать своевременно, на ранних стадиях правильно лечить, можно ожидать, что заболевание у них будет медленнее прогрессировать, меньше будет органических повреждений.

Для изучения этого вопроса в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. было утверждено и начато научное исследование, основной целью которого являлось изучение эволюции аксСпА и влияния на нее разных терапевтических тактик. Для решения этих вопросов была создана когорта КоРСаР (КОгорта Раннего СпондилоАРтрита), формирование которой продолжается и сейчас.

Настоящее сообщение посвящено предварительным результатам 12-месячного наблюдения за пациентами когорты КоРСаР.

Материал и методы

Набор когорты осуществляется методом последовательного включения всех пришедших на консультативный прием в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой пациентов, удовлетворяющих критериям включения и исключения. Больных обследовали в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) с ис-

пользованием клинических, лабораторных и рентгенологических методов, а также ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Критерии включения:

1. Проживание в Москве и Московской области.
2. Возраст на момент включения от 18 до 45 лет.
3. Наличие воспалительных болей в позвоночнике длительностью от 3 мес до 5 лет.
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Беременность.
2. Наличие противопоказаний к проведению МРТ (пейсмекар, эндопротез тазобедренного сустава, металлоконструкции на позвоночнике и др.).
3. Какое-либо клинически значимое состояние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на данные, полученные в ходе исследования, или на полноценное участие пациента в нем (алкоголизм, наркомания, психические заболевания, тяжелая органическая патология и т. д.).

Оценку клинической активности и функционального статуса пациентов выполняли согласно общепринятым рекомендациям с использованием индексов, рекомендованных ASAS. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI, ASDAS-СРБ и ASDAS-СОЭ. Функциональный статус оценивали по индексам BASFI и BASMI. Для оценки боли в спине, утренней скованности, общей оценки активности болезни пациентом, BASDAI и BASFI использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ; 0–10 баллов). При подсчете болезненных энтезисов использовался индекс MASES. Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня С-реактивного белка (СРБ), у всех пациентов определяли наличие HLA-B27-антигена, а также проводили обзорную рентгенографию костей таза и поясничного отдела (ПО) позвоночника с захватом двух последних грудных позвонков (в боковой проекции). Всем пациентам было выполнено УЗИ тазобедренных суставов (ТБС) и пяточных областей. УЗИ проводилось на аппарате Sono Diagnost 360 (Philips) с использованием линейного (7,5 МГц) и конвексного (5,0 МГц) датчиков. Наличие синовита ТБС устанавливалось в том случае, когда расстояние между сигналами от капсулы сустава и шейки бедренной кости (ШБК) составляло >7 мм. Всем пациентам проводили МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) и ПО позвоночника. Пациентам с клиническими признаками поражения ТБС (учитывали наличие боли в покое, при активных и пассивных движениях, ограничение движений) проводили также МРТ ТБС (на низкопольном аппарате Signa Ovation 0,35 T, матрица 288×192). ПО позвоночника исследовали в сагиттальных проекциях, КПС — в полукоронарных, ТБС — в аксиальной и коронарной проекциях. Активные воспалительные измерения (ВИ) определялись в режиме подавления жира (STIR) с толщиной срезов 4 мм. Выявление явного субхондрального отека костного мозга (остеита), визуализируемого как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR, расценивалось в качестве МРТ-признака спондилита, и/или СИ, и/или коксита. Нали-

чие ВИ в КПС, позвоночнике и в ТБС регистрировалось, если признаки остейта определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более двух гиперинтенсивных очагов активного воспаления на одном срезе. При оценке МРТ-признаков коксита, помимо остейта, учитывался также выпот в полость сустава. Всем пациентам проводилась денситометрия ПО позвоночника (L_{II-IV}) и ШБК с использованием двухэнергетического рентгеновского остеоденситометра Discovery A (Hologic, США). Учитывая молодой возраст пациентов, расчет минеральной плотности кости (МПК) производился по Z-критерию. Признаком снижения МПК считались значения Z-критерия $\leq -2,0$ стандартного отклонения (SD) хотя бы в одном из исследуемых отделов. Через 12 мес всем пациентам повторно проводили описанное выше обследование.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

В настоящее время в когорту КоРСаР включено 94 больных аксСпА, из которых в предварительный анализ по изучению эволюции аксСпА вошли 54 больных, наблюдавшихся ≥ 12 мес.

Средний возраст этих 54 пациентов на момент включения в исследование составил $27,1 \pm 5,5$ года, средняя продолжительность заболевания – $22,4 \pm 15,1$ мес; 49 (90,7%) больных были позитивны по HLA-B27.

Статистическую обработку проводили обычными методами описательной статистики.

Результаты

Для анализа эволюции аксСпА пациенты, которые были обследованы в динамике через 12 мес, разделены на две группы. В первую вошли 23 больных с нр-аксСпА, а во вторую – 31 пациент с АС. Частота носительства HLA-B27 в первой группе составила 84%, а во второй – 90,9% ($p > 0,05$).

По основным клиническим параметрам (ЧПС и число энтезитов, индексы BASDAI, ASDAS-СРБ и BASFI) пациенты обеих групп между собой практически не различались (см. таблицу). Обращает на себя внимание небольшое преобладание среди больных АС лиц мужского пола (55%), а в группе нр-аксСпА – женского (70%). Однако эти различия статистически не до-

стоверны. Исходно пациенты обеих групп в среднем относительно низко оценивали активность болезни по индексу BASDAI (< 4), хотя по ASDAS-СРБ она характеризовалась как умеренная или высокая. К концу 12 мес наблюдения практически все показатели воспалительной активности, кроме СОЭ, уменьшились почти в 2 раза в обеих группах.

Следует особо отметить, что у 9 (39%) из 23 пациентов с нр-аксСпА за 12 мес появился рентгенологически выявляемый СИ и был подтвержден диагноз АС.

Обсуждение

Описываемые в литературе различия между нр-аксСпА и АС, такие как более высокая активность [9–11], худшие функциональные возможности [12] и большая доля мужчин среди больных АС [9, 10], на основании предварительного анализа данных когорты КоРСаР подтвердить не удалось, хотя мы ожидали, что наши результаты подтвердят отмеченные выше различия между двумя клиническими вариантами аксСпА. И этому есть логичное объяснение. То, что функциональные возможности пациентов с нр-аксСпА могут быть лучше, чем у пациентов с АС, теоретически не вызывает сомнения, поскольку у последних структурные изменения более выражены. Также ожидаема была бы и более высокая воспалительная активность болезни у пациентов с АС (при практически сходной длительности заболевания), вследствие того что большая активность подразумевает и более быстрое прогрессирование болезни.

И, наконец, это различное соотношение числа мужчин и женщин при нр-аксСпА и АС. В определенной мере оно присутствует и в когорте КоРСаР (см. таблицу), однако, возможно из-за малочисленности выборки, не столь значимое. Определенное преобладание мужчин среди пациентов с АС могло бы отражать более быстрое прогрессирование болезни у них, о чем писали и ранее [13, 14], утверждая, что мужчины подвергаются большему механическому стрессу, чем женщины, что в свою очередь поддерживает воспаление в костно-мышечной системе. И еще один интересный аспект этого вопроса. Соотношение мужчин и женщин при АС может являться своеобразным маркером качества диагностики данного заболевания, так как еще полвека назад женщины составляли

Сравнительная характеристика пациентов с нр-аксСпА и АС во время первого визита и через 12 мес

Показатель	Первый визит (n=54)		Визит через 12 мес (n=54)	
	АС (n=31; 57,4%)	нр-аксСпА (n=23; 42,6%)	АС (n=40; 74,0%)	нр-аксСпА (n=14; 26,0%)
Возраст, годы, M \pm δ	26,6 \pm 5,2	27,8 \pm 6,0		
Длительность болезни, мес, M \pm δ	25,4 \pm 15,5	18,6 \pm 13,9		
Пол, n (%):				
мужчины	17 (54,8)	7 (30,4)	20 (50,0)	4 (28,5)
женщины	14 (45,2)	16 (69,6)	20 (50,0)	10 (71,5)
BASDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [1,6; 5,1]	3,5 [2,0; 4,9]	1,8 [0,80; 3,65]	2,75 [1,2; 3,6]
BASFI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,2 [0,3; 2,5]	1,4 [0,3; 2,5]	0,65 [0; 2,05]	0,35 [0,1; 1,3]
ASDAS-СРБ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,4; 3,1]	1,8 [1,3; 3,1]	1,35 [1,1; 2,05]	1,3 [1,0; 2,1]
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,3 [1,0; 20,0]	4,8 [0,6; 9,7]	2,3 [0,85; 10,1]	2,5 [0,8; 4,8]
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	13,0 [5,0; 24,0]	8,0 [5,0; 14,0]	7,5 [5,0; 21,0]	6,5 [5,0; 8,0]
MASES, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0; 3,0]	0 [0; 1,0]	0 [0; 0]
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,0 [0; 0]	0,0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]

Примечание. ЧПС – число припухших суставов.

только 10% больных [15], однако с развитием учения о СпА это соотношение все больше приближается к 2:1 и даже, при ранних формах болезни, диагностированных в последние годы, к 1:1. Как видим, действительно среди пациентов когорты КоРСаР соотношение мужчин и женщин составляет практически 1:1. По-видимому, в популяции пациентов с АС мужского пола не намного больше, чем женского, однако недостатки диагностики смещают этот показатель в сторону явного преобладания лиц мужского пола.

Другой немаловажный аспект полученных результатов – частота перехода нр-аксСпА в АС. В нашем исследовании у 39% больных с нр-аксСпА в течение 12 мес появились признаки, позволяющие подтвердить диагноз АС. Это довольно высокие показатели по сравнению с данными других авторов. Так, в одной из первых работ, посвященных данной проблеме, примерно у 30% пациентов с активным СИ по данным МРТ в течение 3 лет развился рентгенологически достоверный СИ [16]. В другом исследовании из 40 больных с длительностью аксиальной симптоматики 2 года, имеющих МРТ-признаки СИ в начале исследования, у 77% через 7,7 года был подтвержден диагноз АС [17]. Сходные данные приводят и исследователи из Китая [18], показавшие, что у 87% больных с МРТ-признаками СИ в течение 5–10 лет наблюдения развился рентгенологически идентифицируемый СИ. В то же время среди пациентов с нр-аксСпА без выявляемого при МРТ СИ этот показатель составил 30%. Таким образом, можно констатировать, что частота прогрессирования в рентгенологический СИ составляет примерно 20% за 2 года у пациентов, имевших по данным МРТ активное воспаление КПС [2]. Более высокая частота прогрессирования нр-аксСпА в АС в когорте КоРСаР может быть связана с несколькими причинами. В первую очередь следует упомянуть относительную малочисленность группы, на которой проведен анализ. Нельзя также исключить влияние и определенных генетических отличий нашей когорты от других. И, кроме того, в наборе пациентов в когорту КоРСаР участвовали только высококвалифицированные ревматологи, которые более профессионально подходили ко включению пациентов. В большинстве ранних проведенных работ набор в исследования осуществляли врачи общей практики.

Основной теоретический вопрос, который можно решать на основе подобного рода когортных исследований, – является ли все же нр-аксСпА определенной, начальной стадией АС, или это отдельная от АС нозология? Исходя из современной концепции СпА, которая делит аксСпА на две группы, ее разработчики считают, что это разные заболевания. А так ли это? В последнее время появляются публикации, которые говорят о том, что нр-аксСпА и АС – это одна нозологическая форма, причем первый является ранней стадией второго [11, 19]. Почему это не признают разработчики самой концепции? Не ясно. Как мы упомянули выше, в настоящее время уже есть немало теоретических и практических доказательств, позволяющих считать нр-аксСпА начальной стадией АС. К тому же сложно

себе представить, что заболевание, приводящее к таким структурным изменениям, как рентгенологически выявляемый СИ, при котором, помимо выраженного остеоэрозия, имеются заметные разрушения костной ткани (локальные расширения суставной щели – рентгенографическое отражение эрозирования КПС), сразу, в одночасье, проявилось клинически и рентгенологически. Естественно, этому процессу, который сопровождается деструкцией костной ткани, предшествует длительный период, когда постепенно нарастают патологические изменения. Но они проявляются клинически и сходны с теми, которые мы наблюдаем и при АС. Так зачем же разделять одно заболевание на два только на основании единственного признака – СИ? Не проще ли, в том числе и для практической медицины, признать, что нр-аксСпА – это начальная стадия АС, со всеми вытекающими отсюда последствиями. То, что не у всех пациентов с нр-аксСпА с течением времени, порой спустя десятилетия, развивается рентгенологически выявляемый СИ, не может служить доказательством его нозологической самостоятельности. К тому же это легко объяснить тремя фактами: 1) АС – мультифакторное заболевание, и, соответственно, у него должны быть «абортивные» формы, которые клинически не проявляются и очень медленно прогрессируют; 2) терапия пациентов с болью в спине, даже при неправильной постановке диагноза, подразумевает прием нестероидных противовоспалительных препаратов, которые, как мы знаем, в определенной мере влияют на прогрессирование болезни, а при постановке диагноза аксСпА больные активно лечатся, что, по-видимому, может затормозить развитие полной картины АС; 3) диагностика нр-аксСпА, особенно не ревматологами, может быть проведена некачественно, и, соответственно, тогда нечему прогрессировать.

Мы еще в 2013 г. [20] на страницах журнала «Научно-практическая ревматология» впервые предположили, что нр-аксСпА является начальной стадией АС. Последние данные подтверждают высказанное несколько лет назад предположение.

Заключение

За 12 мес наблюдения у 39% пациентов с нр-аксСпА развился рентгенологически выявляемый СИ, т. е. у них сформировалась картина, соответствующая модифицированным Нью-Йоркским критериям АС. Эти данные позволяют предложить, что нр-аксСпА является начальной стадией (фазой) АС.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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;68:777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
2. Sieper J, van der Heijde D. Nonradiographic axial spondyloarthritis. New definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):543-51. doi: 10.1002/art.37803
3. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebocontrolled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1981-91. doi: 10.1002/art.23606
4. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebocontrolled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201766
5. Song IH, Hermann KG, Haibel H, et al. Consistently good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial. *J Rheumatol.* 2014;41:2034-40. doi: 10.3899/jrheum.140056
6. Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase iii randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2015;67:668-77. doi: 10.1002/art.38973
7. 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.]
8. Беневоленская ЛИ, Мякоткин ВА, Ондрашик Б, Гёмер Б. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. Москва: Медицина; 1989. 224 с. [Benevolenskaya LI, Myakotkin VA, Ondrashik B, Gemer B. *Kliniko-geneticheskie aspekty revmaticheskikh boleznei* [Clinical and genetic aspects of rheumatic diseases]. Moscow: Meditsina; 1989. 224 p.]
9. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60:717-27. doi: 10.1002/art.24483
10. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1415-22. doi: 10.1002/acr.21688
11. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open.* 2015;1(Suppl 1):e000053. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000053
12. Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. Prevalence of axial spondylarthritis in the United States: estimates from across-sectional survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:905-10. doi: 10.1002/acr.21621
13. Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, et al. Occupational physical activities and long-term functional and radiographic outcomes in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:822-32. doi: 10.1002/art.23704
14. 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;13:383-7. doi: 10.1007/s11926-011-0192-8
15. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(4):239-47. doi: 10.1097/00002281-200007000-00002
16. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography: a prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999;26:1953-8.
17. 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;58:3413-8. doi: 10.1002/art.24024
18. Gong Y, Zheng N, Chen SB, et al. Ten years' experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1399-406. doi: 10.1002/art.33453
19. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, et al. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients – baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:378. doi: 10.1186/s13075-015-0897-6
20. Эрдес ШФ, Бочкова АГ, Дубинина ТВ и др. Проект рабочей классификации анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):604-8 [Erdes ShF, Bochkova AG, Dubinina TV, et al. Project of working classification of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):604-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-604-8.