

# Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом

Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

ФГБУ «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:** Дарья Гаврильевна Румянцева; rumyantseva01@gmail.com

**Contact:** Daria Rumyantseva; rumyantseva01@gmail.com

Поступила 05.12.17

**Цель исследования** – сравнить влияние постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и их приема в режиме «по требованию» на активность и рентгенологическое прогрессирование раннего аксиального спондилоартрита (аксСпА).

**Материал и методы.** В исследование включались пациенты из когорты КоРСАр, удовлетворяющие критериям аксСпА ASAS 2009 г. В настоящий анализ вошли 68 больных, наблюдавшихся не менее 24 мес. Средний возраст на момент включения в исследование составил  $28,5 \pm 5,8$  года, средняя продолжительность заболевания –  $24,1 \pm 15,4$  мес, 63 (92,6%) больных были позитивны по HLA-B27. Пациенты были разделены на две группы: в первой (n=35) больные получали НПВП постоянно в течение периода наблюдения в максимальных терапевтических дозах, во второй (n=33) – НПВП назначались «по требованию» в зависимости от наличия и выраженности боли в спине.

**Результаты и обсуждение.** В первой группе спустя 2 года наблюдения медиана стадии рентгенологической оценки сакроилиита (СИ) не изменилась и осталась равна 4 баллам, во второй группе данный показатель за наблюдаемый период достоверно увеличился с 3 до 4 баллов ( $p < 0,05$ ). Исходно группы пациентов не различались по уровню С-реактивного белка (СРБ), индексам ASDAS-СРБ и BASFI, однако индекс BASDAI был выше в первой группе ( $p < 0,05$ ). Число пациентов с активным СИ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и степень его выраженности достоверно не различались в обеих группах. Через 2 года все пациенты сохранили низкую активность заболевания согласно ASDAS-СРБ, BASDAI и уровню СРБ, также данные показатели достоверно не различались в обеих группах, индекс BASFI стал выше в первой группе. Число пациентов с активным СИ по данным МРТ снизилось, но различий между группами выявлено не было.

**Заключение.** У пациентов с ранним аксСпА постоянный прием НПВП позволяет в большей степени замедлить рентгенологическое прогрессирование, чем прием «по требованию».

**Ключевые слова:** спондилоартрит; аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; сакроилиит; рентгенологическое прогрессирование.

**Для ссылки:** Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):346-350.

## IMPACT OF THE FREQUENCY OF USING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON THE RADIOGRAPHIC PROGRESSION OF SACROILIITIS IN PATIENTS WITH EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Rumyantseva D.G., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

**Objective:** to compare the impact of continuous or on-demand use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the activity and radiographic progression of early axial spondyloarthritis (axSpA).

**Subjects and methods.** The investigation enrolled patients from the early spondyloarthritis cohort who met the 2009 Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria for axSpA. This analysis included 68 patients who had been followed up for at least 24 months. The mean age at the time of inclusion in the investigation was  $28.5 \pm 5.8$  years; the mean disease duration was  $24.1 \pm 15.4$  months; 63 (92.6%) patients were HLA-B27-positive. The patients were divided into two groups: 1) 35 patients used NSAIDs at maximum therapeutic doses continuously during the follow-up period; 2) 33 patients received these drugs on-demand, depending on the presence and severity of back pain.

**Results and discussion.** After 2-year follow-up, the median stage of radiographic sacroiliitis (SI) in Group 1 was unchanged and remained equal to 4; that in Group 2 in this period significantly increased from 3 to 4 scores ( $p < 0.05$ ). At baseline, the patient groups did not differ in C-reactive protein (CRP) levels, the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS-CRP), and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI); however, the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) was higher in Group 1 ( $p < 0.05$ ). The number of patients with active SI, as evidenced by magnetic resonance imaging (MRI), and the degree of its severity did not differ significantly between groups. After 2 years, all the patients retained low disease activity according to ASDAS-CRP, BASDAI, and CRP levels; and these measures did not differ significantly between groups either; the BASFI became higher in Group 1. MRI findings indicated that the number of patients with active SI decreased, but no differences were found between the groups.

**Conclusion.** In patients with early axSpA, the continuous intake of NSAIDs can slow radiographic progression to a greater extent than their on-demand use.

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

**For reference:** 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):346-350 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-346-350

За последние десятилетия группа заболеваний, объединенных под названием «спондилоартриты» (СпА), неоднократно претерпевала изменения состава входящих в нее нозологий вследствие уточнения их клинической картины и характера структурных изменений позвоночника.

В последнее время благодаря современным методам визуализации, в первую очередь магнитно-резонансной томографии (МРТ), появилась возможность диагностировать ранние, деструктурные изменения в скелете – воспаление костной ткани (остеит) и жировую дегенерацию. В 2009 г. на основании результатов инструментально выявленных изменений в позвоночнике и костях таза, а также уточнения клинических проявлений, ASAS (Международное сообщество по оценке спондилоартритов) сформулировало современную концепцию СпА, согласно которой выделяют аксиальный СпА (аксСпА) – хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением аксиального скелета [1] и периферический СпА, с преимущественным поражением суставов. В свою очередь, аксСпА включает анкилозирующий спондилит (АС), т. е. пациентов с уже развившимися рентгенологически выявляемыми структурными изменениями в осевом скелете – сакроилитом (СИ) и синдесмофитами, а также нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА), при котором имеются клиническая картина, характерная для СпА, и активный СИ по данным МРТ, но еще нет достоверных рентгенологических признаков СИ [2].

В настоящее время существует две точки зрения на эволюцию аксСпА. Согласно первой нр-аксСпА является начальной стадией АС, что подтверждается сходством их клинических проявлений и постепенным развитием костных повреждений, соответствующих достоверному рентгенологическому СИ (рСИ), в результате чего спустя некоторое время формируется типичная картина АС. У 50–70% пациентов с нр-аксСпА к 5-му году заболевания развивается рСИ [3], т. е. достоверный АС. Согласно второй точке зрения, нр-аксСпА – отдельная от АС нозологическая единица.

В настоящее время больше сторонников имеет теория, согласно которой предполагается определенная последовательность патологических процессов в крестцово-подвздошных суставах (КПС), определяющих эволюцию аксСпА. Изначально возникает воспаление в костной ткани КПС, выявляемое при МРТ (активный СИ/спондилит), которое, в свою очередь, приводит к эрозированию костной ткани. После стихания активного воспаления на месте костного повреждения формируется остеосклероз и в дальнейшем – новая костная ткань, характеризующаяся гиперпролиферацией с постепенным анкилозированием КПС и/или ростом синдесмофитов/энтезофитов [4].

Поскольку эволюция аксСпА слабо изучена, этому вопросу в последнее время уделяется все больше внимания. В нескольких исследованиях сравнивались клинические проявления АС и нр-аксСпА [5–9]. Было показано, что они сопоставимы между собой в отношении активности болезни, выраженности боли и влияния на качество жизни. В то же время среди больных АС больше мужчин, в отличие от нр-аксСпА, который с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин. Также у пациентов с АС выявляется больше рентгенологических изменений в позвоночнике, хуже функциональный статус, что частично объясняется наличием синдесмофитов

[10], и более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), чем при нр-аксСпА. Но, несмотря на приведенные различия, лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО $\alpha$ ) является эффективным для обеих групп [11]. Поэтому ранее мы уже высказывали предположение, что нр-аксСпА является ранней стадией АС [12].

Рентгенологическое прогрессирование у больных аксСпА изучено недостаточно, особенно на ранней стадии развития болезни. По результатам 12-летнего наблюдения за нидерландской когортой пациентов с АС (OASIS) выявлено, что предиктором более быстрой костной пролиферации в позвоночнике у пациентов с достоверным АС является высокая активность болезни по индексу ASDAS-СРБ [13]. Анализ данных двухгодичного наблюдения за немецкой когортой пациентов с ранним аксСпА (GESPIC) показал наличие прямой взаимосвязи между высокими значениями острофазовых показателей воспаления (СОЭ и уровень СРБ) и курением сигарет с прогрессированием поражения позвоночника [14]. Позже те же авторы опубликовали данные исследования, в котором была выявлена положительная корреляционная связь между индексом ASDAS-СРБ и образованием синдесмофитов [15]. Однако эти исследования учитывали всех пациентов с аксСпА, включая как АС, так и нр-аксСпА, а прогрессирование определялось по росту синдесмофитов, в то время как вопросы прогрессирования болезни на ранней стадии не изучались. Необходимо отметить, что процесс роста синдесмофитов у пациентов с достоверным АС закономерен и протекает быстрее, если уже есть хотя бы один синдесмофит, тогда как на ранних стадиях болезни они отсутствуют [16].

В недавнем Кокрейновском обзоре [17] анализировались 39 исследований, посвященных аксСпА, включая 35 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), два квази-РКИ и два наблюдательных исследования. В этих работах результаты назначения НПВП (неселективных и селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 – ЦОГ2) сравнивались с плацебо и в двух исследованиях изучалось влияние этих лекарственных средств на рентгенологическое прогрессирование болезни [18, 19]. Было показано, что после 6 нед лечения неселективные НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ2 были более эффективны, чем плацебо. Но вопрос о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование до сих пор остается открытым. В 2005 г. были опубликованы результаты исследования, показавшие более выраженное торможение рентгенологического прогрессирования в группе пациентов с АС, которые постоянно в течение двух лет принимали целекоксиб, по сравнению с теми, кто его принимал только при болях в спине [20]. Кроме того, одно когортное исследование показало ингибирующее действие непрерывного применения НПВП на пролиферацию костной ткани в позвоночнике у пациентов с ранним аксСпА и повышенным уровнем СРБ [18]. Однако возможность уменьшения костной пролиферации в позвоночнике у пациентов с аксСпА при назначении НПВП до сих пор остается предметом дискуссии.

**Цель исследования** – сравнить влияние постоянного приема НПВП и применения этих препаратов «по требованию» на активность и рентгенологическое прогрессирование раннего аксСпА.

### Материал и методы

В исследование включались пациенты, удовлетворяющие критериям аксСпА ASAS 2009 г. [1] из московской Когорты Раннего СпондилоАртритита (КоРСАр). Набор когорты осуществлялся методом последовательного включения всех пришедших на консультативный прием в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой пациентов, удовлетворяющих критериям включения и невключения. Все пациенты обследовались по специально разработанному протоколу, включающему клинические, лабораторные, МРТ- и рентгенологические методы оценки состояния больных с использованием комплекса показателей, характеризующих отдельные проявления заболевания в динамике на фоне лечения (в соответствии с рекомендациями ASAS).

В исследование включались жители Москвы и Московской области в возрасте от 18 до 45 лет с наличием воспалительных болей в позвоночнике, удовлетворяющие критериям ASAS [1], с длительностью заболевания  $\geq 3$  мес и  $\leq 5$  лет. В когорту не включались беременные, пациенты, имеющие противопоказания к проведению МРТ (пейсмейкер, эндопротез тазобедренного сустава, металлоконструкции на позвоночнике и др.) и/или 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 органный патология и т. д.).

Методы, используемые в научно-исследовательской работе: оценка клинической активности аксСпА и функционального статуса пациентов выполнялась согласно общепринятым рекомендациям с применением индексов ASAS. Для определения активности заболевания использовали индексы BASDAI [21], ASDAS-СРБ [21]. Функциональный статус оценивали по индексу BASFI [21]. При подсчете болезненных энтезисов использовали индекс MASES [21]. Помимо клинического обследования и стандартных лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование уровня СРБ) у всех пациентов определяли наличие HLA-B27, а также проводили рентгенографию костей таза и МРТ КПС. Активные воспалительные изменения (ВИ) определялись в режиме подавления жира (STIR) с толщиной срезов 4 мм. Выявление явного субхондрального отека костного мозга (остеита), визуализируемого как гиперинтенсивный сигнал в режиме STIR, расценивалось в качестве МРТ-признака СИ. Наличие ВИ в КПС и позвоночнике констатировалось, если признаки остеита определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более чем два гиперинтенсивных очага активного воспаления на одном срезе. Для подсчета выраженности активного СИ использовался британский счет LEEDS [22]. Пациенты комплексно оценивались в начале исследования и через 2 года. Для оценки прогрессирования болезни определялась сумма рентгенологических стадий СИ в левом и правом КПС.

Диагноз АС устанавливался согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [23]. Для диагностики нр-аксСпА использовались критерии ASAS 2009 г. для спондилоартритов с преимущественной аксиальной симптоматикой [1].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ

Statistica 10.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения. Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

В настоящий анализ вошли 68 больных, наблюдавшихся не менее 24 мес. Средний возраст составил  $28,5 \pm 5,8$  года, средняя продолжительность заболевания —  $24,1 \pm 15,4$  мес; 63 (92,6%) больных были позитивны по HLA-B27.

Пациенты были разделены на две группы: в первой ( $n=35$ ) проводилось постоянное лечение НПВП в течение периода наблюдения в максимальных терапевтических дозах, во второй ( $n=33$ ) — НПВП назначались «по требованию» в зависимости от наличия и выраженности боли в спине. Максимальная терапевтическая доза рассчитывалась согласно индексу НПВП [24]. Поскольку эффективность различных НПВП при аксСпА существенно не различается [25], в данном исследовании не отдавалось предпочтений каким-либо препаратам. Мониторинг безопасности длительного применения НПВП при аксСпА проводился согласно рекомендациям российской Экспертной группы по изучению СпА [26].

При сохранявшейся высокой клинико-лабораторной активности заболевания после последовательного приема двух НПВП в течение 1 мес пациентам инициировалась терапия иФНО $\alpha$  согласно рекомендациям [27]. Исходно иФНО $\alpha$  получали три пациента (4,4%), спустя 2 года наблюдения их число увеличилось до 14 (20,5%).

### Результаты

Исходно АС был выявлен у 24 из 35 (68,5%) больных первой и у 16 из 33 (48,4%) пациентов второй группы ( $p>0,05$ ), нр-аксСпА — соответственно у 11 (31,5%) и 17 (51,6%;  $p>0,05$ ; табл. 1). При включении группы пациентов, принимавших НПВП постоянно и «по требованию», не различались по ASDAS-СРБ, однако индекс BASDAI был выше в первой группе ( $p<0,05$ ). По уровню СРБ и индексу BASFI группы также не различались. Число пациентов с активным СИ по данным МРТ и степень его выраженности достоверно не различались в обеих группах (см. табл. 1).

Через 2 года после начала наблюдения число больных АС в первой группе составило 29 (82,8%), во второй — 22 (66,6%;  $p>0,05$ ; табл. 2). Таким образом, в первой группе 5 (14,2%), а во второй — 6 (18,1%) пациентов из группы нр-аксСпА перешли в группу АС, т. е. у них развился достоверный СИ, подтвержденный при рентгенографии. Через 2 года все пациенты сохранили низкую активность заболевания согласно ASDAS-СРБ и BASDAI, уровню СРБ; также данные показатели достоверно не различались в обеих группах, тогда как индекс BASFI в первой группе стал выше чем во второй. Число пациентов с МРТ-признаками активного СИ в обеих группах снизилось, различий по этому показателю между группами не выявлено. Индекс НПВП был достоверно ниже во второй группе (см. табл. 2).

В группе постоянного приема НПВП после 2 лет наблюдения медиана стадии рСИ не изменилась и осталась равна 4,0 балла, в группе приема НПВП «по требованию» данный показатель достоверно увеличился с 3,0 до 4,0 балла ( $p<0,05$ ) соответственно (табл. 3).

**Обсуждение**

НПВП являются препаратами первой линии как при АС [25, 27], так и при нр-аксСпА. Согласно рекомендациям ASAS [27, 28] и отечественных экспертов по изучению СпА [26], для больных АС постоянное применение следует считать предпочтительным, поскольку оно может обеспечить не только снижение активности заболевания [29], но и замедление прогрессирования структурных изменений за счет подавления патологической пролиферации костной ткани в аксиальном скелете. Однако до сих пор не ясно, какой режим приема НПВП предпочтителен у пациентов с ранним аксСпА.

Данные о влиянии НПВП на рентгенологическое прогрессирование весьма противоречивы, так как предыдущие исследования, проведенные на немецкой когорте пациентов с ранним аксСпА [18], опирались на наличие синдесмофитов, согласно индексу mSASSS у пациентов как с нр-аксСпА, так и с достоверным АС. Известно, что процесс остеопролиферации у больных аксСпА начинается с КПС.

В настоящем исследовании при сравнении постоянного приема НПВП с режимом «по требованию» мы выявили достоверно большее рентгенологическое прогрессирование СИ во втором случае.

Уменьшение костной пролиферации может быть связано с ингибированием синтеза простагландинов, опосредуемого ЦОГ2, что подтверждалось на экспериментальных моделях у мышей. Перелом большеберцовой кости у мышей при подавлении активности ЦОГ2 заживал дольше, чем при подавлении ЦОГ1 или при сохранении активности обоих изоферментов ЦОГ [30, 31].

Однако, несмотря на большее рентгенологическое прогрессирование в группе приема НПВП «по требованию», индекс BASFI спустя 1 и 2 года был хуже в группе постоянного приема, что может быть обусловлено изначально большим числом пациентов с достоверным АС в данной группе. Активность заболевания согласно основным индексам, включая уровень СРБ, осталась низкой спустя 2 года наблюдения, возможно, вследствие быстрого достижения низкой активности болезни/ремиссии на ранних сроках болезни.

**ЛИТЕРАТУРА**

- 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(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233
- Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4

- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis. Do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000-8. doi: 10.1002/art.20990
- Appel H, Sipper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(5):356-63. doi: 10.1007/s11926-008-0058-x

**Таблица 1** Исходная характеристика больных

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=33)	p
АС, n (%)	24 (68,5)	16 (48,4)	0,946
нр-аксСпА, n (%)	11 (31,5)	17 (51,6)	0,934
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,5 [1,6; 3,6]	2,3 [1,3; 2,9]	0,246
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,4 [2,6; 5,2]	2,6 [1,5; 4,4]	0,035
Уровень СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [1,7; 22,6]	4,8 [1,0; 20,0]	0,519
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [0,5; 2,5]	0,5 [0,2; 2,0]	0,114
Активный СИ по данным МРТ, n (%)	24 (68,5)	15 (45,4)	0,556
LEEDS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 3,0]	0 [0; 1,0]	0,106

**Таблица 2** Характеристика больных через 2 года после начала наблюдения

Показатель	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=33)	p
АС, n (%)	29 (82,8)	22 (66,6)	0,106
нр-аксСпА, n (%)	6 (17,2)	11 (33,4)	0,126
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [0,9; 2,5]	1,6 [0,8; 2,1]	0,636
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,2 [1,2; 3,6]	1,6 [0,9; 2,6]	0,177
СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,1 [0,7; 11,3]	1,5 [1,0; 5,7]	0,499
BASFI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,3; 2,5]	0,1 [0; 0,5]	0,0005
Активный СИ по данным МРТ, n (%)	10 (28,5)	7 (21,2)	0,503
LEEDS, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1,0]	0 [0; 0]	0,559
Индекс НПВП, Ме [25-й; 75-й перцентили]	100,0 [57,1; 100]	28,5 [14,2; 75,0]	0,00004

**Таблица 3** Прогрессирование рентгенологических изменений КПС за 2 года, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Группа	Оценка СИ		p
	исходно	через 2 года	
Первая (n=35)	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 6,0]	0,132
Вторая (n=33)	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,044

Таким образом, у пациентов с ранним аксСпА постоянный прием НПВП позволяет замедлить рентгенологическое прогрессирование СИ в большей степени, чем использование этих препаратов «по требованию».

**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.

5. 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;74(4):746-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204262
6. 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(3):717-27. doi: 10.1002/art.24483
7. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthr Care Res.* 2012;64(9):1415-22. doi: 10.1002/acr.21688
8. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3096-106. doi: 10.1002/art.38140
9. Эрлес ШФ, Дубинина ТВ, Румянцева ОА и др. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты КоРСАР. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1S):55-9 [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(1S):55-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-55-59
10. Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. Physical function in AS is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):863-7. doi: 10.1136/ard.2008.091793
11. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, et al. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with AS and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1241-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205322
12. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? *Терапевтический архив.* 2017;89(5):33-7 [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: Two stages of disease? *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2017;89(5):33-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789533-37
13. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al; Assessment of SpondyloArthritis International Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
14. 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;64:1388-98. doi: 10.1002/art.33465
15. Poddubnyy D, Protopopov 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;75(12):2114-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209209
16. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:52-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204055
17. Kroon F, Burg L, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in axial spondyloarthritis: a Cochrane review. *J Rheumatol.* 2016;43(3):607-17. doi: 10.3899/jrheum.150721
18. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1616-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201252
19. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1623-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201370
20. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-65. doi: 10.1002/art.21054
21. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2):1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
22. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2112-7. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2112::AID-ART363>3.0.CO;2-H
23. Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401
24. Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:249-51. doi: 10.1136/ard.2010.133488
25. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
26. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиального спондилоартрита. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-84 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(5):474-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
27. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:3-17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734
28. Braun J, Kiltz U, Sarholz M, et al. Monitoring ankylosing spondylitis: clinically useful markers and prediction of clinical outcomes. *Exp Rev Clin Immunol.* 2015;11(8):935-46. doi: 10.1586/1744666X.2015.1052795
29. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:323-9. doi: 10.1136/ard.2007.075309
30. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest.* 2002;109(11):1405-15. doi: 10.1172/JCI15681
31. Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:10-4. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00149.x