

Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.

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: Екатерина Михайловна Агафонова; busy89@mail.ru

Contact: Ekaterina Agafonova; busy89@mail.ru

Поступила 12.01.18

В обзоре представлен анализ зарубежной и отечественной литературы, опубликованной в течение последних 30 лет и посвященной диагностике и лечению коксита при анкилозирующем спондилите (АС). Результаты ранее проведенных работ выявили высокую частоту поражения тазобедренных суставов (ТБС) при АС, но до сих пор остается неясным, какой метод диагностики является наиболее чувствительным для раннего обнаружения коксита. Было показано, что коксит служит одним из предикторов ранней инвалидизации пациентов. В настоящее время наиболее изученным методом лечения коксита является эндопротезирование ТБС, для которого четко разработаны показания и противопоказания, тогда как вопрос о медикаментозной терапии остается открытым.

Ключевые слова: коксит; анкилозирующий спондилит; диагностика; лечение.

Для ссылки: Агафонова ЕМ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Диагностика и лечение коксита у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):500–505.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COXITIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Agafonova E.M., Dubinina T.V., Erdes Sh.F.

The review analyzes the foreign and Russian literature published in the past 30 years and devoted to the diagnosis and treatment of coxitis in ankylosing spondylitis (AS). The results of previous works have revealed the high rate of hip joint injury (HJI) in AS, but it is still unclear which diagnostic technique is the most sensitive for the early detection of coxitis. The latter has been shown to serve as one of the predictors of early disability in patients. The most studied treatment for coxitis is now HJI endoprosthesis, for which indications and contraindications have been clearly developed, while the question of drug therapy remains open.

Keywords: coxitis; ankylosing spondylitis; diagnosis, treatment.

For reference: Agafonova EM, Dubinina TV, Erdes ShF. Diagnosis and treatment of coxitis in patients with ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):500–505 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-500-505

Анкилозирующий спондилит (АС) — это системное хроническое воспалительное заболевание аксиального скелета из группы спондилоартритов (СпА) с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, а также других органов и систем [1–3]. Развитие заболевания сопровождается хронической болью воспалительного характера и нарастанием ограничения функции позвоночника, что нередко приводит к быстрому снижению качества жизни [4], ранней инвалидизации и в ряде случаев может сокращать продолжительность жизни пациентов [5]. Все это представляет серьезную медико-социальную проблему, сопровождается большими экономическими затратами [6–9] как для самого пациента, так и для общества в целом [10]. Хронический характер течения заболевания обуславливает постепенное нарастание функциональных нарушений: сначала возникают ограничения профессиональной, а затем и повседневной деятельности, в тяжелых случаях теряется способность к самообслуживанию. По данным ряда работ, стойкая утрата трудоспособности при этом заболевании развивается у 13–49% пациентов [11, 12].

Как известно, при АС помимо позвоночника в воспалительный процесс вовле-

каются различные суставы, среди которых к наиболее тяжелым последствиям приводит патология тазобедренных суставов (ТБС).

Результатом поражения ТБС при АС являются ранняя инвалидизация пациентов, быстрое нарастание функциональной недостаточности. Большинство исследователей воспалительное поражение ТБС — коксит — рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза [13, 14]. Так, в недавно проведенном исследовании М.В. Подрядновой и соавт. [15] было показано, что потеря трудоспособности и инвалидизация у больных с поражением ТБС наступают быстрее, чем у пациентов без коксита.

Коксит — это результат вовлечения в системный воспалительный процесс структур ТБС. Как известно, ТБС — наиболее труднодоступный для обследования и анатомически сложно устроенный сустав. Поэтому осмотр и пальпация, которые широко используются для выявления признаков артрита периферических суставов, в данном случае не информативны.

Коксит развивается примерно у 1/3 пациентов с АС, поражает молодых людей в наиболее продуктивном возрасте (на третьей декаде жизни) и оказывает негативное влияние на работоспособность, получе-

ние образования, создание семьи [16]. Развитие коксита достаточно часто приводит к потере трудоспособности больных АС [17]. Анализ регистров больных АС, проведенный B. van der Cruyssen и соавт. [18], показал, что частота коксита в зависимости от длительности АС может варьировать от 24 до 36%, а потребность в эндопротезировании составляет 8%. В российском исследовании поражение ТБС наблюдалось более часто — в 56% случаев, т. е. в России каждый второй пациент с этим заболеванием, помимо высокой активности, имеет такой фактор неблагоприятного прогноза заболевания, как коксит, нередко двусторонний (43%) [14, 19]. В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа по изучению эпидемиологии и факторов риска, ассоциированных с эндопротезированием ТБС [18]. Оценивались данные двух европейских и одного североамериканского регистров пациентов с АС, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α). Вовлечение ТБС оценивалось по трем показателям: число пациентов с кокситом, по мнению ревматолога, число пациентов с минимальными изменениями по индексу Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI-hip) счет ≥ 1 , число пациентов, имеющих показания для эндопротезирования ТБС. В результате было выявлено, что 50% пациентов имеют тяжелые структурные изменения ТБС, соответствующие в 30% случаев 3-й стадии по BASRI-hip и в 15–20% — 4-й стадии. Большинство пациентов, которым требовалось эндопротезирование, имели ювенильное начало АС. Еще в 1994 г. B. Amor и соавт. [14] сделали вывод о том, что при СпА одним из основных прогностически неблагоприятных факторов течения заболевания является развитие коксита в первые 2 года болезни.

По данным А.Г. Бочковой и соавт. [20], коксит развивался чаще всего в детском и юношеском возрасте. Среди заболевших в возрасте старше 20 лет поражение ТБС возникало, как правило, только через несколько лет после начала болезни (в среднем через 5 лет). В то же время, по данным J.S. Marks и K. Hardinge [21], коксит возникал у мужчин в среднем через 12 лет, а у женщин — через 7 лет после начала АС. О меньшем интервале сообщали I.L. Dwosh и соавт. [22]. Среди наблюдавшихся ими больных АС (возраст начала болезни составлял в среднем 25 лет) коксит в большинстве случаев развивался в первые 5 лет болезни. В свою очередь, A. Kalin и J. Elswood [23] на основании анализа анамнеза болезни пациентов, которым проводилось эндопротезирование ТБС, показали, что первые признаки коксита возникали в среднем через 6,3 года после начала АС.

При АС с кокситом наблюдаются более выраженные функциональные ограничения по сравнению с больными АС без коксита [18, 24] за счет более быстрого рентгенологического прогрессирования [25], и протезирование ТБС может потребоваться в 16–23% случаев [26]. В то же время у пациентов с кокситом были выявлены более выраженные структурные изменения по индексу BASRI-spine и функциональные ограничения в шейном и поясничном отделах позвоночника. В недавнем немецко-бельгийском исследовании было показано [13], что с рентгенологическим прогрессированием коксита ассоциировались мужской пол и более ранний дебют СпА, в то время как наличие В27-антигена, периферического артрита и внесуставных проявлений (увейт, псори-

аз, воспалительные заболевания кишечника) не имело такой ассоциации. В этом же исследовании было установлено, что пациенты с кокситом инвалидизировались гораздо быстрее, имели более высокий индекс BASFI и более тяжелое поражение позвоночника. Интересно, что пол, длительность течения АС и наличие внесуставных проявлений меньше влияли на индекс BASFI по сравнению с кокситом. В исследовании A. Boonen и соавт. [13] также не была выявлена связь коксита с внеаксиальными проявлениями заболевания, в том числе с периферическим артритом. Рентгенологическая стадия и клинические проявления коксита достоверно коррелировали между собой, однако различий в активности, которая оценивалась по индексу BASDAI, между пациентами с поражением ТБС и без него не было.

В клинической практике врачам для диагностики поражений ТБС в основном приходится ориентироваться на жалобы больного (боль и ограничение подвижности при пассивных движениях ТБС) и данные рентгенологического обследования. Клинически диагноз коксита может быть установлен при наличии жалоб на боль при ходьбе или в покое, но наиболее характерна боль в паховой области (ингингвальная боль). Необходимо отметить, что стойкие болевые ощущения чаще возникают при выраженных рентгенологических изменениях. Волнообразность течения и отсутствие возможности объективного осмотра сустава усложняют диагностику, и диагноз нередко устанавливается только при наличии необратимых рентгенологических изменений, которые требуют эндопротезирования ТБС. В работе, проведенной А.Г. Бочковой и соавт. [20], отмечена нестойкость клинической симптоматики коксита при АС. Многие пациенты (40%) сообщали, что в первые годы, спонтанно или под влиянием стандартного лечения, клинические проявления коксита (боль, хромота) существенно снижались. О транзиторности клинических проявлений коксита, не оставляющих рентгенологических изменений, также упоминали I.L. Dwosh и соавт. [22]. Несколько неожиданным результатом исследования А.Г. Бочковой и соавт. [20] стало обнаружение рентгенологических изменений ТБС (сужение суставной щели или остеофиты головки бедренной кости) у ряда больных АС при отсутствии клинических и ультразвуковых признаков коксита.

В ранее проведенных исследованиях, посвященных изучению коксита при АС, анализировали в основном рентгенологические изменения ТБС. I.L. Dwosh и соавт. [22] среди 118 пациентов с АС (средняя длительность заболевания — 23 года) выявили такие изменения у 42 больных в 81 суставе. Чаще всего обнаруживали остеофиты (58%) и сужение суставной щели (56%), преимущественно концентрическое (49%). Характерными были двусторонность (93%) и симметричность (73%) изменений. Протрузии вертлужной впадины выявили в 15% измененных ТБС, а ишемический некроз головки бедренной кости был диагностирован только у одного больного (изменения были двусторонними). По данным некоторых авторов, в 2,5–12% случаев поражение ТБС может прогрессировать до полного анкилоза [27, 28]. Сходные данные были получены А.Г. Бочковой и соавт. [20].

Известно, что одной из рентгенологических особенностей коксита при СпА является раннее развитие своеобразной костной пролиферации в области головки

бедренной кости. Эти изменения возникают, как показывают единичные рентгеноморфологические исследования [28], у края суставного хряща головки, существенно выше зоны прикрепления капсулы, т. е. не являются следствием оссификации энтезисов. Сначала бывает заметен небольшой костный выступ («горбик») на латеральном контуре головки. Со временем подобный остеофит может обнаруживаться и с медиальной стороны головки, а позже в ряде случаев можно заметить костную пролиферацию, concentрически охватывающую всю шейку бедренной кости в виде ожерелья.

Подобные изменения при заболеваниях ТБС другой этиологии встречаются, по-видимому, крайне редко. I.L. Dwosh и соавт. [22], проведя рентгенологический анализ 200 случаев коксартроза, не выявили подобных латеральных остеофитов головки и костной пролиферации вокруг шейки бедренной кости ни в одном случае (в то время как другие виды остеофитов наблюдались часто). Правда, при изучении рентгенограмм 174 ТБС лиц, не имевших патологии опорно-двигательного аппарата, эти авторы в двух случаях обнаружили «ожерелье» на краях головки бедренной кости. А.Г. Бочкова и соавт. [20] наблюдали сходные латеральные остеофиты головки бедренной кости у отдельных больных ювенильным хроническим артритом. Изолированные остеофиты головки бедренной кости были выявлены в 8% ТБС в группе с клиническими признаками коксита. При этом боль и ограничение движений в ТБС были выражены не меньше, а даже несколько больше, чем у пациентов с изолированным сужением суставной щели.

Рентгенологическое исследование ТБС на ранней стадии коксита малоинформативно в связи с отсутствием структурных изменений. В связи с этим можно предположить, что на дорентгенологической стадии коксита будут более информативными ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

УЗИ позволяет обнаружить синовит и некоторые структурные изменения сустава. С помощью УЗИ также выявляют воспаление окружающих мягких тканей и энтезопатии в области большого вертела, что дает возможность дифференцировать патологию ТБС и окружающих его тканей. В настоящее время считается, что при нормальном количестве жидкости в ТБС шеечно-капсулярное расстояние (ШКР) по данным УЗИ не превышает 7 мм [18, 21, 28, 29], хотя следует отметить, что выпот при УЗИ (ШКР ≥ 7 мм) обнаруживался и у больных без клинических признаков коксита (23%) и нередко в контрольной группе здоровых лиц (25%) [30].

По данным М.В. Подрядновой и соавт. [15], у 58 больных с болью в ТБС не были обнаружены УЗ-признаки синовита, но у 49 (84%) из них при УЗИ был выявлен энтезит большого вертела, который мог быть причиной этой боли. В то же время у пациентов с АС при отсутствии клинических признаков коксита увеличение ШКР не превышало 8 мм. Учитывая небольшую выборку пациентов, данный факт требует дальнейшего изучения.

По данным Е.В. Волнухина и соавт. [19], у 35 больных АС при УЗИ ТБС был обнаружен выпот в полости сустава, который только в 30% случаев сопровождался клиническими симптомами, в то время как в 27% случаев при наличии клинических проявлений коксита выпот по данным УЗИ не выявлялся.

Результаты вышеприведенных исследований позволяют предположить, что УЗИ можно использовать для скринингового обследования пациентов. Данный метод позволяет дифференцировать воспалительные изменения в области ТБС, что даже при отсутствии клинических проявлений позволит заподозрить коксит на ранней (дорентгенологической) стадии.

В последнее время для выявления активного воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах (КПС) используется МРТ в режимах с подавлением жира (STIR и T2-FatSat). Возможности МРТ в режиме с подавлением жира также позволяют выявить воспалительные изменения в ТБС, в том числе выпот в полость сустава. Визуализация воспалительных изменений, предшествующих формированию структурных повреждений, видимых на рентгенограммах, как и при поражении КПС, может помочь диагностировать коксит на ранней (дорентгенологической) стадии. Исследований, посвященных ранней диагностике коксита с помощью МРТ, сопоставления выявляемых при этом воспалительных изменений (ВИ) ТБС у больных СпА с клиническими признаками и данными УЗИ, насколько нам известно, до сих пор не проводилось.

В настоящее время нет и четких рекомендаций, как лечить коксит. Дает ли эффект стандартная терапия?

У большинства больных АС препаратами первой линии продолжают оставаться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП в лечении АС играют большую роль, чем в терапии ревматоидного артрита (РА) или остеоартрита, при которых эти препараты рассматриваются исключительно как симптоматические. Постоянная терапия НПВП, возможно, влияет на течение и исходы АС [31, 32], однако их эффект при кокситах до сих пор не был исследован.

При воспалительных ревматических заболеваниях используется большое число препаратов с различной химической структурой, способных подавлять развитие воспаления [33]. «Золотым стандартом» в ревматологии для лечения многих заболеваний является метотрексат (МТ). Он считается одним из наиболее мощных и эффективных противовоспалительных препаратов для лечения не только ревматических, но и многих других иммуновоспалительных заболеваний человека [33]. Результаты различных исследований доказывают противовоспалительный и антидеструктивный эффект МТ при хронических артритах.

По данным Кокрейновского обзора 2006 г., основанном на анализе рандомизированных клинических исследований за период с 1966 по 2006 г., эффективность МТ при АС остается до конца не изученной. Небольшое число участников, а также использование низких доз МТ в этих исследованиях не позволяют сделать однозначный вывод о его эффективности у больных АС [34].

В одном недавно проведенном открытом исследовании подкожно вводимой формы МТ больным с аксиальной формой АС [35] эффективность препарата также не была доказана. Единичные клинические наблюдения показывают позитивное влияние МТ на синовит ТБС, однако эффект от долгосрочного применения ни в одном из исследований не оценивался [36].

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено открытое исследование эффективности и безопасности кратковременного внутривенного применения

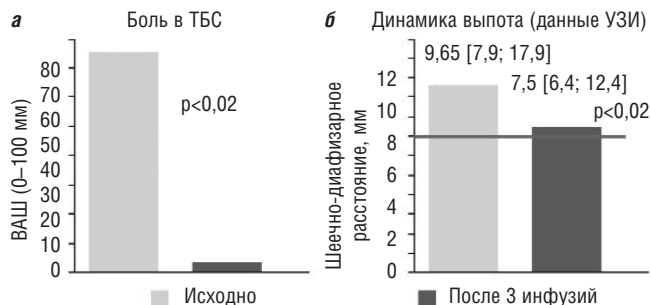
высоких доз глюкокортикоидов (ГК) метилпреднизолона и дексаметазона у 46 пациентов с АС [37]. Быстрый и значительный положительный эффект был отмечен сразу после инфузии у 59% больных. Существенную положительную динамику наблюдали в отношении всех основных проявлений АС: спондилита, коксита, артрита периферических суставов. Выраженность улучшения не зависела от разовой и суммарной дозы ГК, ритма введения (ежедневно или с интервалами в 1–3 дня) и от применявшегося препарата. Относительно длительное (в течение 2–3 мес) и значительное снижение активности болезни (уменьшение BASDAI на 50% и более по сравнению с исходной величиной) наблюдали только у 9% пациентов. Таким образом, внутривенное введение высоких доз ГК способно быстро и значительно уменьшить выраженность воспаления в позвоночнике и ТБС и соответствующие им клинические проявления. Однако в течение длительного времени эффект этой терапии сохраняется лишь у единичных больных [38].

В 2005 г. было проведено 56-недельное открытое исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба (ИНФ) у больных АС. Отдельно оценивались динамика «активного» коксита, наличие которого устанавливалось в случае сочетания двух признаков: боли или болезненности (при пассивных движениях) в ТБС, и выпота в полости сустава по данным УЗИ. «Активный» коксит исходно был выявлен у 22 пациентов (в 33 ТБС). Рентгенологические изменения в этих суставах были преимущественно умеренными (II и III стадия по BASRI [39]) и определялись в 27 из 33 суставов (т. е. в 82% случаев). После трех инфузий ИНФ достоверно и клинически значимо уменьшилась боль в ТБС, которая полностью прекратилась у 9 пациентов в 15 суставах. Уменьшилась и величина выпота в этих суставах по данным УЗИ (см. рисунок).

Выпот перестал определяться у 9 больных в 11 суставах (27%). Полученные результаты показывают, что ИНФ эффективен в отношении коксита, характеризуется быстрым началом лечебного действия и способен вызывать выраженное улучшение у большинства больных [41]. В 2006 г. было опубликовано первое сообщение, что ИНФ сдерживал деструкцию хряща, которую оценивали по ширине суставной щели ТБС у больных АС с кокситом [42]. Недавно этот результат был подтвержден на когорте уже из 20 больных АС, которые в течение 6 лет получали ИНФ [13].

Современная успешная терапия СпА и ФНОα значительно улучшила прогноз пациентов с кокситом.

Таким образом, данные проведенных исследований свидетельствуют, что коксит является предиктором ранней инвалидизации пациентов с АС. Многочисленные работы выявили высокую частоту поражения ТБС, но, несмотря на это, до сих пор отсутствуют четкие алгоритмы его диагностики, в первую очередь, на ранних стадиях, т. е. до появления рентгенологических изменений. Исходя из приведенных данных, возникает вопрос, почему при такой высокой частоте поражения ТБС лишь небольшая часть больных нуждаются в хирургической помощи? Возможно, в части случаев речь идет



Динамика проявлений коксита после применения ИНФ.

а – значительное уменьшение выраженности болей по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в ТБС у пациентов с АС и кокситом; **б** – достоверное уменьшение выпота (по данным УЗИ) в ТБС после трех инфузий ИНФ [40]

о гипердиагностике воспалительной патологии ТБС, а боли, выявляемые врачом, не связаны с самим суставом. Также нельзя исключить, что у части больных либо самопроизвольно, либо под действием проводимой терапии процесс прекращает прогрессирование и деструкция сустава, требующая вмешательства хирурга, не развивается.

Отсутствуют данные о сопоставлении различных методов визуализации, а также о действии НПВП и иФНОα на клинические проявления коксита (боль, функция суставов) и воспалительные изменения в ТБС, которые выявляются при МРТ и УЗИ (в долгосрочной перспективе – на рентгенологическое прогрессирование коксита). Предварительные данные показывают [43], что частота эндопротезирования ТБС также снижается в последние годы, что, возможно, связано с успешным применением иФНОα. Необходимы контролируемые исследования, чтобы уточнить вопрос, будут ли иФНОα предотвращать структурные изменения в суставах у больных АС. Терапия иФНОα является дорогостоящим и не всегда доступным методом лечения, в связи с чем остается актуальным вопрос об альтернативных вариантах терапии.

Заключение

В современных условиях проблема коксита у больных АС представляется весьма значимой, однако малоизученной и практически не освещенной в отечественной литературе. Раннее выявление коксита имеет большое значение и в перспективе при своевременно начатой адекватной терапии может снизить риск развития необратимых изменений ТБС.

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. 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
2. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
3. Benevolenskaya LI, Boyer GS, Erdes Sh, et al. Spondylarthropathic diseases in indigenous circumpolar populations of Russia and Alaska. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996 Dec;63(11):815-22.
4. Chorus AM, Miedema HS, Boonen A, et al. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1178-84. doi: 10.1136/ard.2002.004861
5. Zochling J, Braun J. Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S80-4. Review.
6. Rkain H, Allali F, Bentalha A, et al. Socioeconomic impact of ankylosing spondylitis in Morocco. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2081-8. Epub 2007 Apr 25. doi: 10.1007/s10067-007-0622-1
7. Rafia R, Ara R, Packham J, et al. Healthcare costs and productivity losses directly attributable to ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr;30(2):246-53. Epub 2012 Apr 13.
8. Boonen A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:732-40. doi: 10.1136/ard.62.8.732
9. Verstappen SMM, Boonen A, Jacobs JWG, et al. The burden of illness: ankylosing spondylitis vs rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl II):605.
10. Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl*. 2006 Sep;78:4-11.
11. Brunner R, Kissling RO, Auckenthaler C, et al. Clinical Evaluation of Ankylosing Spondylitis in Switzerland. *Pain Physician*. 2002 Jan;5(1):49-56.
12. Gran JT, Scomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36:766-71. doi: 10.1093/rheumatology/36.7.766
13. Boonen A, Cruyssen BV, de Vlam K, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol*. 2009;36:1249-55. doi: 10.3899/jrheum.0808312
14. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1994;21:1883-7.
15. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Коксит при анкилозирующем спондилите: сопоставление клинических проявлений с данными ультразвукового исследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):417-22 [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Coxitis in ankylosing spondylitis: Comparison of clinical manifestations with ultrasound study data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):417-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-417-222
16. Бочкова АГ. К вопросу о раннем диагнозе анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):24-9 [Bochkova AG. Modern approaches to early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-585
17. Baraliakos X, Braun J. Hip involvement in ankylosing spondylitis. What is the verdict? *Rheumatology*. 2010;49:3-4. doi: 10.1093/rheumatology/kep298
18. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology*. 2010;49(1):73-81. doi: 10.1093/rheumatology/kep174
19. Волнухин ЕВ, Галушко ЕА, Бочкова АГ и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть I). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):44-9 [Volnukhin EV, Galushko EA, Bochkova AG, et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part I). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):44-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272
20. Бочкова АГ, Румянцева ОА, Северинова МВ и др. Коксит у больных анкилозирующим спондилитом: клинико-рентгенологические сопоставления. Научно-практическая ревматология. 2005;43(4):8-12 [Bochkova AG, Rummyantseva OA, Severinova MV, et al. Coxitis in patients with ankylosing spondylitis: clinicoradiologic comparisons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):8-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-610
21. Marks JS, Hardinge K. Clinical and radiographic features of spondylitis hip disease. *Ann Rheum Dis*. 1979;38:332-6. doi: 10.1136/ard.38.4.332
22. Dwosh IL, Resnick D, Becker MA. Hip involvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1976;19:683-92. doi: 10.1002/1529-0131(197607/08)19:4<683::AID-ART1780190405>3.0.CO;2-8
23. Kalin A, Elswold J. The outcome of 138 total hip replacement and 12 revisions in ankylosing spondylitis: high success rate after a mean followup of 7.5 years. *J Rheumatol*. 1989;16:955-8.
24. Falkenbach A, Franke A, van der Linden S. Factors associated with body function and disability in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2186-92.
25. Brophy PJ. Axoglia junctions: separate the channels or scramble the message. *Curr Biol*. 2001;11(14):R555-7. doi: 10.1016/S0960-9822(01)00341-4
26. Van der Cruyssen B, Vastesaegeer N, Collantes-Estevéz E. Hip disease in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:448-54. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620e04
27. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatology*. 2006;45:129-38. doi: 10.1093/rheumatology/kei171
28. Resnick D, Nimwayama G. Diagnosis of bone and joint disorders. W. B. Saunders Company; 1981. Vol. 2. P. 1074-80.
29. Илюшина ЛВ, Ильиных ЕИ, Мазуров ВИ. Поражение тазобедренного сустава при анкилозирующем спондилите. Доктор.Ру. 2013;6(84):42-5. [Ilyushina LV, Ilynykh EI, Mazurov VI. Hip involvement in ankylosing spondylitis. *Doktor.Ru*. 2013;6(84):42-5 (In Russ.)].
30. Бочкова АГ, Левшакова АВ, Тюхова ЕЮ и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике коксита у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2012;54(5):56-63 [Bochkova AG, Levshakova AV, Tyukhova EYu, et al. Magnetic-resonance imaging for early diagnosis of coxitis in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):56-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1183

31. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. *Scand J Rheumatol*. 1976;5:60-4.
32. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory 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
33. Насонов ЕЛ. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2000;(9):372-6 [Nasonov EL. 50 years of methotrexate in rheumatology. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2000;(9):372-6 (In Russ.)].
34. Chen J, Lui C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD004524.
35. Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:419-21. doi: 10.1136/ard.2006.054098
36. Дубинина ТВ, Демина АБ, Эрдес ШФ. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):452-5 [Dubinina TV, Demina AB, Erdes ShF. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: Are there prospects? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):452-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-452-455
37. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Логинова ЕЮ и др. Внутривенное применение высоких доз глюкокортикоидов у больных анкилозирующим спондилитом. Терапевтический архив. 2006;(12):71-5 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Loginova EYu, et al. Intravenous application of high doses of glucocorticoids in patients with ankylosing spondylitis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2006;(12):71-5 (In Russ.)].
38. Бочкова АГ. Серонегативные спондилоартриты. Лечение анкилозирующего спондилита. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. 2006;8:2 [Bochkova AG. Seronegative spondylitis. Treatment of ankylosing spondylitis. *Zhurnal Dokazatel'noy Meditsiny Dlya Praktikuyushchikh Vrachey*. 2006;8:2 (In Russ.)].
39. Mackay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI). A new validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2263-70. doi: 10.1002/1529-0131(199812)41:12<2263::AID-ART23>3.0.CO;2-I
40. Richter MB, Woo P, Panayi GS, et al. The effects of intravenous pulse methylprednisolone on immunological and inflammatory processes in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol*. 1983;53:51-9.
41. Румянцева ОА, Бочкова АГ, Логинова ЕЮ и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости инфликсимаба у больных анкилозирующим спондилитом. Эффективная фармакотерапия. 2011;39:32-7 [Rumyantseva OA, Bochkova AG, Loginova EYu, et al. Investigation of efficacy, safety and tolerability of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011;39:32-7 (In Russ.)].
42. Konsta M, Sfrikakis PP, Bournia VK. Absence of radiographic progression of hip arthritis during infliximab treatment for ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(8):1229-32. doi: 10.1007/s10067-013-2263-x
43. Nystad TW, Fevang BS, Havelin LI, et al. THU0362 Hip Replacement Surgery in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:A288.