

Остеопороз у больных анкилозирующим спондилитом

Е.Е. Губарь, Ш.Ф. Эрдес

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Елена Ефимовна Губарь
gubarelena@yandex.ru

Contact: Elena Efimovna Gubar
gubarelena@yandex.ru

Поступила 19.11.12

Остеопороз (ОП) — частое осложнение анкилозирующего спондилита (АС). Факторами риска ОП при АС являются стойкая воспалительная активность, длительность заболевания, иммобилизация пациентов, дефицит витамина D. Фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции при АС играют провоспалительные цитокины, способствующие остеокластогенезу. Проблему ОП при АС нельзя рассматривать в отрыве от метаболизма костной ткани в целом, от процессов патологического костеобразования. Ригидность позвоночника, возникающая в результате анкилозирования, в сочетании с ОП тел позвонков увеличивает риск переломов позвоночника у больных АС. Костеобразование при АС приводит к завышению результатов, полученных с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), при определении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника. Более чувствительным методом оценки МПКТ является латеральное ДРА-сканирование позвоночника. Раннее применение ингибиторов фактора некроза опухоли α способно предотвратить развитие ОП у пациентов с АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, остеопороз.

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Эрдес ШФ. Остеопороз у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):553–62.

OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

E.E. Gubar, Sh.F. Erdes

Osteoporosis (OP) is a frequent complication of ankylosing spondylitis (AS). The risk factors of OP in AS are permanent inflammatory activity, disease duration, patient immobilization, and vitamin D deficiency. Proinflammatory cytokines that favor osteoclastogenesis play a fundamental role in the pathogenesis of bone resorption in AS. The problem of OP in AS cannot be viewed in isolation from bone metabolism as a whole and from the processes of pathological osteogenesis. Ankylosis-induced spine rigidity concurrent with vertebral body OP increases the risk of spinal fractures in patients with AS. Osteogenesis in AS leads to overestimation of the results obtained by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) when determining lumbar bone mineral density (BMD). Lateral DXA scanning of the spine is a more sensitive technique for BMD estimation. The early use of tumor necrosis factor- α inhibitors is able to prevent OP in patients with AS.

Key words: ankylosing spondylitis, osteoporosis.

For reference: Gubar EE, Erdes ShF. Osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):553–62.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1548>

Остеопороз (ОП) — «заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности и качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация)» [1]. Изучение ОП при ревматических заболеваниях (РЗ) представляет большой клинический и теоретический интерес, и ревматологи уделяют этой проблеме пристальное внимание.

ОП является частым осложнением анкилозирующего спондилита (АС). Его частота у больных АС, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах — от 18,7 до 62% [2, 3]. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в позвоночнике выявляется у 41–62% пациентов с АС, в бедренной кости — в 46–86% случаев [4, 5].

Хотя в целом ОП в большей степени подвержены женщины, при АС он чаще встречается у лиц мужского пола [6–8]. Данные многочисленных исследований показали, что ОП при АС ассоциируется с активностью заболевания [9–11]. Снижение МПКТ коррелирует с активностью воспалительного процесса и с усиленной костной резорбцией [12–15]. Другими факторами риска ОП при АС являются: длительность заболевания [16,

17], низкая физическая активность [2, 18], периферический артрит [2], коксит [19], счет синдесмофитов [2], возраст, низкая масса тела [20], дефицит половых гормонов [21], дефицит витамина D [22].

Патогенез ОП при АС тесно связан с патогенетическими механизмами воспаления [23]. В последние годы стала очевидной взаимосвязь патологических механизмов костной резорбции и иммунопатогенеза воспаления, лежащих в основе РЗ [24–26]. Современные работы свидетельствуют, что в основе диффузной потери костной массы при АС лежит воспаление, а более конкретно — дисбаланс в системе RANKL/OPG [18]. Существенный вклад в разработку проблем ОП и патогенеза ревматоидного артрита (РА) внесло открытие в конце 90-х годов XX в. новой группы цитокинов и их рецепторов, принимающих участие в ремоделировании костной ткани: рецептора — активатора ядерного фактора κ B (RANK), лиганда RANK (RANKL) и остеопротегерина (OPG) [27–29]. По современным представлениям, влияние большинства медиаторов на остеокластогенез опосредовано через систему RANKL/RANK/OPG [28, 30, 31]. Нарушение баланса в системе RANKL/RANK/OPG играет фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции

при РА [22] и при АС [32]. Обнаруженная во многих клетках, принимающих участие в развитии суставного воспаления (Т-лимфоцитах, синовиальных фибробластах и остеокластах — ОК — в зоне паннуса), гиперэкспрессия RANKL сопровождается повышением образования и активацией ОК [33]. Концентрация растворимого RANKL в сыворотке пациентов как с АС, так и с РА достоверно выше, чем у больных остеоартрозом и у здоровых добровольцев [32]. Гиперэкспрессия RANKL наблюдается также и в синовиальной ткани больных АС [34]. Применение ингибитора RANKL деносуаба (человеческого моноклонального антитела к RANKL) рассматривается как один из методов лечения постменопаузального ОП [35].

Биологические эффекты, обусловленные секрецией OPG, противоположны эффектам RANKL и вызывают угнетение активации и дифференцировки ОК. В отношении концентрации сывороточного OPG у больных АС нет единой точки зрения. В исследовании Н.-R. Kim и соавт. [32] показано, что концентрация OPG в сыворотке пациентов АС достоверно не отличалась от этого показателя у здоровых доноров. Другие авторы [21] при обследовании 264 пациентов с АС выявили у них низкую концентрацию сывороточного OPG, а также отсутствие возрастного компенсаторного повышения этой концентрации. Более того, снижение данного показателя у этих пациентов коррелировало со снижением МПКТ. Эти данные не согласуются с результатами двух, небольших по численности пациентов, работ [36, 37], в которых, напротив, отмечено повышение концентрации OPG в сыворотке больных АС. Эти изменения авторы объясняют оксификацией паравертебральных тканей, характерной для АС. E. Klingberg [19] в своей диссертации (2013) выявила отрицательную корреляцию между показателями МПКТ шейки бедренной кости и уровнем OPG в сыворотке больных АС. По данным D.R. Haynes и соавт. [38], концентрация OPG в синовиальной жидкости больных АС ниже, чем при остеоартрозе, но выше, чем при РА. Несмотря на противоречивые результаты, полученные в перечисленных работах, очевидно, что в патогенезе ОП при спондилоартритах (СПА) играет роль именно повышенное соотношение RANKL/OPG, а не абсолютные значения концентрации каждого из этих цитокинов в сыворотке. Повышенное соотношение RANKL/OPG ассоциируется со способностью поддерживать формирование и активацию ОК [39]. Так, в работе Н.-R. Kim и соавт. [32] показано, что соотношение RANKL/OPG повышено у пациентов с АС и коррелирует как со снижением МПКТ, так и с выраженностью сакроилиита.

Важную роль в патогенезе ОП при СПА играют провоспалительные цитокины, обладающие способностью стимулировать резорбцию костной ткани [40]. Дифференцировку ОК стимулирует один из мощных провоспалительных цитокинов — фактор некроза опухоли α (ФНО α) [22]. Известно, что он играет центральную роль в патогенезе СПА [41]. Повышенная концентрация ФНО α обнаружена в синовиальной ткани и энтезисах крестцово-подвздошных суставов больных СПА [42]. Во многих клинических исследованиях был продемонстрирован выраженный положительный эффект ингибиторов ФНО α в отношении клинических и МРТ-признаков спондилита [43] и сакроилиита [44], что подтверждает роль ФНО α в патогенезе СПА. ФНО α играет существенную роль в развитии ОП при раннем АС [2]. Интересно, что ингибиторы ФНО α не только подавляют воспалительные изменения, но и повышают

МПКТ в позвоночнике и бедренной кости у пациентов с АС и СПА [45–47]. Другой провоспалительный цитокин, интерлейкин 6 (ИЛ6), поддерживает дифференцировку и стимулирует активацию ОК [48]. ИЛ6 способствует развитию ОП при раннем АС, и его концентрация в плазме коррелирует с маркерами активности АС [2]. В работе J. Gratacos и соавт. [13] также показано, что при активном АС уровень ИЛ6 выше, чем у пациентов с АС без активного воспаления. В остеокластогенезе принимает участие и макрофагальный колониестимулирующий фактор (МКСФ) [49]. Его концентрация у пациентов с АС заметно выше, чем у здоровых людей [50]. Провоспалительными цитокинами, способствующими остеокластогенезу, являются также ИЛ17 и ИЛ23. В работе Н.-R. Kim и соавт. [32] показано достоверное повышение концентрации ИЛ17 в сыворотке больных АС по сравнению со здоровыми донорами. Получены также данные о том, что концентрация RANKL в сыворотке больных АС коррелирует с уровнем ФНО α и ИЛ17 [32]. ИЛ17 усиливает хемотаксические факторы, способствующие активации нейтрофилов, что может оказывать как остеодеструктивный, так и остеопротективный эффект [51]. Поскольку для СПА, наряду с костной резорбцией, характерно усиленное костеобразование [18], ИЛ17 (и его рецептор) может занимать особое место в патогенезе этой группы заболеваний. У пациентов с АС выявлены повышенная сывороточная концентрация ИЛ23, а также полиморфизм рецептора ИЛ23 [52]. ИЛ23 продуцируется в кишечнике. Гиперэкспрессия ИЛ23 обнаружена при гистологическом исследовании биоптатов кишечника у пациентов с АС и болезнью Крона [53]. В настоящее время проводятся клинические исследования по применению ингибиторов ИЛ17 (секукинумаб) и ИЛ23/ИЛ12 (устекинумаб) при АС [54].

У пациентов с АС выявлена положительная корреляция между экскрецией с мочой маркеров костной резорбции, таких как деоксипиридинолин, N-телопептид, C-телопептид, и уровнем СРБ [14, 16, 21]. Эти данные еще раз подтверждают, что стойкая воспалительная активность заболевания может рассматриваться как ведущий фактор, определяющий снижение МПКТ позвоночника и бедренной кости при АС [22, 55].

Имеются противоречивые данные об уровне сывороточного остеокальцина — основного маркера костеобразования. В ряде исследований обнаружено повышение уровня остеокальцина у больных АС [36, 56]. По данным других исследователей, ОП при АС развивается на фоне нормального или сниженного уровня остеокальцина [57, 58]. O. Altinag и соавт. [16] выявили у больных АС пониженную концентрацию остеокальцина и повышенную концентрацию щелочной фосфатазы, другого маркера костеобразования.

В патогенез ОП при АС вносят свой вклад и другие факторы, в том числе генетические. Есть данные о том, что ген рецептора витамина D оказывает влияние на костный метаболизм и МПКТ при АС [59]. Снижение МПКТ при АС коррелирует со снижением концентрации 1,25-дигидроксивитамина D3 [1,25(ОН) $_2$ D3] [21]. Дефицит 1,25(ОН) $_2$ D3 отмечается также при РА и ведет к увеличению костной резорбции за счет как отрицательного кальциевого баланса, так и нарушения формирования костной ткани [22].

Нельзя исключить также, что мальабсорбция кальция и витамина D у больных СПА является результатом субклинически протекающего воспаления кишечника [19].

Определенную роль могут играть гормоны. Н. Frank и соавт. [21] выявили положительную корреляцию между МПКТ в шейке бедренной кости и уровнем свободного тестостерона сыворотки у мужчин с АС, а также концентрацией свободного эстрадиола сыворотки у женщин с АС.

В настоящее время считается, что при АС воспалительный процесс в основном локализуется в субхондральной кости и энтезисах [60]. Воспаление субхондральной костной ткани с высоким содержанием CD3 и CD4 Т-клеток, а также повышенным по сравнению с контролем количеством CD68 макрофагов и ОК выявлено при гистологическом исследовании биоптатов крестцово-подвздошных суставов и энтезисов [42, 61, 62]. Кроме того, в мононуклеарных клетках из межпозвонковых дисков больных АС выявлена экспрессия катепсина К, обладающего остеокластической активностью [63]. Интересно, что при стимуляции ОК посредством тартрат-резистентной кислой фосфатазы (TRAP5b) у пациентов с АС были получены более высокие показатели, чем у здоровых лиц [64].

При АС в позвоночнике одновременно происходит активизация двух противоположных костных ремоделирующих процессов: патологическое формирование новой кости в кортикальной зоне позвонка, фасеточных суставах и связочном аппарате и чрезмерная потеря костной ткани в центральной части тела позвонка, приводящая к ОП [65]. В связи с этим проблему ОП при СпА нельзя рассматривать в отрыве от метаболизма костной ткани в целом [66].

По современным представлениям, ключевыми факторами, индуцирующими формирование остеофитов, являются костные морфогенные белки (КМБ) и Wnt-протеины¹ [39]. Wnt-протеины способствуют активации, дифференциации и пролиферации остеобластов [68–70]. В ряде работ [39, 71, 72] показано, что при АС активирован Wnt сигнальный путь. Ингибиторами Wnt сигнального пути являются белки Dickkopf-1 (DKK-1) и склеростин [71–73].

Е. Klingberg [19] при изучении состояния костного метаболизма у 210 пациентов с АС выявила достоверное повышение уровня одного из Wnt-протеинов (Wnt-3a) и снижение уровня склеростина по сравнению со здоровыми донорами. В работе отмечена ассоциация между повышением Wnt-3a и остеопролиферацией (корреляция с показателями BASRI, счета синдесмофитов, mSASSS) вне зависимости от возраста больных. Авторы считают протеин Wnt-3a маркером остеопролиферации. В исследовании была показана отрицательная корреляция между МПКТ шейки бедренной кости и концентрацией Wnt-3a. У пациентов с низкими показателями МПКТ шейки бедренной кости был обнаружен низкий уровень сывороточного склеростина. Кроме того, была выявлена положительная корреляция между высоким уровнем СРБ и низкими значениями Dkk-1 и склеростина (антагонистов Wnt). Низкую концентрацию Dkk-1 у больных АС, способствующую активации Wnt сигнального пути и остеопролиферации, отмечают и другие авторы [39].

По данным многочисленных исследований [2, 74, 75], снижение МПКТ при АС происходит преимущественно в аксиальном скелете (в отличие от РА) и в шейке

бедренной кости, но не в костях предплечья. При АС патологический процесс начинается с энтезисов: за локальным воспалением следует оксификация связок. Потеря костной массы обычно наблюдается в областях, прилегающих к зонам воспаления [18, 76–78]. G. Naugleberg и соавт. [74] также приходят к выводу, что снижение МПКТ в бедренной кости и позвоночнике при раннем АС является локальным эффектом воспаления, и проводят аналогию с ранним РА, где выраженное снижение МПКТ в костях предплечья ассоциируется с артритом суставов кистей. Однако Е. Klingberg и соавт. [65] выявили снижение МПКТ в лучевой кости у больных АС, а также отметили строгую корреляцию между показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника и периферических костей: лучевой ($rS=0,762$; $p<0,001$) и большеберцовой ($rS=0,712$; $p<0,001$).

Имеются данные о том, что у больных АС уже на ранних стадиях заболевания наблюдается существенная потеря костной массы [79]. Низкие показатели МПКТ в самом начале заболевания коррелируют с активностью АС [12, 56, 76, 80, 81]. В одной из последних работ [74] было показано, что у больных ранними недифференцированными СпА снижение МПКТ бедренной кости коррелирует с высокими показателями С-реактивного белка (СРБ) и с выраженностью отека костного мозга в области крестцово-подвздошных суставов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Более того, при обследовании этой когорты больных спустя 8 лет у всех пациентов, имевших достоверное снижение МПКТ в начале заболевания, был выявлен сакроилиит (по данным рентгенографии таза). Е. Toussiot и соавт. [77] также отмечают, что снижение МПКТ в шейке бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника в начале заболевания свидетельствует о достоверном (рентгенологически подтвержденном) АС или СпА.

Как и при раннем АС, у пациентов с более длительным течением заболевания достоверное снижение МПКТ в шейке бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника также ассоциировалось со стойким и длительным воспалительным процессом и коррелировало с уровнем СРБ. И напротив, у пациентов без симптомов активного воспаления (на момент обследования и по анамнезу) были выявлены нормальные показатели МПКТ [13, 82].

По степени выраженности структурных изменений, оцениваемых по рентгенологическому индексу BASRI [83], можно условно разделить АС на нетяжелый и тяжелый (с небольшими и выраженными структурными изменениями) [84]. АС классифицируется как нетяжелый (с небольшими структурными изменениями) при счете индекса BASRI в одной межпозвонковой единице от 0 до 1 и как тяжелый (с выраженными структурными изменениями) при счете от 2 до 4 (оцениваются рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника и крестцово-подвздошных суставов).

При небольших структурных изменениях у больных АС нет синдесмофитов, сохранена подвижность позвоночника. Кроме того, эти пациенты регулярно занимаются лечебной физкультурой (больше, чем здоровые лица). Поэтому ОП поясничного отдела позвоночника у больных с нетяжелым АС никак не связан с низкой физической активностью. В то же время в ряде работ [4, 39] выявлено достоверное снижение МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациентов с нетяжелым АС (без синдесмофи-

¹Wnt — от англ. Wigless (бескрылый). Мутация гена *Wnt* приводит к отсутствию крыльев у взрослой дрозофилы. Wnt-протеины присутствуют в организме человека и играют ключевую роль в росте и развитии клеток костной ткани [67].

тов) по сравнению со здоровыми лицами. Авторы делают вывод, что ОП при нетяжелом АС ассоциируется с активностью воспалительного процесса и не связан с иммобилизацией. Более того, в работе D. Mitra и соавт. [4] показано, что частота переломов позвонков у больных с нетяжелым АС достоверно выше, чем у здоровых лиц (по их данным, соответственно у 16,7 и у 2,6%), несмотря на более молодой возраст пациентов по сравнению со здоровым контролем (в этом исследовании 37,2±1,4 и 56,1±1,6 года соответственно).

H.-R. Kim и соавт. [32] в своей работе показали, что снижение МПКТ в шейке бедренной кости у больных АС (длительность заболевания 5,5±0,9 года) коррелирует с различными индексами клинической активности. Была выявлена достоверная корреляция между МПКТ и объективными показателями активности АС (BASMI, СРБ и СОЭ), а также между МПКТ и субъективными показателями активности (BASDAI, BASFI и BAS-G). Авторы считают, что по снижению МПКТ можно косвенно судить об активности АС, а также подчеркивают, что ОП является частым, несмотря на молодой возраст пациентов (в этом исследовании 32,1±1,2 года), осложнением АС (по их данным, у 74% больных).

Таким образом, факторами риска снижения МПКТ авторы цитируемых работ считают: активность АС, высокие значения индексов BASDAI, BASFI, BASMI, повышенные острофазовые показатели воспаления (СОЭ, уровень СРБ), периферический артрит, маркеры костной резорбции, а также показатели BASRI, счета синдесмофитов, mSASSS [2, 6, 80, 81, 85–91].

Ряд исследователей [2, 56] выявили более выраженное снижение МПКТ у больных с синдесмофитами. Эти пациенты, как и предполагалось, имели большую длительность АС. В то же время корреляции между МПКТ и длительностью заболевания в этих работах не выявлено. Более того, даже при небольшой длительности заболевания, при наличии синдесмофитов у пациентов чаще отмечалось снижение МПКТ.

Другие авторы обнаружили обратную закономерность: достоверное снижение МПКТ у пациентов без синдесмофитов поясничного отдела позвоночника и повышение МПКТ в группе больных, имеющих синдесмофиты, при одинаковой длительности заболевания в обеих группах [92]. Эти данные можно объяснить следующим образом: несмотря на продолжающуюся потерю костной массы в трабекулярной кости, в периферических отделах позвоночного столба происходят процессы костеобразования, искажающие результаты денситометрии позвоночника в прямой проекции [92, 93].

Таким образом, у пациентов с продвинутой стадией АС достаточно сложно интерпретировать результаты определения МПКТ, полученные с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) при сканировании поясничного отдела позвоночника в прямой проекции. Костеобразование при АС может привести к завышенной оценке суммарной МПКТ, в результате чего показатели окажутся нормальными или даже повышенными при наличии у пациента ОП [2, 3, 65].

Методом, позволяющим корректировать повышение МПКТ поясничного отдела позвоночника при АС, является латеральное сканирование. Приборы для латерального сканирования позволяют проводить обследование лишь самого тела позвонка, состоящего на 80% из трабекуляр-

ной кости, и исключают измерение МПКТ фасеточных суставов, кортикальных структур, а также передних и задних синдесмофитов [65, 93, 94].

В ряде исследований [19, 65, 94, 95] показано, что латеральное ДРА-сканирование поясничного отдела является более чувствительным методом оценки МПКТ, чем прямое сканирование у пациентов с АС. В работе M.B. Baskan и соавт. [96] продемонстрировано, что при сравнении данных денситометрии поясничного отдела позвоночника у больных АС и у здоровых лиц показатели МПКТ были достоверно ниже у больных АС при использовании латерального ДРА-сканирования, но не различались в случае прямого сканирования. По данным исследования E. Klingberg [19], различия между показателями прямого и латерального сканирования поясничного отдела позвоночника у больных АС увеличиваются с повышением значений mSASSS ($rS=0,389$; $p<0,001$) и BASMI ($rS=0,296$; $p=0,001$), преимущественно у пациентов мужского пола. Снижение МПКТ в первую очередь обнаруживается в трабекулярной кости в связи с тем, что она метаболически более активна, чем кортикальная. Таким образом, латеральное сканирование раньше выявит развитие ОП [97, 98].

В работе E. Klingberg [19] показано, что наиболее точные результаты денситометрии у больных АС были получены при оценке объемной МПКТ.

Использование в приборах ДРА комбинации прямого и латерального режимов сканирования позволяет оценить трехмерную, или объемную, МПКТ (vBMD) [99]. Величина МПКТ, получаемая в результате сканирования в одной проекции, соответствует соотношению между содержанием минеральных веществ в кости и сканированной площадью кости и называется поверхностной МПКТ (aBMD). Величина поверхностной МПКТ зависит как от плотности кости, так и от ее размеров, в то время как величина объемной МПКТ не зависит от размера кости [99]. У мужчин кости крупнее, чем у женщин, поэтому показатели aBMD у мужчин выше, в то время как величина vBMD не зависит от пола пациента [100].

По мнению E. Karberg и соавт. [56], наиболее чувствительным методом для определения остеопении и ОП при АС, в том числе и у пациентов без синдесмофитов, является денситометрия шейки бедренной кости. Этой точки зрения придерживаются и английские ревматологи [101]. В работе R. Bessant и A. Keat [2] показано, что у больных АС имеется корреляция между снижением МПКТ в шейке бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника.

В случае выраженных структурных изменений позвоночника у больных АС для определения костной массы используют более современные методы обследования, такие как количественная компьютерная томография (ККТ) [81, 102]. В ряде работ [8, 103] показано, что для выявления ОП у больных АС ККТ является более чувствительным методом, чем латеральное ДРА-сканирование. Это связано с минимальным влиянием остеопролиферации на результаты определения МПКТ с помощью ККТ [102].

В своей статье D. Wendling [18] подчеркивает, что ОП при АС зависит от ряда факторов и что на разных стадиях заболевания в патологический процесс могут быть вовлечены различные механизмы. При длительном течении АС на прогрессирование ОП, безусловно, также влияет иммобилизация пациентов [2, 18, 104].

Отдельные авторы [2, 17] считают, что снижение МПКТ как в шейке бедренной кости, так и в поясничном

отделе позвоночника, ассоциируется с длительностью заболевания. В работе О. Altimag и соавт. [16] была выявлена отрицательная корреляция между МПКТ поясничного отдела позвоночника и длительностью АС. В то же время авторы не обнаружили корреляции между снижением МПКТ и показателями активности АС. Острофазовые показатели воспаления (СОЭ, уровень СРБ) далеко не всегда повышены у больных АС. Возможно, это отразилось на результатах исследования. Авторы работы делают вывод, что выявление и лечение ОП особенно важно на поздних стадиях АС.

При СпА усиление костной резорбции в сочетании с избыточным костеобразованием приводит к снижению прочности кости и ригидности позвоночника. Возможно, ригидность позвоночника, возникающая в результате образования синдесмофитов и анкилозирования, сама по себе увеличивает риск перелома [20, 105].

При гистологических исследованиях биоптатов из гребня подвздошной кости и ребер больных АС Y.S. Lee и соавт. [106] выявили повышение относительной массы и плотности остеоидов и истончение трабекул. Отдельные авторы [5, 80] связывают данный феномен с нарушением метаболизма витамина D.

Известно, что при АС увеличен только риск переломов позвоночника, но не других локализаций [8, 19, 107]. По данным R. Bessant и A. Keat [2], у больных с давностью АС >5 лет ОП позвоночника достоверно увеличивает риск компрессионных переломов позвонков. Более того, в работе J. Jun и соавт. [86] продемонстрировано, что снижение костной массы в бедренной кости при АС коррелирует с переломами позвоночника. В других работах [4] не обнаружено корреляции между снижением МПКТ в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника и частотой возникновения переломов позвонков у больных АС.

Многие авторы [6, 81, 85–90, 92] подчеркивают высокую частоту переломов позвонков у больных АС. Эти данные были проанализированы в обзоре 2006 г. [80]. По результатам различных исследований, частота переломов сильно зависела от подбора пациентов и от дефиниции перелома позвонка. В ретроспективном популяционном исследовании [85] авторы сообщают об увеличении отношения шансов перелома позвонков до 7,7 (95% доверительный интервал 4,3–12,6). Этот показатель был выше у лиц мужского пола (10,7 – у мужчин и 4,2 – у женщин) и повышался в течение первых 5 лет, достигая пика через 20–30 лет от начала заболевания. Риск компрессионных переломов позвонков у больных АС в 7 раз выше, чем у здоровых лиц того же пола и возраста [8]. В том же исследовании было показано, что распространенность переломов других локализаций у больных АС была подобна таковой в контрольной популяции.

К факторам риска переломов позвоночника при АС относят наличие предшествующих переломов позвонков в анамнезе, мужской пол, возраст, низкую массу тела, выраженность снижения МПКТ (в том числе в бедренной кости), длительность заболевания, выраженность образования синдесмофитов, активность АС, наличие периферического артрита, ограничение функции позвоночника, курение [2, 4, 6, 19, 80, 81, 85–90, 108]. Наличие перелома позвонка у пациента с АС, число и степень тяжести этих переломов («немых» или клинически выраженных) ассоциируются с возрастающим риском возникновения новых переломов, даже в ближайшие сроки [87, 109, 110]. Более того, при любом значении МПКТ риск последующих пере-

ломов зависит от уже имеющегося перелома позвонка [111]. У лиц мужского пола переломы позвоночника возникают в более молодом возрасте [19]. При АС переломы тел позвонков и их дужек могут возникать при минимальных травмах, спонтанно или при падении с высоты собственного роста [2], чаще в тех сегментах, которые находятся между анкилозированными позвонками [80]. Необходимо отметить, что высокий риск переломов позвоночника у больных АС связан также с повышенным риском падения у этих пациентов по сравнению со здоровыми лицами того же пола и возраста [112], что вызвано биомеханическими изменениями позвоночника.

Проблемам диагностики переломов позвоночника у больных АС посвящен обзор W.F. Lems [113]. Большую вариабельность данных о частоте переломов позвонков при АС можно отчасти объяснить трудностями диагностики, особенно при наличии гиперкифоза грудного отдела позвоночника. Перелом тела позвонка может вызвать острую боль, усилить хроническую боль в позвоночнике, но может оказаться и «немым». Формирование в результате перелома клиновидной деформации позвонка способствует развитию гиперкифоза [87].

Усиление кифоза может, таким образом, расцениваться не только как результат самого спондилита, но и как показатель имеющихся клиновидных переломов тел позвонков [80, 90]. Прежде всего необходимо отметить, что только один из трех или четырех переломов позвонков диагностируется как «новый» перелом. Даже при наличии клинической симптоматики перелом может быть не распознан, так как при АС пациент привыкает к хронической боли в позвоночнике. Возникновение боли может ошибочно трактоваться как усиление активности спондилита. Но даже в том случае, когда врач заподозрил перелом позвоночника у больного АС, рентгенографии в ряде случаев бывает недостаточно для верификации диагноза. У пациентов с АС, помимо компрессионных переломов тел позвонков, часто возникают переломы дужек, которые особенно трудно диагностировать на обычных рентгенограммах, но они отчетливо видны на томограммах [114].

На показатель частоты переломов позвонков при АС оказывает влияние дефиниция степени деформации тела позвонка. До сих пор продолжаются дискуссии по поводу того, какую деформацию считать переломом. Несмотря на то что ученые постепенно приходят к общему мнению в отношении дефиниции перелома позвонка, золотого стандарта диагностики этих переломов все еще нет [115]. Кроме того, нет данных о распространенности деформаций/переломов позвонков в популяции у лиц молодого возраста, что вызывает определенные сложности при интерпретации данных у пациентов с АС моложе 50 лет.

Рентгеноморфометрический анализ тел позвонков включает измерение передней, средней и задней высоты тела позвонка на боковой рентгенограмме и вычисление индексов тел позвонков: переднезадний индекс (соотношение передней и задней высоты тела позвонка), среднезадний индекс (отношение высоты среднего отдела тела позвонка к задней высоте) и заднезадний индекс (отношение задней высоты тела исследуемого позвонка к задним высотам одного-двух вышележащих и одного-двух нижележащих тел позвонков) [116]. Для оценки деформаций позвонков применяются различные количественные методы [116, 117], чаще – метод Джананта [116]. При этом индекс тела позвонка <0,8 (80%) говорит о нормальной

его конфигурации; индекс 0,76–0,79 — о слабой; 0,61–0,75 — об умеренной и <0,61 — о выраженной деформации тел позвонков.

Диагноз перелома тела позвонка во многих случаях, особенно при АС, затруднителен, так как его деформация зачастую недостаточно выражена, и, оценивая форму позвонка, исследователь может ошибиться [118]. Индекс тела позвонка <0,8 (<80%) свидетельствует о деформации и ассоциируется со снижением объема кости по результатам микро-КТ более чем на 20% [119].

Многие авторы [88, 89, 107] сообщают о необычной локализации переломов позвоночника (шейного отдела, зубовидного отростка), о повреждении задних структур позвонков и о других анатомических локализациях (трансвертебральных, трансдисковых, проходящих через синдесмофиты), а также о неврологических осложнениях различной степени выраженности [2, 114]. При необычных локализациях переломов (шейный уровень, задние структуры) и/или при возникновении неврологических осложнений возможна длительная утрата трудоспособности, а в некоторых случаях и смертельный исход [15]. Для адекватной визуализации переломов необходимо использование современных технологий, таких как скинтиграфия, КТ и МРТ. Задержка с обследованием этих пациентов приводит к ухудшению прогноза [114].

В отличие от переломов позвоночника, связанных с постменопаузальным ОП, у больных АС после перелома тела или задних структур позвонка нередко встречаются неврологические осложнения. Возможно возникновение псевдоартроза с нестабильностью в задних структурах позвоночника, связанной с неполноценным заживлением переломов [6, 114]. Возникновению нестабильных переломов позвонков при продвинутом АС способствует изменение структуры позвоночника [8]. В случае тяжелых или хронических неврологических расстройств приходится прибегать к оперативному вмешательству. Хирургическая коррекция переломов позвонков в случае выраженного ОП может быть проблематичной [114]. С целью снижения риска переломов позвоночника у больных АС необходимо как предотвратить снижение костной массы в центральной части тела позвонка, так и уменьшить патологическое костеобразование в периферических отделах позвоночного столба [112].

Медикаментозную терапию ОП у больных АС следует проводить при наличии предшествующего перелома позвонка в анамнезе или при значении Т-критерия $\leq 2,5$ [20].

Проблема лечения ОП при СпА требует дальнейшего изучения. Раннее применение ингибиторов ФНО α способно предотвратить развитие ОП у пациентов с АС [120]. Ингибиторы ФНО α за счет своего противовоспалительного эффекта блокируют активацию ОК [22, 55, 104]. Положительная динамика МПКТ при лечении больных СпА инфликсимабом [45] и этанерцептом [46] была показана в исследованиях F. Allai и соавт. [45] и H. Marzo-Ortega и соавт. [46]. При использовании инфликсимаба [45], помимо достоверного повышения МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости через 6 мес лечения, также выявлено повышение уровня остеокальцина, маркера костеобразования, причем без соответствующего изменения маркера костной резорбции. В другом исследовании [46] изучалась динамика МПКТ у двух групп пациентов со СпА. Больным основной группы проводилось лечение этанерцептом, больным контрольной группы назначались

нестероидные противовоспалительные препараты и сульфасалазин. Выявлено достоверное повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости у пациентов, леченных этанерцептом, по сравнению с группой контроля.

Отдельные авторы [55, 104] в комплексном лечении АС рекомендуют применение бисфосфонатов, препаратов кальция и витамина D [97, 104]. В ряде работ показано, что около 20% больных АС имеют дефицит витамина D [57, 96].

В работах W.P. Maksymowych и соавт. и некоторых других исследователей [121–127] проводилась оценка противовоспалительного эффекта бисфосфонатов при АС и СпА.

Бисфосфонаты широко применяются в лечении таких заболеваний, как ОП, болезнь Педжета, синдром SAPHO, гиперкальциемия, злокачественные заболевания костей [128]. Они являются мощными ингибиторами активности ОК [129].

Иммуногистохимические исследования показали, что в энтезисах больных АС, в отличие от больных РА и здоровых лиц, присутствуют ОК [42]. Помимо антиостеокластического эффекта, повышения МПКТ и предотвращения переломов костей [130], бисфосфонаты обладают рядом противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств [131]. Они селективно ингибируют клетки моноцитарно-макрофагального ряда [132] и подавляют выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ1, ФНО α и ИЛ6 [133]. Поэтому бисфосфонаты, по-видимому, могут сдерживать развитие костной резорбции, связанной с воспалением [123].

Применению памидроната (ПМД) при АС было посвящено 6 открытых и одно рандомизированное контролируемое исследование [121–127]. При АС и СпА использовали аминокислотный бисфосфонат ПМД в виде внутривенных инфузий, что обеспечивало, по сравнению с другими бисфосфонатами, применяющимися перорально, достаточно высокую концентрацию препарата в плазме и быстрый клинический эффект [60, 128].

Плацебоконтролируемое исследование с ПМД практически не осуществимо в связи с высокой частотой постинфузионных реакций. W.P. Maksymowych и соавт. [129] провели рандомизированное контролируемое исследование по сравнению эффективности и переносимости разных доз ПМД (60 и 10 мг внутривенно 1 раз в месяц в течение 6 мес). Считается, что 10 мг — это минимальная доза ПМД, которая может вызвать постинфузионную реакцию в виде повышения температуры и артралгий. У пациентов с АС и СпА отмечена только умеренная клиническая эффективность препарата, более выраженная при аксиальной форме заболевания. Эффект, как правило, наступал после 3 мес лечения. Эффективность лечения ПМД была выше при использовании дозы 60 мг или в случае коротких интервалов между инфузиями [60, 134]. ПМД оказался эффективен только в отношении клинических проявлений заболевания (BASDAI, BASFI) и не влиял на лабораторные маркеры воспаления. Другие авторы не подтвердили сообщение об эффективности ПМД при АС [123].

По данным E. Toussirot и соавт. [128], ПМД был эффективен у пациентов с АС с вовлечением в патологический процесс передней грудной стенки. Интересно, что у больных с синдромом SAPHO отмечен яркий клинический эффект в отношении грудиноключичного гиперостоза [135].

Исследование остеопротективного эффекта бисфосфонатов при АС проводилось только в двух работах [123, 125]. Н. Haibel и соавт. [123] при назначении ПМД пациентам с АС проводили денситометрию (ДРА) бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. Ни у одного пациента с клиническим улучшением через 6 мес (улучшение индекса BASDAI) не было достоверной корреляции с МПКТ. В другой работе [125] при использовании ПМД у больных АС проводили также оценку биохимических показателей костного метаболизма. Исследовали динамику маркера костной резорбции С-телопептида, а также маркеров костеобразования остеокальцина и щелочной фосфатазы. ПМД достоверно снизил уровень биохимических показателей костной резорбции и костеобразования. Этот эффект может оказать благоприятное воздействие на костный метаболизм при АС.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2000;285(6):785–95.
2. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? J Rheumatol. 2002;29(7):1511–19.
3. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis; update on pathogenesis and management. Am J Med. 2005;118(6):592–603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.amjmed.2005.01.001>.
4. Mitra D, Elvins DM, Spenden DJ et al. The prevalence of vertebral compression fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. Rheumatology (Oxford). 2000;39:85–9.
5. Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2004;7(4):291–5.
6. Baek HJ, Kang SW, Lee YJ et al. Osteopenia in men with mild and severe ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2005;26(1):30–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00296-004-0516-3>.
7. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. Calcif Tissue Int. 2004;75:90–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00223-004-0287-6>.
8. Madsen OR. Bone mineral density and fracture risk in patients with ankylosing spondylitis. Ugeskr Laeger. 2008;170(48):3956–60.
9. Bolzner C, Muller A, Braunig E et al. Collagen breakdown in ankylosing spondylitis—relationship to disease related parameters. Z Rheumatol. 2003;62(5):459–67.
10. Demis E, Roux C, Breban M et al. Infliximab in spondylarthropathy—influence on bone density. Clin Exp Rheumatol. 2002;20:185–6.
11. Allali F, Guedirra N, Hajjaj-Hassouni N. A case of post-pregnancy osteoporosis-related spinal fractures in association with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2005;24:435–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs10067-004-1074-5>.
12. Will R, Bhalla AK, Palmer R et al. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? Lancet. 1989;11:1483–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736%2889%2992932-2>.
13. Gratacos J, Collado A, Pons F et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. Arthritis Rheum. 1999;42:2319–24.
14. Toussiot E, Wendling D. Bone mass in ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2000;18 Suppl 21:S16–S20.
15. Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2004;71:291–5.
16. Altimag O, Karacos M, Soran N. Bone Mineral Density in Patients with Ankylosing Spondylitis. Rheumatism. 2008;23:42–5.
17. Ozdolap S, Sarkaya S, Akda B. Ankylosing Spondylitis and Bone Mineral Density. Rheumatism. 2004;19:37–42.
18. Wendling D. Bone Loss in Ankylosing Spondylitis: Can We Put the Puzzle Together? J Rheumatol. 2005;32(7):1184–5.
19. Klingberg E. Clinical study on osteoporosis in ankylosing spondylitis. [Dissertation]. Gothenburg: Centre for Bone and Arthritis Research Department of Rheumatology and Inflammation Research Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg; 2013.
20. Geusens P, Vosse D, van der Liden S. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2007;19(4):335–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097%2FBOR.0b013e328133f5b3>.
21. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2004;31:2236–41.
22. Насонов ЕЛ. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. Москва: Бином. Лаборатория знаний; 2003. С. 270, 348, 351–2, 356. [Nasonov EL. Rukovodstvo po osteoporozu. Benevolenskaya LI, editor. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy; 2003. P. 270, 348, 351–2, 356.]
23. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. Osteoporos Int. 2011;22:421–33. DOI: doi: 10.1007/s00198-010-1319-x. Epub 2010 Jun 15. Review.
24. Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. Arthritis Res Ther. 2011;13(5):242. DOI: 10.1186/ar3375. Epub 2011 Sep 30.
25. Насонов ЕЛ, Самсонов МЮ. Новые направления исследования воспаления при ревматических заболеваниях. В кн: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. ВА Насоновой, НВ Бунчука. Москва: Медицина; 2001; С. 270. [Nasonov EL, Samsonov MYu. Novye napravleniya issledovaniya vospaleniya pri revmaticheskikh zabolovaniyakh. V kn: Izbrannyye lektzii po klinicheskoy revmatologii. Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. Moscow: Meditsina; 2001; P. 270.]
26. Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR et al. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. Immunol Rev. 2005;208(1):228–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111%2Fj.0105k2896.2005.00338.x>.
27. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor κ B ligand in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2001;44(2):253–9.
28. Horowitz MC, Xi Y, Wilson K, Kacena MA. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of TNF family and ligands. Cytokine and Growth Factor Review. 2001;12(1):9–18.
29. Lories RJ, Luyten FP. Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance: a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets. Clin Rheumatol. 2001;20(1):3–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs100670170095>.
30. Grimaud E, Soubigou L, Couillaud S et al. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis. Am J Pathol. 2003;163(5):2021–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0002->

- 9440%2810%2963560-2.
31. Atkins GJ, Harrison K, Findlay DM et al. RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1088–98. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359%2Fjbm.2003.18.6.1088>.
 32. Kim HR, Kim HY, Lee SH. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology.* 2006;45(10):1197–200. Epub 2006 Mar 27.
 33. Roux S, Orcel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. *Arthritis Res.* 2000;2:456–91. Epub 2000 Sep 6.
 34. Crotti TN, Smith MD, Weedon H et al. Receptor activator NF- κ B ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, osteoarthritis, and from normal patients: semiquantitative and quantitative analysis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:1047–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.61.12.1047>.
 35. Miller PD. A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011;3(6):271–82. DOI: [10.1177/1759720X11424220](http://dx.doi.org/10.1177/1759720X11424220).
 36. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol.* 2002;29:1430–6.
 37. Golmia RP, Sousa BD, Scheinberg MA. Increased osteoprotegerin and decreased pyridinoline levels in patients with ankylosing spondylitis: comment on the article by Gratacos et al. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3390–1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.10562>.
 38. Haynes DR, Barg E, Crotti TN et al. Osteoprotegerin expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies and osteoarthritis and normal controls. *Rheumatology.* 2003;42:123–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2F42.1.123>.
 39. Schett G. *Molecular Mechanisms of Spondyloarthropathies*. Edited by Carlos Lopez-Larrea and Roberto Diaz-Pena. Landes Bioscience and Springer Science+Business Media; 2009. P. 92.
 40. Manolagos SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling – emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;332:305–11.
 41. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369:1379–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736%2807%2960635-7>.
 42. Francois RJ, Neure L, Sieper J et al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:713–20.
 43. Clegg DO. The promise of TNF inhibitors in treatment of ankylosing spondylitis. *J Musculoskel Med.* 2004;21 suppl 2:27–33.
 44. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Two years maintenance of efficacy and safety of infliximab in treatment of ankylosing spondylitis with infliximab – a double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Lancet.* 2002;359:1187–93.
 45. Allali F, Breban M, Porcher R et al. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumor necrosis factor α . *Ann Rheum Dis.* 2003;62(4):347–49.
 46. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G et al. Bone mineral density improvement in spondyloarthropathy after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1020–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.62.10.1020>.
 47. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1568–75.
 48. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF et al. Regulation of interleukin-6 osteoclastogenesis and bone mass by androgens. *J Clin Invest.* 1995;95:2886–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172%2FJCI117995>.
 49. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000;289:1504–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126%2Fscience.289.5484.1504>.
 50. Yang PT, Kasai H, Xiao WG et al. Increased expression of macrophage colony stimulating factor in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1671–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2006.054874>.
 51. Graffen SL. Biology of recently discovered cytokines: interleukin-17 – a unique inflammatory cytokine with roles in bone biology and arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:240–7.
 52. Mei Y, Pan F, Gao J et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology.* 2011;30(2):269–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs10067-010-1647-4>.
 53. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ CD3+CD4- CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1069–76. DOI: [10.1038/nm.2817](http://dx.doi.org/10.1038/nm.2817).
 54. Kiltz U, Heldmann F, Baraliakos X, Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis in patients refractory to TNF-inhibition: are there alternatives? *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(3):252–60. DOI: [doi: 10.1097/BOR.0b013e3283524b82](http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283524b82).
 55. Lange U, Teichmann J, Stracke H. Correlation between plasma TNF- α , IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res.* 2000;5(12):507–11.
 56. Karberg K, Zochling J, Sieper J et al. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1290–8.
 57. Frank H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:343–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.52.5.343>.
 58. Toussiot E, Ricard-Blum S, Dumoulin G et al. Relationship between urinary pyridinium cross-links, disease activity and disease subsets of ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 1999;38(1):21–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2F38.1.21>.
 59. Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporosis Int.* 2003;14:995–1000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00198-003-1501-5>.
 60. Haibel H, Braun J, Maksymowych WP. Bisphosphonates: targeting bone in the treatment of spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6 Suppl 28):S162–6.
 61. Francois RJ, Gardner DL, Degrafe EJ, Bywaters EG. Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2–5.
 62. Laloux L, Voisin MC, Allain J et al. Immunohistological study of entheses in spondyloarthropathies: comparison in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(4):316–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.60.4.316>.
 63. Braun J, Baraliakos X, Zelder C et al. Clinical and histopathological findings in patients with ankylosing spondylitis before and after surgical treatment for axis correction and erection of the spine. *Arthritis Rheum.* 2006;54(Suppl):S466.
 64. Toussiot E, Dumoulin G, Nguyen NU et al. Changes in bone cell enzymatic activities in ankylosing spondylitis and relationship with the inflammatory process. *Arthritis Rheum.* 2006;54(Suppl):S466.
 65. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis – prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R108. DOI: [10.1186/ar3833](http://dx.doi.org/10.1186/ar3833).
 66. Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H et al. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. In manuscript 2013.
 67. Willert K, Brown JD, Danenberg E et al. Wnt proteins are lipid-

- modified and can act as stem cell growth factors. *Nature*. 2003;423(6938):448–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/2Fnature01611>. Epub 2003 Apr 27.
68. Qiu W, Chen L, Kassem M. Activation of non-canonical Wnt/JNK pathway by Wnt3a is associated with differentiation fate determination of human bone marrow stromal (mesenchymal) stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;413(1):98–104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/2Fj.bbrc.2011.08.061>. Epub 2011 Aug 22.
 69. Almeida M, Han L, Bellido T et al. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by beta-catenin-dependent and -independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT. *J Biol Chem*. 2005;280(50):41342–51.
 70. Boland GM, Perkins G, Hall DJ, Tuan RS. Wnt 3a promotes proliferation and suppresses osteogenic differentiation of adult human mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*. 2004;93(6):1210–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2Fjcb.20284>.
 71. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocytes: central conductors of bone biology in normal and pathological conditions. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012;204(3):317–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/2Fj.1748-1716.2011.02385.x>.
 72. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone*. 2008;42(4):606–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2007.12.224>. Epub 2008 Jan 12.
 73. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem*. 2008;283(9):5866–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/2Fjcb.M705092200>.
 74. Haugeberg G, Bennett AN, McGonagle D et al. Bone loss in very early inflammatory back pain in undifferentiated spondyloarthritis: a 1-year observational study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1364–6. DOI: [10.1136/ard.2009.124982](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.124982). Epub 2010 May 6.
 75. Sarikaya S, Basaran A, Tekin Y et al. Is osteoporosis generalized or localized to central skeleton in ankylosing spondylitis? *J Clin Rheumatol*. 2007;13(1):20–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/2F01.rhu.0000255688.83037.42>.
 76. Meirelles ES, Borelli A, Camargo OP. Influence of disease activity and chronicity on ankylosing spondylitis bone mass loss. *Clin Rheumatol*. 1999;18(5):364–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/2Fs100670050120>.
 77. Toussiot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(8):882–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/2Frheumatology/2F40.8.882>.
 78. Reid DM, Nicoll JJ, Kennedy NS et al. Bone mass in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1986;13:932–5.
 79. Насонов ЕЛ, Скрипникова ИА. В кн. Проблемы остеопороза в ревматологии. Под редакцией Насонова ЕЛ, Скрипниковой ИА, Насоновой ВА. Москва: СТИН; 1997, С. 357. [Nasonov EL, Skripnikova IA. V kn. Problemy osteoporoza v revmatologii. Nasonov EL, Skripnikova IA, Nasonova VA, editors. Moscow: STIN; 1997, P. 357.]
 80. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G et al. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(4):631–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/2Fj.rdc.2006.07.002>.
 81. Lange U, Kluge A, Strunk J et al. Ankylosing spondylitis and bone mineral density – what is the ideal tool for measurement? *Rheumatology Int*. 2005;26(2):115–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/2Fs00296-004-0515-4>.
 82. Maillefert JF, Aho LS, Maghraoui A et al. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. *Osteoporos Int*. 2001;12(7):605–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/2Fs001980170084>.
 83. 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(12):2263–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/2F1529-0131%28199812%2941%3A12%3C2263%3A%3AAID-ART23%3E3.3.CO%3B2-9>.
 84. Capaci K, Heggeler S, Argin M et al. Bone mineral density in mild and advanced ankylosing spondylitis. *Yonsei Medical J*. 2003;44(3):379–84.
 85. Cooper C, Carbone L, Michet CJ et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1877–82.
 86. Jun JB, Joo KB, Her MY et al. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1637–41.
 87. Geusens P, Vosse D, van der Heijde D et al. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1856–61.
 88. Vosse D, Feldtkeller E, Eriksen J et al. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2004;31:1981–85.
 89. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P et al. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2006;26(3):234–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/2Fs00296-004-0556-8>. Epub 2005 Mar 11.
 90. Vosse D, van der Heijde D, Landewe R et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):770–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/2Fard.2005.044081>.
 91. Vasdev V, Bhakuni D, Garg MK et al. Bone mineral density in young males with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2011;14(1):68–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/2Fj.1756-185X.2010.01577.x>.
 92. Millaji AB, Updhyay SS, Ho EK. Bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Bone Joint Surg Br*. 1994;76(4):660–5.
 93. Bronson W, Walker S, Allen S. Osteoporosis in ankylosing spondylitis: “hidden” loss of vertebral body bone mass detected by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA). *Arthritis Rheum*. 1992;35:5243.
 94. Gilgil E, Kacar C, Tuncer T et al. The association of syndesmophytes with vertebral bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2005;32(2):292–4.
 95. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1998;25(5):929–35.
 96. Baskan MB, Dogan PY, Sivas F et al. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatology Int*. 2010;30(3):375–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-0975-7>. Epub 2009 Aug 14.
 97. Greenspan SL, Maitland-Ramsey L, Myers E. Classification of osteoporosis in the elderly is dependent on site-specific analysis. *Calcif Tissue Int*. 1996;58(6):409–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/2Fbfb02509439>.
 98. Gramp S, Genant HK, Mathur A et al. Comparison of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res*. 1997;12(5):697–711. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/2Fjbm.1997.12.5.697>.
 99. Faulkner RA, McCulloch RG, Fyke SL et al. Comparison of areal and estimated volumetric bone mineral density values between older men and women. *Osteoporos Int*. 1995;5(4):271–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/2Fbfb01774017>.
 100. Seeman E. The growth and age-related origins of bone fragility in men. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(2):100–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/2Fs00223-004-0289-4>.
 101. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2003;30(4):779–82.

102. El Maghraoui A, Tellal A, Chaouir S et al. Bone turnover markers, anterior pituitary and gonadal hormones, and bone mass evaluation using quantitative computed tomography in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2005;24(4):346–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs10067-004-1039-8>. Epub 2004 Dec 8.
103. Devogelaer JP, Mالدague B, Malghem J et al. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single- and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1992;35(9):1062–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.1780350911>.
104. Maksymowich WP. Expanding the therapeutic horizon in AS. *Can Fam Physician*. 2004;50:257–62.
105. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocr Rev*. 2007;28(2):151–64.
106. Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med*. 1997;103(3):233–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2FS0002-9343%2897%2900143-5>.
107. Vosse D., Landewe R, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis and the risk of fractures – results of a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1839–42. DOI: 10.1136/ard.2008.100503. Epub 2008 Dec 9.
108. Ghozlan I, Ghazi M, Nouijai A et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009;44:772–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bone.2008.12.028>.
109. Black DM, Arden NK, Palermo L et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res*. 1999;14(5):821–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1359%2Fjbm.1999.14.5.821>.
110. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Fjama.285.3.320>.
111. Siris ES, Genant HK, Laster AJ et al. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int*. 2007;18(6):761–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00198-006-0306-8>.
112. Sambrook P, Geusens P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2012;4(4):287–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177%2F1759720X12441276>.
113. Lems WF. Clinical relevance of vertebral fractures. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):2–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2006.058313>.
114. Wang YF, Teng MM, Chang CY et al. Imaging manifestations of spinal fractures in ankylosing spondylitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(8):2067–76.
115. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367(9527):2010–18.
116. Genant HK, Wu C, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.5650080915>.
117. Eastell R, Cedel S, Wahner H et al. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 1991;6(3):207–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.5650060302>.
118. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. ЛИ Беневоленской, ОМ Лесняк. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 56 [Klinicheskie rekomendatsii. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Benevolenskaya LI, Lesnyak OM, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 56]
119. Genant HK, Delmas PD, Chen P et al. Severity of vertebral fracture reflects deterioration of bone microarchitecture. *Osteoporos Int*. 2007;18(1):69–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007%2Fs00198-006-0199-6>.
120. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):175–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2007.084426>.
121. Maksymowich WP, Jhangri GS, Leclercq S et al. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1998;25(4):714–7.
122. Maksymowich WP, Lambert R, Jhangri GS et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:144–55.
123. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology*. 2003;42(8):1018–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2Fkfg256>.
124. Grover R, Shankar S, Aneja R et al. Treatment of ankylosing spondylitis with pamidronate: an open label study. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(5):688–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2005.041392>.
125. Cairns AP, Wright SA, Taggart AJ et al. An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis and its effect on biochemical markers of bone turnover. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):338–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2004.022871>.
126. Toussiot E, Le Huede G, Lohse A et al. Transient efficacy of pulse pamidronate in active spondylarthropathies: an open study of 35 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(3):348.
127. Maksymowich WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):766–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.10139>.
128. Toussiot E, Wendling D. Antiinflammatory Treatment With Bisphosphonates in Ankylosing Spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(4):340–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097%2FBOR.0b013e328133f57b>.
129. Fleisch H. Bisphosphonates: preclinical. In: Fleisch H III, editor. *Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient*. New York: Parthenon Publishing Group; 1997. P. 32–57.
130. Van Offel JF, Schuerwegh AJ, Bridts CH et al. Influence of cyclic intravenous pamidronate on proinflammatory monocytic cytokine profiles and bone density in rheumatoid arthritis treated with low dose prednisolone and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(1):13–20.
131. Maksymowich WP. Bisphosphonates: anti-inflammatory properties. *Antiinflammatory Anti Allergic Agents. Curr Med Chem*. 2002;1:15–28.
132. Sansoni P, Passeri G, Fagnoni F et al. Inhibition of antigen-presenting cell function by alendronate in vitro. *J Bone Miner Res*. 1995;10(11):1719–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.5650101115>.
133. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkonen J. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL1 beta, IL6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res*. 1995;12(6):916–22.
134. Toussiot E, Wendling D. Bisphosphonates as anti-inflammatory agents in ankylosing spondylitis and spondylarthropathies. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(1):35–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1517%2F14656566.6.1.35>.
135. Amital H, Applbaum YH, Aamar S et al. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open label study of 10 patients. *Rheumatology*. 2004;43(5):658–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2Fkeh149>.