

Изменяется ли минеральная плотность кости при раннем аксиальном спондилоартрите?

Губарь Е.Е., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б., Румянцева О.А., Шубин С.В.,
Годзенко А.А., Смирнов А.В., Глухова С.И., Урумова М.М., 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: Елена Ефимовна Губарь;
gubarelena@yandex.ru

Contact: Elena Gubar;
gubarelena@yandex.ru

Поступила 26.06.16

Частота остеопороза (ОП), а также механизм его развития у больных анкилозирующим спондилитом (АС) и другими спондилоартритами (СпА) изучены недостаточно. Предполагается, что ведущим фактором ОП при АС является стойкая воспалительная активность заболевания.

Цель — изучить минеральную плотность кости (МПК) поясничного отдела (ПО) позвоночника и шейки бедренной кости (ШБК) у пациентов с ранним аксиальным СпА (аксСпА) и выявить ее связь с воспалительной активностью заболевания.

Материал и методы. Обследовано 150 пациентов (59 мужчин и 91 женщина) в возрасте от 18 до 45 лет с воспалительной болью в позвоночнике длительностью ≥ 3 мес и ≤ 5 лет. Диагноз аксСпА был установлен в соответствии с критериями ASAS 2009 г. Для оценки активности использовали индексы BASDAI и ASDAS-СРБ, функционального статуса — BASFI. Обследование включало: определение HLA-B27, рентгенографию таза и ПО позвоночника, магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) и ПО позвоночника, тазобедренных суставов (ТБС; при наличии клинических признаков их поражения), денситометрию ПО (L_{1-IV}) позвоночника и ШБК. Учитывая молодой возраст пациентов, для оценки МПК использовали Z-критерий. Сниженной МПК считается значение Z-критерия -2 SD и менее хотя бы в одном из исследуемых отделов.

Результаты и обсуждение. Медиана Z-критерия составила $-0,7 [-1,3; -0,2]$ SD для шейки бедренной кости и $-0,9 [-1,6; -0,6]$ SD для ПО позвоночника. Сниженная хотя бы в одном исследуемом отделе МПК диагностирована у 27 (18,0%) больных. У 21 (14,0%) пациента имелась сниженная костная масса в ПО, у 8 (5,3%) — в ШБК.

У двух (1,3%) больных диагностирована остеопения в двух исследуемых отделах. Не выявлено ассоциации между снижением МПК и возрастом, полом, активностью заболевания (BASDAI, ASDAS-СРБ), лабораторными показателями воспаления (СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ). Выявлена ассоциация между наличием воспалительных изменений (ВИ) по данным МРТ в ПО позвоночника (МРТ-спондилит) и сниженной МПК хотя бы в одном из исследуемых отделов. МРТ-спондилит был выявлен у 27 (18,0%) больных. Сниженная МПК в любом из исследуемых отделов скелета наблюдалась у 9 (33,3%) из 27 больных, имевших МРТ-спондилит, у остальных 18 (66,7%) были нормальные значения МПК. При отсутствии МРТ-спондилита остеопения определялась у 18 (14,6%) больных, нормальные показатели МПК — у 105 (85,4%; $p=0,03$).

Также была выявлена взаимосвязь между наличием МРТ-спондилита и сниженной МПК в этом же отделе. Остеопения в ПО выявлена у 7 (25,9%) пациентов с МРТ-спондилитом, а у 20 (74,1%) МПК ПО оставалась в пределах нормы. При отсутствии МРТ-спондилита остеопения в ПО наблюдалась у 14 (11,4%) пациентов, а у 109 (88,6%) — МПК ПО была нормальной ($p<0,05$).

Заключение. Выявлена ассоциация между наличием ВИ в ПО позвоночника по данным МРТ и сниженной МПК в этом же отделе. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что потеря костной массы в телах позвонков при раннем аксСпА — результат локального воспаления.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; спондилит по данным магнитно-резонансной томографии; минеральная плотность кости.

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Дубинина ТВ, Дёмина АБ и др. Изменяется ли минеральная плотность кости при раннем аксиальном спондилоартрите? Научно-практическая ревматология. 2016;54(Прил 1):29-32.

DOES BONE MINERAL DENSITY CHANGE IN EARLY AXIAL SPONDYLOARTHRITIS?

Gubar E.E., Dubinina T.V., Dyomina A.B., Rumyantseva O.A., Shubin S.V.,
Godzenko A.A., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Urumova M.M., Erdes Sh.F.

The rate of osteoporosis (OP) and the mechanism of its development in patients with ankylosing spondylitis (AS) and other spondyloarthritides (SpA) have not been sufficiently investigated. Steady-state inflammatory disease activity is anticipated to be the leading factor of OP in AS.

Objective: to investigate lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) bone mineral density (BMD) in patients with early axial SpA (axSpA) and to reveal its association with inflammatory disease activity.

Subjects and methods. A total of 150 patients (59 men and 91 women) aged 18 to 45 years with inflammatory back pain for ≥ 3 months and ≤ 5 years were examined. The diagnosis of axSpA was established in accordance with the 2009 ASAS criteria. BASDAI and ASDAS-CRP were used to assess activity and functional status was evaluated with BASFI. The examination included determination of HLA-B27, X-ray of the pelvis and LS, magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints, LS, and hip joints (in the presence of clinical signs of their involvement), and densitometry of LS (L_{1-IV}) and FN. By taking into account the patients' young age, the Z score was used to estimate BMD. The Z-score -2 SD or lower in at the least one of the regions examined is considered to be diminished BMD.

Results and discussion. The median Z-score was $-0,7 [-1,3; -0,2]$ SD for FN and $-0,9 [-1,6; -0,6]$ SD for LS. Reduced BMD in at the least one of the regions examined was diagnosed in 27 (18,0%) patients. There was lower BMD in LS in 21 (14,0%) patients and in FN in 8 (5,3%). Two (1,3%) patients were diagnosed as having osteopenia in the two examined regions. There was no association between diminished BMD and age, gender, disease activity assessed with BASDAI, ASDAS-CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). An association was found between inflammatory LS changes, as evidenced by MRI (MRI spondylitis), and reduced BMD in at least one of the examined regions. MRI spondylitis was detected in 27 (18,0%) patients. Decreased BMD in any of the examined skeletal regions was seen in 9 (33,3%) of the 27 patients having MRI spondylitis; the remaining 18 (66,7%) patients had normal BMD values. In the absence of MRI spondylitis, osteopenia was identified in 18 (14,6%) patients; normal BMD values were noted in 105 (85,4%); $p = 0,03$.

There was also a relationship between the presence of MRI spondylitis and diminished BMD in the same region. LS osteopenia was found in 7 (25.9%) patients with MRI spondylitis and LS BMD remained within the normal range in 20 (74.1%). In the absence of MRI spondylitis, LS osteopenia was observed in 14 (11.4%) patients and LS BMD was normal in 109 (88.6%) ($p < 0.05$).

Conclusion. There was an association between inflammatory LS changes, as evidenced by MRI, and reduced BMD in the same region. Our findings confirm the hypothesis that bone mass loss in the vertebral bodies in early axSpA results from local inflammation.

Key words: axial spondyloarthritis; magnetic resonance imaging spondylitis; bone mineral density.

For reference: Gubar EE, Dubinina TV, Dyomina AB, et al. Does bone mineral density change in early axial spondyloarthritis? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):29-32.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-29-32>

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением ее качества (микроархитектоники), что приводит к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме [1]. При анкилозирующем спондилите (АС) и спондилоартритах (СПА) имеется высокий риск развития ОП, причем потеря костной массы выявляется уже на ранних стадиях заболевания [2–4]. По данным многочисленных исследований [4–6], снижение минеральной плотности кости (МПК) при АС происходит преимущественно в аксиальном скелете и в шейке бедренной кости (ШБК), но не в костях предплечья. Уже на ранних стадиях СПА у 14–27% пациентов выявляется снижение костной массы в поясничном отделе (ПО) позвоночника, у 4–14% больных — в проксимальном отделе бедренной кости [2, 7]. При раннем аксиальном СПА (аксСПА), когда еще нет типичных структурных изменений позвоночника, способствующих иммобилизации пациентов, потеря костной массы, по мнению большинства авторов, связана со стойкой воспалительной активностью заболевания [3].

В основе патологических механизмов костной резорбции при СПА лежит воспаление, а более конкретно — дисбаланс в системе RANKL/остеопротегерин [8]. Провоспалительные цитокины, играющие важную роль в патогенезе СПА, такие как фактор некроза опухоли α (ФНО α) [9], интерлейкин 17 (ИЛ17) [10], ИЛ23 [10] и некоторые другие, обладают способностью стимулировать резорбцию костной ткани.

В ряде работ [11, 12] была показана взаимосвязь между снижением МПК и повышением острофазовых показателей воспаления, СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ) у больных ранним аксСПА. Другими авторами [3, 4] была выявлена ассоциация между потерей костной массы и наличием воспалительных изменений (ВИ) в близлежащих отделах аксиального скелета по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Исследований, посвященных изучению взаимосвязи между снижением МПК и воспалительной активностью заболевания у больных ранним аксСПА, в России до настоящего времени не проводилось.

Цель настоящего исследования состояла в изучении МПК ПО позвоночника и ШБК у пациентов с ранним аксСПА и связи МПК с активностью заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 150 пациентов (59 мужчин и 91 женщина) с диагнозом аксСПА, установленным в соответствии с классификационными критериями Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) 2009 г. [13]. В научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой отбирались больные в возрасте от 18 до 45 лет, имеющие воспалительную боль в спине (ВБС), в соответствии с критериями ASAS, длительностью ≤ 5 лет. В исследование

не включались беременные женщины, пациенты, имеющие противопоказания к проведению МРТ (пейсмекер, эндопротез тазобедренного сустава, металлоконструкции на позвоночнике и др.), а также больные с тяжелой органической патологией, алкоголизмом, наркоманией, психическими заболеваниями. Все пациенты проживали в Москве или Московской области и последовательно обратились в поликлинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с марта 2012 г. по декабрь 2014 г.

Средний возраст пациентов составил $28,4 \pm 6,8$ года, длительность заболевания — $23,3 \pm 16,4$ мес. У 42% больных помимо ВБС имелся периферический артрит, у 31,5% были клинические признаки поражения тазобедренных суставов (ТБС). У 48,7% пациентов определялись энтезиты, у 5,3% — дактилит. Внескелетные проявления встречались нечасто: увеит был выявлен у 4,7% больных, псориаз — у 6%, воспалительные заболевания кишечника — у 1,3% пациентов. Медиана [25-й; 75-й перцентили] уровня СРБ составила 4,3 [1,0; 20,6] мг/л, СОЭ — 8 [5; 24] мм/ч (по Панченкову). У большинства (79,3%) больных был выявлен HLA-B27-антиген. У половины (51,3%) пациентов при включении в исследование при рентгенографии обнаружен достоверный сакроилит; таким образом, им уже мог быть установлен диагноз «классического» АС в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями. Клиническая активность СПА определялась согласно индексам BASDAI [14] и ASDAS-СРБ [14]. У пациентов, включенных в данное исследование, медиана индекса BASDAI составила 4,3 [2,2; 6,0] балла, ASDAS-СРБ — 2,2 [1,3; 3,3]. Оценка функционального статуса включала функциональный индекс BASFI [14]. Медиана индекса BASFI составила 1,9 [0,9; 5,0] балла. Для оценки боли в спине, утренней скованности, общей оценки активности заболевания пациентом (ООАЗП), BASDAI, и BASFI использовалась числовая рейтинговая шкала (ЧРШ) с количеством баллов от 0 до 10.

Всем 150 пациентам проводили МРТ крестцово-подвздошных суставов (КПС) и ПО позвоночника. Пациентам с клиническими признаками поражения ТБС (учитывалось наличие боли в области этих суставов в покое, при активных и пассивных движениях, ограничение движений в них) выполняли также МРТ ТБС; всего обследовано 107 человек. МРТ проводилась на аппарате Signa Exite (General Electrics, Германия), 0,35 Т, матрица 288×192 . ПО позвоночника исследовали в сагиттальных проекциях, КПС — в полукоронарных, ТБС — в аксиальной и коронарной проекциях. ВИ определялись в режиме STIR [14] с толщиной срезов 4 мм. Наличие ВИ в КПС, позвоночнике и в ТБС констатировали, если признаки остеоита определялись как минимум на двух срезах или если выявлялось более чем два гиперинтенсивных очага активного воспаления на одном срезе [14]. При оценке МРТ-признаков коксита, помимо остеоита, учитывали также выпот в полость сустава [14].

Всем пациентам проводилась денситометрия ПО позвоночника (L_{1-IV}) и ШБК с использованием двухэнергетического рентгеновского остеоденситометра Discovery A (Hologic, США). Учитывая молодой возраст пациентов, согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии от 2007 г. [15] для оценки МПК использовался Z-критерий. Сниженной МПК соответствует значение Z-критерия ≤ -2 SD хотя бы в одном из исследуемых отделов.

Пациентам, включенным в настоящее исследование, глюкокортикоиды (ГК) вводили только внутрисуставно. Внутрисуставные введения ГК допускались не более 2 раз за 3 мес. Все пациенты были в фертильном возрасте.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Анализ включал общепринятые процедуры описательной статистики, непараметрические методы сравнения.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

По результатам денситометрии 150 пациентов с аксСпА медиана Z-критерия составила: $-0,7$ $[-1,3; -0,2]$ SD для ШБК и $-0,9$ $[-1,6; -0,6]$ SD для ПО позвоночника. Сниженная МПК хотя бы в одном исследуемом отделе была выявлена у 27 (18,0%) больных. У 21 (14,0%) пациента имелась сниженная костная масса в ПО, у 8 (5,3%) – в ШБК. У 2 (1,3%) больных диагностирована сниженная МПК в двух исследуемых отделах. Не выявлено ассоциации между остеопенией и возрастом, полом, активностью заболевания (BASDAI, ASDAS), лабораторными показателями воспаления (СОЭ, уровень СРБ; табл. 1).

При МРТ ВИ как минимум в одном из исследуемых отделов аксиального скелета (в КПС, ПО позвоночника или ТБС) были обнаружены у 117 (78,0%) пациентов. У 21 (17,9%) из них выявлена остеопения в ПО позвоночника и/или ШБК, а у 96 (82,1%) сохранялись нормальные показатели МПК. При отсутствии ВИ по данным МРТ ($n=33$),

остеопения обнаружена у 6 (18,2%) больных, а у 27 (81,8%) МПК была в норме ($p=0,96$).

Признаки активного сакроилиита (СИ) при МРТ (МРТ-СИ) выявлены у 104 (69,3%) пациентов. Остеопения наблюдалась у 18 (17,3%) из них, а у 86 (82,7%) МПК была в пределах нормы. У 9 из 46 (19,6%) больных без МРТ-СИ была диагностирована остеопения, а у остальных 37 (80,4%) пациентов МПК оставалась нормальной ($p=0,73$).

ВИ ТБС по данным МРТ (МРТ-коксит) были обнаружены у 24 (22,5%) из 107 пациентов, которым проводилось МРТ ТБС. У 3 (12,5%) из этих 24 больных наблюдалась остеопения, а у 21 (87,5%) МПК была в пределах нормы. Остеопения также выявлена у 19 (22,9%) пациентов без МРТ-коксит, а у 64 (77,1%) зафиксированы нормальные значения МПК ($p=0,27$).

МРТ-признаки ВИ в ПО позвоночника (МРТ-спондилит) были выявлены у 27 (18%) больных. У 9 (33,3%) из них наблюдалась остеопения, а у 18 (66,7%) – значения МПК были нормальными. При отсутствии МРТ-спондилита ($n=123$) остеопения определялась у 18 (14,6%) больных, нормальные показатели МПК – у 105 (85,4%; $p=0,03$). При наличии МРТ-признаков ВИ средний возраст ($26,8 \pm 5,3$ года) больных со сниженной МПК не отличался от возраста ($28,9 \pm 7,3$ года; $p=0,2$) тех, у кого МПК была в пределах нормальных значений. Аналогичные данные (соответственно $31,3 \pm 5,4$ и $29,5 \pm 7,7$ года; $p=0,58$) получены для пациентов, не имевших ВИ по данным МРТ.

Кроме того, мы проанализировали взаимосвязь между наличием МРТ-признаков ВИ в ПО позвоночника и МПК в этом же отделе. Среди больных, имевших МРТ-спондилит ($n=27$), остеопения в ПО выявлена у 7 (25,9%), а у 20 (74,1%) МПК была нормальной. При отсутствии МРТ-спондилита ($n=123$) остеопения в ПО наблюдалась у 14 (11,4%) пациентов, а у 109 (88,6%) сохранялась нормальная МПК ($p<0,05$). Результаты данных МРТ ПО и денситометрии ПО позвоночника представлены в табл. 2.

Обсуждение

В российской когорте больных ранним аксСпА у 18,0% молодых пациентов (медиана возраста 27 лет) при небольшой длительности заболевания (медиана 21 мес)

Таблица 1 Взаимосвязь между МПК и другими изучавшимися параметрами

Параметры	Больные со сниженной МПК (n=27)	Больные с нормальными показателями МПК (n=123)	p
Пол, n:			
мужчины	11	48	p=0,98
женщины	16	75	p=0,98
BASDAI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [2,1; 5,5]	4,3 [2,2; 5,8]	p=0,95
ASDAS-СРБ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [1,1; 3,7]	2,1 [1,3; 3,1]	p=0,90
СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	4,3 [1,0; 35,6]	3,9 [0,9; 20,3]	p=0,82
Длительность заболевания, мес, $M \pm \sigma$	$25,5 \pm 18,6$	$20,6 \pm 15,1$	p=0,15
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	$27,8 \pm 5,6$	$29,0 \pm 7,4$	p=0,41

Таблица 2 Ассоциация между ВИ ПО позвоночника по данным МРТ и результатами денситометрии ПО позвоночника.

Результаты МРТ ПО позвоночника (n=150)	Сниженная МПК в ПО, n (%)	Нормальные показатели МПК в ПО, n (%)	p
ВИ + (n=27)	7 (25,9)	20 (74,1)	
ВИ – (n=123)	14 (11,4)	109 (88,6)	<0,05

диагностирована остеопения в ПО позвоночника и/или ШБК. Сходные результаты получены К. Briot и соавт. [3] при обследовании французской когорты больных ранним аксСпА (DESIR-когорта): у 13% больных молодого возраста (медиана возраста 34 года) с небольшой длительностью клинических симптомов (медиана 19 мес) была выявлена остеопения. У наших пациентов, как и у больных из DESIR-когорты, остеопения в позвоночнике определялась чаще (у 14% российских больных и у 11% французских), чем в бедренной кости (5,3 и 4,2% соответственно).

В настоящем исследовании выявлена ассоциация между наличием активного спондилита по данным МРТ ПО позвоночника (МРТ-спондилит) и остеопенией в этом же отделе. Кроме того, показана взаимосвязь между наличием МРТ-спондилита и остеопенией хотя бы в одном из исследуемых отделов (ПО позвоночника и/или ШБК). Наши данные во многом согласуются с результатами К. Briot и соавт. [3], которые в своей работе на большом клиническом материале (332 пациента) показали, что факторами риска снижения МПК ($Z \leq -2$ SD хотя бы в одном из исследуемых отделов) у больных ранним аксСпА являются: наличие ВИ в позвоночнике и/или КПС по данным МРТ ($p=0,001$), повышение СОЭ или уровня СРБ ($p=0,037$) и мужской пол ($p=0,0004$). При обследовании пациентов DESIR-когорты была также выявлена ассоциация между остеопенией (в любом отделе) и высокими показателями ASDAS-СРБ ($p=0,006$). По результатам этого исследования, наличие МРТ-спондилита в 3 раза увеличивает риск снижения МПК в позвоночнике.

Ранее G. Haugeberg и соавт. [4] при обследовании 30 больных ранним СпА обнаружили, что снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости коррелирует с концентрацией СРБ и с выраженностью костномозгово-

го отека в области КПС по данным МРТ. Обобщая результаты немногочисленных работ по исследованию МПК при раннем СпА, можно сделать вывод, что потеря костной массы у этих больных является результатом системного и локального воспаления. Наши данные подтверждают гипотезу о том, что сниженная МПК в ПО позвоночника при раннем аксСпА — результат локального воспаления. В то же время, в отличие от К. Briot и соавт. [3], мы не выявили ассоциации между остеопенией и повышением острофазовых показателей воспаления, а также между низкой костной массой и активностью заболевания по индексу ASDAS-СРБ. Возможно, это связано с тем, что показатели активности заболевания у пациентов из DESIR-когорты [3] были выше, чем у наших больных (медианы ASDAS-СРБ 3,1 и 2,2 балла, BASDAI — 4,8 и 4,3 балла, СРБ — 9,9 и 4,3 мг/л соответственно).

В заключение следует подчеркнуть, что сниженная МПК при раннем аксСпА несколько чаще наблюдается у больных с активными очагами воспаления в костной ткани, выявляемыми при МРТ. Дальнейшее наблюдение за данной когортой пациентов позволит оценить динамику показателей МПК, в том числе на фоне проводимой противовоспалительной терапии.

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. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ, редакторы. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 270 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI, editors. *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie* [Osteoporosis. Diagnosis, prevention and treatment]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 270 p.].
2. Toussiot E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:882-8. doi: 10.1093/rheumatology/40.8.882
3. Briot K, Durnez A, Paternotte S, et al. Bone oedema on MRI is highly associated with low bone mineral density in patients with early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1914-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201845
4. 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;69:1364-6. doi: 10.1136/ard.2009.124982
5. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2002;29:1511-9.
6. Sarikaya S, Basaran A, Tekin Y, et al. Is osteoporosis generalized or localized to central skeleton in ankylosing spondylitis? *J Clin Rheumatol*. 2007;13:20-4. doi: 10.1097/01.rhu.0000255688.83037.42
7. Ghazali 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: 10.1016/j.bone.2008.12.028
8. Kim H-R, Kim H-Y, Lee S-H. 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;45:1197-200. doi: 10.1093/rheumatology/kei072
9. 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.
10. Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheum*. 2011;30(2):269-73. doi: 10.1007/s10067-010-1647-4
11. 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;12:605-9. doi: 10.1007/s001980170084
12. 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. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2319::AID-ANR9>3.0.CO;2-G
13. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):770-6. doi: 10.1136/ard.2009.108217
14. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl. II:i1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
15. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.