

© КУНДЕР Е.В., 2012

ОСТЕОПОРОЗ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ПРОБЛЕМА?

КУНДЕР Е.В.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кафедра кардиологии и ревматологии*

Резюме. В статье представлен литературный обзор современного состояния проблемы остеопороза при анкилозирующем спондилите. Освещена эпидемиология остеопении, остеопороза и вертебральных остеопоротических переломов при анкилозирующем спондилите. Изложены основные вопросы патогенеза костного ремоделирования и патоморфологии остеопоротических процессов при данном заболевании. Охарактеризованы факторы риска остеопороза у пациентов с анкилозирующим спондилитом, подчеркнута роль воспалительного процесса. Приведены рекомендации по выбору метода оценки минеральной плотности костной ткани и кратности проведения инструментального обследования с целью раннего выявления остеопороза при анкилозирующем спондилите. Описана динамика минеральной плотности костной ткани на фоне проводимого лечения.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, остеопороз.

Abstract. This article presents literature review of the current state of the problem of osteoporosis in ankylosing spondylitis. We elucidate the data concerning the epidemiology of osteopenia, osteoporosis and osteoporotic vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. We also describe the main questions of the bone remodelling pathogenesis and pathomorphology of osteoporotic processes in this disease. We specify osteoporosis risk factors in patients with ankylosing spondylitis and emphasize the role of the inflammatory process. The recommendations with respect to the selection of method for bone tissue mineral density assessment in ankylosing spondylitis are made. The dynamics of bone tissue mineral density depending on the provided treatment is also described.

Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева – Мари - Штрюмпеля, представляет собой заболевание из группы спондилоартритов и характеризуется хроническим прогрессирующим воспалительным поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных суставов), развитием энтезопатий, а также разнообразными системными проявлениями. Возни-

кающие при АС структурные изменения осевого скелета, синдесмофиты и костные анкилозы периферических суставов сопровождаются ограничением подвижности, снижением физической активности и качества жизни пациентов [16, 19, 23]. Среди пациентов с АС преобладают мужчины молодого трудоспособного возраста. Типичный возраст дебюта заболевания – 15-40 лет, женщины болеют в 2-8 раз реже, чем мужчины [10, 33]. Заболеванием страдают от 0,5% до 2% населения, в среднем 0,9% [30]. АС занимает второе место по распространенности среди воспалительных ревматических заболеваний [2].

Адрес для корреспонденции: 220013, г. Минск, пр-т Независимости, 64, 1-я городская клиническая больница, кафедра кардиологии и ревматологии ГУО «БЕЛМАПО». Моб.тел.: +375 (29) 677-82-20, e-mail: elsid7@mail.ru – Кундер Е.В.

Целью данного обзора является изучение особенностей остеопороза при анкилозирующем спондилите.

Остеопороз при анкилозирующем спондилите, современные представления

Несмотря на значительную актуальность, АС продолжает оставаться недостаточно изученной патологией. Окончательно не ясны этиология и патогенез заболевания, много спорных вопросов связано с механизмами развития спондилита, сакроилеита, энтезопатий. Неоднозначное толкование имеет при АС и проблема остеопороза (ОП).

Согласно современным представлениям, ОП представляет собой частое осложнение АС даже в ранних стадиях болезни и ассоциирован с повышенными уровнями биохимических маркеров метаболизма костной ткани, провоспалительными цитокинами и реактантами острой фазы воспаления [26]. Редукция костной ткани отмечена у 42,7% пациентов, страдающих АС [2]. По данным R. Bessant [4], частота встречаемости остеопороза при АС варьирует от 18,7% до 62%. Установлено, что около 74% пациентов с АС имеют сниженную минеральную плотность кости. ОП и остеопения в шейке бедра при АС обнаруживается в 33% и 41% случаях соответственно [25].

Наблюдаемое при АС снижение минеральной плотности костной ткани особенно выражено у пациентов-мужчин. Частота встречаемости остеопороза как осложнения АС составляет от 18,7% до 62%. Остеопения выявлена в среднем у 33 % пациентов с АС [4].

У молодых мужчин, страдающих АС, отмечена достоверно более высокая частота ОП по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [9]. Мужчины с АС имеют более низкую МПКТ в шейке бедра и в целом в бедре, чем здоровые [32]. Остеопения и остеопороз обнаруживаются в 59,5% пациентов с АС в поясничном отделе позвоночника и в 47,7% в шейке бедра. У мужчин, страдающих АС, средний возраст которых составил 38,2 года, снижение минеральной плотности кости присутствовало у 54% пациентов (по данным

в шейке бедра) и у 52,3% пациентов (по данным трохантера и бедра в целом) [5]. Снижение минеральной плотности кости обнаруживалось в 69% случаях, по крайней мере, в одной из 3 областей (шейка бедра, трохантер, бедро в целом).

У женщин в пременопаузе на ранних стадиях АС отмечено незначительное отклонение Z-критерия от нормальных показателей. Из 18 обследованных пациенток лишь в 2 случаях выявлена остеопения, а ОП не обнаружен ни у одной пациентки [7]. При этом не выявлено взаимосвязей между отклонениями от нормальных показателей минеральной плотности кости и активностью воспаления, рентгенологическими изменениями и подвижностью позвоночника.

Установлено, что пациенты с активным АС имеют более низкие показатели плотности костной ткани в шейке бедра и в целом в бедре по сравнению с пациентами с низкой активностью болезни, в то время как плотность кости в позвоночнике у данных пациентов не различалась. При динамическом наблюдении оказалось, что минеральная плотность кости в позвоночнике увеличилась на 3,4%, а шейке бедра и в бедре в целом уменьшилась на 0,9% и 0,25% соответственно. Авторы делают вывод о целесообразности оценки минеральной плотности кости в динамике по проксимальным отделам бедра [5].

ОП обуславливает компрессионные переломы позвоночника, риск которых возрастает у пациентов с АС в 7 раз по сравнению с аналогичной по полу и возрасту группой здоровых лиц [31]. Переломы позвоночника существенно ухудшают прогноз АС, повышая смертность при данном заболевании [18]. Количество компрессионных переломов позвоночника, случившихся в течение 30 лет наблюдения за пациентами с АС после установления диагноза, составляет около 14%, по сравнению с 3,4% в общей популяции [31]. У пациентов с ОП позвоночника относительно небольшая травма может привести к перелому и дислокации с последующим повреждением спинного мозга, которое варьирует от небольших сенсорных нарушений до полной параплегии [4]. Среди пациентов с АС, име-

ющих среднюю продолжительность болезни 10,8 лет, у 18,8% выявлены переломы [29].

Патоморфологические особенности анкилозирующего спондилита

Особенностью патоморфологии АС является одновременное протекание в костной ткани процессов остеонеогенеза и остеопороза. Проявлениями остеонеогенеза являются синдесмофиты и патологическая оссификация, приводящие к нарушению подвижности позвоночника и тазобедренных суставов.

Концепция остеоиммунологии базируется на растущем интересе к взаимосвязям между иммунной системой и костью на анатомическом, сосудистом, клеточном и молекулярном уровнях [22]. Как при ревматоидном артрите (РА), так и при АС кость является мишенью воспаления. Активированные иммунные клетки в очагах воспаления продуцируют широкий спектр цитокинов, способных увеличивать костную резорбцию при РА и АС, что приводит к костным эрозиям, остеиту, перивоспалительной и системной потере костной ткани. При РА нарушается образование кости в перивоспалительных областях, что приводит к незаживающим эрозиям и образуется локальный замкнутый круг воспаления между синовитом, остеитом и локальной потерей костной ткани. В противоположность, перивоспалительное образование кости при АС повышается, что приводит к заживлению эрозий и потенциальному анкилозированию сакроилеальных сочленений и межverteбральных сочленений, а также к изменению биомеханических возможностей позвоночника. Эти изменения в костном remodelировании и структуре лежат в основе повышенного риска вертебральных переломов (при РА и АС) и невертебральных переломов (при РА), и этот риск соотносится с тяжестью болезни, он независимый и накладывается на общий риск переломов. Локальная потеря костной ткани вследствие воспаления и остеита происходит рано, является предиктором эрозивной деструкции при РА и АС, а также синдесмофитов при АС, которые могут появляться несмотря на клинически значимое воспаление (так на-

зываемое разобщение). Используют возможность оценки перивоспалительной локальной потери костной массы, остеита и эрозий. Перивоспалительные изменения кости представляют собой перспективную область для дальнейших исследований в контексте остеоиммунологии.

Важнейшим патоморфологическим признаком АС является остеит. Патологическая грануляционная ткань, представляющая собой субстрат воспаления, содержит, главным образом, лимфоциты, плазмocyты и макрофаги, а ее внедрение в суставной хрящ происходит со стороны кости, а не из синовиальной оболочки. По мере развития воспалительного процесса происходит уплотнение грануляционной ткани и ее перестройка в хрящевую, а затем в костную ткань (remodelирование костной ткани). Параллельно с остеонеогенезом происходит деструктивный процесс с формированием эрозий хряща, субхондральной кости и последующей оссификации хряща, что приводит к возникновению анкилозов.

При сакроилеите наиболее ранними морфологическими изменениями являются остеит и миксоидное изменение костного мозга [21].

По мере угасания воспалительного процесса активизируется остеонеогенез, развивается субхондральный склероз суставных поверхностей крестцово-подвздошных суставов. В зонах соприкосновения субхондральной кости, капсулы сустава и костного мозга наблюдается гипervаскуляризация. Может развиваться синовит, который является вторичным и не относится к характерным признакам АС.

В крестцово-подвздошных суставах эрозированию в большей степени подвержен хрящ, покрывающий подвздошную кость, чем хрящ, покрывающий крестец. Оссификация хряща приводит к облитерации суставных щелей и анкилозу.

Поражение позвоночника характеризуется развитием спондилита. Первичными очагами воспаления являются зоны соприкосновения фиброзного кольца дисков и краев костной ткани позвонков. Развивается спондилит, следствием которого является эрозирование наружных волокон фиброзного коль-

ца, а на месте деструкции формируется костная ткань. Формируются синдесмофиты, соединяющие тела позвонков в малоподвижную структуру («бамбуковая палка»). Вовлечение в патологический процесс передней продольной связки при АС является вторичным по отношению к остеоиту.

Наблюдается воспаление суставов позвоночника, прежде всего, дугоотростчатых суставов (спондилоартрит), а также межпозвонковых дисков. В суставах позвоночника возникает как синовит, так и энтезит с оссификацией капсулы, миксоидным изменением костного мозга, хондронидной метаплазией, синхондрозом и оссификацией. В межпозвонковых дисках воспалительные изменения наиболее ярко выражены в зонах инсерций перивертебральных связок [39].

В результате глубоких трофических нарушений и значительного ограничения подвижности позвоночника развивается остеопороз.

Патологический процесс может распространяться и на периферические суставы, где возникают субхондральные грануляции, хондронидная метаплазия, синовит пролиферативного типа, который отличается от синовита при ревматоидном артрите отсутствием выраженной гиперплазии синовиоцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации синовиоцитов.

При АС достаточно редко наблюдаются формирование центральных эрозий суставного хряща, грубая деформация суставов и тотальные анкилозы. Преимущественно в патологический процесс вовлекаются малоподвижные, а также «корневые» (тазобедренные и плечевые) суставы. Поражение плечевого сустава представляет собой, как правило, энтезопатию, а поражение тазобедренного сустава имеет типичный воспалительный характер (коксит).

Таким образом, основными патоморфологическими признаками АС являются остеоит, миксоидное изменение костного мозга, вторичный синовит пролиферативного типа, энтезит с исходом в обызвествление, хондронидная метаплазия суставной капсулы и связочного аппарата, анкилозирование периферических суставов и суставов позвоночника как исход предшествующего синовита и капсулита.

Патогенетические механизмы развития остеопороза при анкилозирующем спондилите

ОП при АС имеет мультифакториальный характер. Ведущим патогенетическим звеном развития ОП при АС является воспаление. Воспаление поддерживает потерю костной ткани посредством стимуляции костной резорбции [9]. При оценке минеральной плотности костной ткани в шейке бедра у пациентов с АС получены данные о наличии корреляции степени остеопороза с индексами активности заболевания, уровнем СОЭ и С-реактивного белка [25]. Отмечена корреляция между концентрацией маркера костного метаболизма – Dpd и уровнями ИЛ-6, ФНО-альфа и С-реактивного белка в сыворотке крови. Минеральная плотность костной ткани в шейке бедра у пациентов с АС отрицательно коррелирует с активностью болезни по индексу BASDAI, уровню СОЭ и С-реактивного белка.

Воспаление при АС ассоциировано с потерей трабекулярной кости, что приводит к ОП, но также и с костным образованием, что приводит к развитию анкилозов в позвоночнике и КПС [11]. Это результируется в парадоксальном сочетании остеонегенеза и остеопороза, протекающих в зонах, расположенных рядом. Продолжаются дискуссии о том, что первично при АС: воспаление или остеонегенез, являются ли данные процессы последовательными патологическими событиями или компонентами физиологического защитного ответа.

Результаты исследований последних лет позволяют предположить, что структурные повреждения осевого скелета при АС являются следствием двухступенчатого ответа: первоначально развивается воспаление, которое инициирует последующий эрозивный процесс, сформированные очаги костной деструкции заполняются фиброзной тканью, подвергающейся в дальнейшем оссификации. Представлены результаты исследований, подтверждающие, что остеонегенез начинается после угасания воспалительного процесса. Активное воспаление вызывает торможение остеопролиферации, что связано, по-видимому, с тем, что провоспалительные

тельные цитокины, прежде всего ФНО- β , вызывают костную резорбцию и подавляют патологические пути, посредством которых активизируется остеобластогенез [15]. Таким образом, воспаление является первичным процессом по отношению к оссификации [14].

В развитии остеопороза при раннем АС (в течение 1-2 лет от развития первых симптомов заболевания) значительную роль играют провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6 и др.), на поздних стадиях заболевания наибольшее значение имеет снижение двигательной активности пациентов [4].

Большое значение для развития остеопении и остеопороза у пациентов с АС имеет раннее начало заболевания и постоянно высокая активность воспалительного процесса [29]. Выявлена зависимость степени снижения минеральной плотности костной ткани и возраста больных АС, а также продолжительности болезни. Чаще остеопороз развивается у пациентов с синдесмофитозом, слиянием шейных позвонков и поражением периферических суставов.

Большое значение для регуляции процесса остеогенеза имеют факторы роста и костные морфогенетические протеины (bone morphogenetic proteins (BMP)) [12, 39]. Существуют несколько разновидностей BMP, каждая из которых имеет характерные свойства. Например, BMP2 и 4 стимулируют образование костной мозоли после перелома [17]. BMP2 также усиливает процессы регенерации сухожилий и костей, BMP7 противодействует репаративным процессам в сухожилиях и инициирует патологическую оссификацию [8]. Отмечена корреляция между концентрацией маркера костного метаболизма – Dpd и уровнями ИЛ-6, ФНО- α и С-реактивного белка в сыворотке крови [9].

Существенную роль в остеогенезе играет ангиогенез, так как инвазия сосудов в хрящ предшествует дальнейшему образованию костной ткани [24].

В регуляции костного ремоделирования большую роль играют активатор растворимого рецептора лиганда нуклеарного фактора каппа В (soluble receptor activator of NF- κ B ligand (sRANKL)) и остеопротегерин. sRANKL продуцируется остеобластами и Т-лимфоцитами. Он активирует специфический

рецептор RANK на остеокластах и дендритных клетках, стимулирует образование зрелых остеокластов, что приводит к повышению костной резорбции.

Остеопротегерин (остеокластингибирующий фактор) представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов ФНО. Остеопротегерин ингибирует активацию и дифференцировку остеокластов, препятствует связыванию sRANKL и RANK, тормозит костную резорбцию. У пациентов с АС sRANKL и отношение sRANKL/остеопротегерин значительно выше, чем у здоровых лиц, причем отношение sRANKL/остеопротегерин выше у больных, имеющих признаки активного воспалительного процесса. Сывороточные уровни sRANKL и соотношение sRANKL/OPG были значительно выше у пациентов с АС по сравнению с контролем. Это соотношение имело тенденцию к увеличению у пациентов со сниженной минеральной плотностью кости и рентгенологическими данными активного воспаления [25].

Известно, что RANKL, который связывает RANK, может вызвать активацию костной резорбции [28]. Остеопротегерин соревнуется с RANK за связывание с RANKL и ингибирует костную резорбцию. При исследовании взаимосвязи между встречаемостью остеопороза, клиническими признаками АС и полиморфизмом RANK, RANKL и OPG. Оказалось, что носители OPG GG генотипа имеют больший риск АС, чем носители GC и CC генотипов. Возраст начала болезни и частота периферического артрита значительно отличались среди пациентов, имеющих OPG G1181C генотип. HLA-B27 позитивные пациенты с С аллелью OPG имели самый ранний возраст начала болезни, далее следовали пациенты с G аллелью OPG, далее HLA-B27 негативные пациенты с OPG G аллелью и HLA-B27 негативные лица с OPG С аллелью. Таким образом, OPG G1181C полиморфизм может быть ассоциирован с развитием АС и клиническими проявлениями заболевания.

Большое значение в патогенезе остеопороза при АС имеют повышенный костный обмен, воспаление и низкий уровень витаминов Д [35].

При АС отмечено снижение минеральной плотности кости в позвоночнике и бедре и снижение уровня витамина Д по сравнению с контрольной группой [36]. Установлена обратная корреляция между сывороточным уровнем 25-(ОН)D3 и величиной СОЭ, однако С-реактивным белком такой корреляции не выявлено. Необходимо мониторировать не только минеральную плотность кости, но и уровень витамина Д.

Полученные за последнее время факты свидетельствуют о том, что одним из основных белков, участвующих в костной резорбции, является остеопонтин [20]. Остеопонтин является секреторным фосфорилированным сиалопротеином, секретируемым остеобластами. Его основная функция заключается в связывании остеокластов [20]. Усиление экспрессии остеопонтина происходит под влиянием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИФН- γ и др.) [20].

У пациентов с АС установлено повышение концентрации остеопонтина в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами. Его величина не коррелирует с показателями активности заболевания, в частности с величиной индекса BASDAI, уровнем СОЭ и С-реактивного белка. Терапия блокаторами ФНО не оказывает существенного влияния на исходный уровень остеопонтина.

Таким образом, остеопонтин имеет большее отношение к ремоделированию костной ткани при АС, чем к активности воспалительного процесса [27].

Особенностями ОП при АС является снижение костной плотности в позвоночнике и шейке бедра, ассоциированное с повышением костного обмена при незначительных изменениях в параметрах кальциево-фосфорного обмена. Гистологически ОП при АС характеризуется снижением костеобразования и нормальной или повышенной резорбцией кости [3].

Инструментальные исследования остеопороза, применение при анкилозирующем спондилите

Остеопороз при АС чаще касается осевого скелета, а не периферических суставов,

как при РА [29]. Зачастую у пациентов с АС наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани в поясничных позвонках и в шейке бедренной кости, в то время в костях кисти (запястье) и лучевой кости минеральная плотность костной ткани остается нормальной [34].

Факторами риска остеопороза являлись: низкий индекс массы тела, длительность болезни, персистирующая высокая активность, высокие уровни СОЭ, С-реактивного белка, индекса BASFI, BASDAI. Переломы позвоночника ассоциировались с возрастом пациентов, продолжительностью болезни, высокими уровнями BASFI, BASRI и сниженными величинами костной плотности (Т-критерием в бедре), наличием остеопороза в других областях [29]. Остеопороз и неоостеогенез сосуществуют при АС, но остеопороз характерен для ранних стадий, а неоостеогенез – для более поздних, когда формируются синдесмофиты [37]. Предрасполагающим фактором является обездвиживание позвоночника вследствие анкилозов, воспалительные цитокины, которые увеличивают костную резорбцию, продолжительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, дефицит половых стероидных гормонов.

При проведении денситометрии у пациентов с АС необходимо учитывать наличие синдесмофитов, которые могут стать причиной псевдоувеличения минеральной плотности.

Зачастую при значительном снижении минеральной плотности кости в позвоночнике и шейке бедра карпальная и радиальная плотность кости остаются в пределах нормы. При позднем АС возникают трудности проведения DEXA, т.к. экстраспинальная кость может нивелировать остеопороз в позвоночнике [4].

При оценке минеральной плотности костной ткани в позвоночнике, бедре и лучевой кости с использованием DEXA, двуэнергетической количественной компьютерной томографии и периферической компьютерной томографии у 108 пациентов с АС [6] получены следующие результаты. Остеопения бедра и позвоночника была обнаружена у 56% и 41% пациентов соответственно. У пациентов с длительностью болезни до 5 лет остеопороз (при оцен-

ке в бедре и позвоночнике) имели 11% и 15% пациентов соответственно. У пациентов с продолжительностью болезни более 10 лет остеопороз был обнаружен в 29% пациентов в бедре и только у 4% в позвоночнике. При использовании двуэнергетической компьютерной томографии позвоночника остеопения выявлена у 59% пациентов с ранним АС и у 36% пациентов с длительным течением болезни имели остеопению, а у 18% пациентов с длительным течением болезни был выявлен остеопороз.

По мере прогрессирования АС изменяются подходы к выбору метода оценки минеральной плотности кости. Так, с помощью DEXA остеопения и остеопороз были выявлены при раннем АС у 5% и 9,2% пациентов соответственно; по данным одноэнергетической количественной компьютерной томографии SE-QCT остеопения была диагностирована у 11,8% и остеопороз у 30,3% пациентов. Периферическая костная плотность показала снижение у 17,6% пациентов по данным DEXA [1]. Таким образом, авторы делают вывод о целесообразности использования DEXA для оценки минеральной плотности кости при раннем АС, в то время как на поздних стадиях заболевания приоритет следует отдавать SE-QCT, так как данная методика позволяет произвести селективную оценку состояния трабекулярной и кортикальной кости. У одних и тех же пациентов, длительно болеющих АС, с помощью DEXA выявляются признаки остеопении, а при использовании SE-QCT диагностируется остеопороз.

В лечении пациентов с АС и остеопорозом важно сочетать контроль над воспалением (с использованием блокаторов ФНО-альфа) и костным ремоделированием (с использованием бисфосфонатов) [3]. Различные РКИ показали, что бисфосфонаты влияют на клинические проявления АС как со стороны аксиального скелета, так и со стороны периферических суставов. Лабораторные параметры воспаления при этом как правило не поддаются контролю. Доказано улучшение рентгенологической картины заболевания на фоне приема памидроната [37]. Биологические агенты (ФНО блокаторы и блокаторы активации Т-клеток блокируют активность болезни

и разрушение суставов. Они также способны остановить резорбцию костной ткани у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями [13].

Заключение

Таким образом, при анкилозирующем спондилите существует повышенный риск развития остеопороза. Данная проблема требует мониторинга минеральной плотности костной ткани у пациентов с анкилозирующим спондилитом и предполагает использование медикаментозных средств для профилактики и лечения остеопороза.

Литература

1. Ankylosing spondylitis and bone mineral density - what is the ideal tool for measurement? / U. Lange [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2005. – Vol. 26(2). – P. 115-120.
2. Ankylosing spondylitis: an overview / J. Sieper [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 8-18.
3. Ardizzone, M. Ankylosing spondylitis and osteoporosis / Ardizzone M., Javier R.M., Kuntz J.L. // *Rey Med Interne.* – 2006. – Vol. 27(5). – P. 393-399.
4. Bessant, R. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? / R. Bessant, A. Keat // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29(7). – P. 1511-1519.
5. Bone loss in ankylosing spondylitis: does syndesmophyte formation have an influence on bone density changes? / A. Kaya [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2009. – Vol. 18(6). – P. 470-476.
6. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes / K. Karberg [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32(7). – P. 1290-1298.
7. Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis / X. Juanola [et al.] // *J. Rheumatology.* – 2000. – Vol. 27. – P. 1028-1031.
8. Bone morphogenetic proteins 1 and 2 alter the attachment of tendon to bone in a rat model: a histological and biomechanical investigation / G. Hattersley [et al.] // *Transactions of the Orthopedic Research Society.* – 1998. – Vol. 23. – P. 91-16.
9. Bone tissue metabolism in men with ankylosing spondylitis / I. Korczowska [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 56(2). – P. 264-269.
10. Braun, J. Inception cohorts for spondyloarthropathies / J. Braun, J. Sieper // *Z. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 59. – P. 117-121.
11. Carter, S. Osteoporosis: a paradox in ankylosing spondylitis / S. Carter, R.J. Lories // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2011. – Vol. 9(3). – P. 112-115.
12. Cartilage-derived morphogenetic proteins and osteogenic protein-1 differentially regulate

- osteogenesis / L. Erlacher [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1998. – Vol. 13. – P. 383-392.
13. Confavreux, C.B. Systemic bone effects of biologic therapies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / C.B. Confavreux, R.D. Chapurlat // Osteoporosis Int. – 2011. – Vol. 22(4). – P. 1023-1036.
14. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for the treatment outcomes / J. Sieper [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58. – P. 649-656.
15. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling / D. Diarra [et al.] // Nat. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 156-163.
16. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – results from the German rheumatological database / A. Zink [et al.] // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 613-622.
17. Ectopic induction of tendon and ligament in rats by growth and differentiation factors 5, 6 and 7, members of the of the TGF-beta gene family / N.M. Wolfman [et al.] // Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 321-330.
18. El Maqhraoui, A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis / A. El Maqhraoui // Joint Bone Spine. – 2009. – Vol. 71(4). – P. 291-295.
19. Employment, work disability and workdays lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study of Dutch patients / A. Boonen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 353-358.
20. Enhancement of osteoclastic bone resorption and suppression of osteoblastic bone formation in response to reduced mechanical stress do not occur in the absence of osteopontin / M. Ishijima [et al.] // J. Exp. Med. – 2001. – Vol. 193. – P. 399 - 404.
21. Francois, R.J. Entheses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritides / R.J. Francois, J. Braun, M.A. Khan // Curr. Opin. Rheumatol. – 2001. – Vol. 13(4). – P. 255-264.
22. Geusens P., Lems W.F. Osteoimmunology and osteoporosis / Arthritis Res. Ther. – 2011. – Vol. 13(5). – P. 242.
23. Grann, J.T. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients / J.T. Grann, J.F. Skomsvoll // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 36. – P. 766-771.
24. Harper, J. Cartilage to bone – angiogenesis leads to way / J. Harper, M. Klagsbrun // Nat. Med. – 1999. – Vol. 5. – P. 617-618.
25. Kim, H.R. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappa B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis / H.R. Kim, H.Y. Kim // Rheumatology (Oxford). – 2006. – Vol. 45(10). – P. 1197-1200.
26. Magrey, M. Osteoporosis in ankylosing spondylitis / M. Magrey, M. Khan // Curr. Rheumatol. Rep. – 2010. – Vol. 12(5). – P. 332-335.
27. Osteopontin might be involved in bone remodeling rather than in inflammation in ankylosing spondylitis / S.T. Choi [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47(12). – P. 1775-1779.
28. Osteoprotegerin genetic polymorphisms and age of symptom onset in ankylosing spondylitis / C.H. Huanq [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2011. – Vol. 50(2). – P. 359-365.
29. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis / I. Ghazlani [et al.] // Bone. – 2009. – Vol. 44(5). – P. 772-776.
30. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors / J. Braun [et al.] // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 58-67.
31. Przepiera-Bedzak, H. The value of researches, which assess bone mineral density and bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis, in detecting osteoporosis / H. Przepiera-Bedzak // Ann. Acad. Med. Stetin. – 2007. – Vol. 53(3). – P. 39-47.
32. Relative value of the lumbar spine and hip bone mineral density and bone turnover markers in men with ankylosing spondylitis / L. Muntean [et al.] // Clin Rheumatol. – 2011. – Vol. 30(5). – P. 691-695.
33. Shah, A. Echocardiographic features of mitral regurgitation due to ankylosing spondylitis / A. Shah // Am. J. Med. – 1987. – Vol. 82. – P. 353-356.
34. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a follow up study / J. Gratacos [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46(12). – P. 3390-3391.
35. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin B status in ankylosing spondylitis in patients with active disease: a cross-sectional analysis / S. Arends et al. // Osteoporosis Int. – 2011. – Vol. 22(5). – P. 1431-1439.
36. The relation between osteoporosis and vitamin B думды and disease activity in ankylosing spondylitis / Mermerci Baskan [et al.] // Rheumatol. Int. – 2010. – Vol. 30(3). – P. 375-381.
37. Toussiot, E. Osteoporosis in ankylosing spondylitis / E. Toussiot, Wendling D. // Presse Med. – 1996. – Vol. 25(15). – P. 720-724.
38. Toussiot, E. Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis // E. Toussiot, B. Wendling // Curr. Opin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 19(94). – P. 340-345.
39. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detecting of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients / J. Braun [et al.] // Arthritis Rheum. – 1994. – Vol. 37. – P. 1039-1045.

Поступила 28.08.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.