

Проблемы остеопороза у пациентов с анкилозирующим спондилитом (обзор литературы)

Н. М. Никитина, М. И. Юпатова, А. П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные литературы о частоте встречаемости и факторах риска развития остеопороза при анкилозирующем спондилите (болезни Бехтерева), особенностях течения основного заболевания при их сочетании. Отдельно рассмотрены вопросы взаимосвязи воспаления, кальциевого обмена, камнеобразования в почках и остеопороза. Определены направления дальнейших исследований для прогнозирования развития и профилактики остеопороза у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Данный обзор расширяет представления врачей о коморбидности при воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника, в частности при анкилозирующем спондилите.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз, анкилозирующий спондилит, воспаление, мочекаменная болезнь, переломы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Problems of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis (literature review)

N. M. Nikitina, M. I. Yupatova, A. P. Rebrov

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovskiy, Saratov, Russia

SUMMARY

The article presents literature data on the incidence and risk factors of osteoporosis in ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease), the features of the course of the underlying disease in their combination. Separately, the issues of the relationship of inflammation, calcium metabolism, kidney stone formation and osteoporosis are considered. The directions of further research for predicting the development and prevention of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis are determined. This review expands doctors' understanding of comorbidity in inflammatory diseases of the joints and spine, in particular, in ankylosing spondylitis.

KEYWORDS: osteoporosis, ankylosing spondylitis, inflammation, urolithiasis, fractures.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – это системное воспалительное заболевание, включающее поражение осевого скелета, развитие периферических артритов, а также множество системных проявлений [1]

Наряду с поражением опорно-двигательного аппарата (спондилит, сакроилеит, артрит, энтезит, дактилит) для АС характерно поражение внутренних органов, в первую очередь органов зрения (острый неинфекционный передний увеит), сердечно-сосудистой системы (аортит, вальвулит аортального клапана, поражение проводящей системы и миокарда), а также нарушение метаболизма костной ткани (остеопороз [ОП]) [2].

В связи с этим пациенты с АС имеют высокий риск развития остеопоротических переломов. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что такие переломы у больных АС в основном возникают в позвоночнике. Данные в отношении риска других переломов, в том числе переломов бедра, при АС ограничены и противоречивы [3–5].

Переломы имеют тяжелые последствия, такие как скелетная боль, скованность, инвалидность, физическое уродство, инвалидность, потребность в долгосрочной помощи и финансовые трудности, существенно влияющие на качество жизни [6, 7]. Переломы позвонков при АС могут привести к значительным ухудшениям неврологического статуса и даже повышают смертность [8]. Важно отметить, что диагностика и хирургическое лечение таких переломов могут быть сложной задачей у пациентов с АС из-за выраженных скелетных деформаций и сопутствующих заболеваний [9]. Выявление значимых факторов риска может быть полезно для разработки алгоритма скрининга для распознавания пациентов с повышенным риском развития переломов. До конца остается неясным ответ на вопрос, является ли низкая минеральная плотность кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника либо в бедре предиктором переломов при АС.

Целью данного обзора является консолидация данных литературы о частоте встречаемости и факторах риска развития ОП при АС (болезни Бехтерева), месте денсито-

метрии в определении риска развития остеопоротических переломов, а также определение направления дальнейших исследований для прогнозирования развития и профилактики ОП у пациентов с АС.

Костный метаболизм у пациентов с АС

Уникальной чертой патогенеза АС является развитие двух противоположных процессов – оссификации паравертебральных тканей с образованием костных мостиков между телами позвонков и обеднение кости, приводящее к развитию ОП как в позвоночнике, так и периферическом скелете. О. А. Пироговой с соавт. было установлено, что МПК поясничного отдела позвоночника у больных с поздней стадией АС достоверно не отличалась от таковой у здоровых лиц [10].

Весьма показательным является исследование J. P. Devogelaer и соавт. [11], в котором при рентгенологическом обследовании 70 больных АС выявили ОП позвоночника у 69 % мужчин и 50 % женщин, но при оценке костной плотности у этих же пациентов методом двухфотонной абсорбциометрии было отмечено, что при поздней стадии АС имелась нормальная МПК в поясничном отделе позвоночника. Это наглядно демонстрирует сочетание течения двух противоположных процессов – ОП тел позвонков и оссификации паравертебральных тканей.

Костный метаболизм у пациентов с АС характеризуется повышенной костной резорбцией [12–14]. Причем выявлена положительная корреляция между экскрецией маркеров костной резорбции с мочой и уровнем СРБ [15]. Данные же об уровне показателей костеобразования, в частности остеокальцина (ОК), противоречивы: в части исследований обнаружено повышение уровня ОК у больных АС [13, 16]. Однако, по данным других исследователей, ОП при АС развивается на фоне нормального или сниженного уровня ОК [12, 17].

С. А. Юшина с соавт. провели исследование, в котором оценивались особенности метаболизма костной ткани у больных АС. Среди 72 больных с АС у 55 % было обнаружено снижение МПК: у 19 % – соответствующее критериям ОП, у 36 % – остеопении. При рентгенологическом обследовании были выявлены компрессионные переломы позвонков в грудном и поясничном отделе у 10 % в группе с низкой МПК и у 3 % – с нормальной МПК, по данным денситометрии. Была найдена взаимосвязь между МПК и возрастом больных, длительностью заболевания, активностью АС [18].

Полученные данные подтверждаются подобным исследованием Н. R. Kim и соавт., в котором при обследовании 60 больных АС выявлено снижение МПК у 74 % больных, а также была доказана обратная корреляция между МПК в шейке бедра и показателями активности АС [17].

Одним из наиболее известных маркеров формирования кости является остеокальцин (ОК). На ранней стадии АС уровень ОК повышен, что свидетельствует о повышенном костеобразовании как вероятном механизме формирования синдесмофитов. При длительно текущем АС отмечается повышение процессов костной резорбции, о чем свидетельствует рост СТХ (С-терминального телопептида) и снижение костеобразования по уровню ОК [13, 17, 19].

О. В. Бугровой с соавт. проведено исследование, в котором у 70 пациентов АС определяли МПК, концентрацию ОК, CrossLaps, остеопротегерина (ОПГ) и RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand). В результате была обнаружена взаимосвязь между высокой активностью болезни и снижением МПК при АС [20]. Было выявлено, что повышение активности воспаления сопровождается уменьшением отношения ОПГ/RANKL, что, возможно, является причиной стимуляции резорбции костной ткани. У больных АС имеется повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза ОПГ и отношения ОПГ/RANKL, что, вероятно, обуславливает характерный для АС процесс оссификации.

В работе Т. А. Раскиной и соавт. [21] проводилась оценка состояния системы регуляции остеокластогенеза OPG/RANKL у мужчин с АС. В данной работе было показано, что отношение OPG/RANKL в группе больных АС достоверно выше, чем в контрольной группе. В зависимости от клинических параметров АС установлено снижение отношения OPG/RANKL у больных АС с периферической формой заболевания, наличием внескелетных проявлений и поздней рентгенологической стадией. Так, у больных с ранней рентгенологической стадией АС отношение OPG/RANKL было выше, чем у пациентов с III и IV стадией, что, вероятно, вновь отражает активный процесс формирования синдесмофитов. Вероятно, что значительное повышение уровня основного блокатора остеокластогенеза OPG и отношения OPG/RANKL при данном исследовании может быть связано с тем, что подавляющее большинство (94 %) пациентов имели позднюю стадию АС со множественными синдесмофитами. Эти изменения, вероятно, могут носить компенсаторный характер в ответ на незначительное повышение уровня RANKL и усиление костной резорбции.

В последние годы исследователями продолжает обсуждаться роль аутоантител к блокатору костной резорбции остеопротегерину (OPG-AT) [22]. В исследовании, изучающем роль OPG-AT у больных АС, среди 134 больных АС OPG-AT выявлены у 8,2 % больных [23]. Предыдущие исследования в этой области в условиях *in vitro* показали, что OPG-AT способны блокировать ингибирующий эффект OPG на систему RANKL, что может являться потенциальным механизмом связи между OPG-AT и повышенной костной резорбцией. Примечательно, что в связи с тем, что пациенты, имеющие OPG-AT, были старше и имели более продолжительную историю заболевания, можно предположить, что хроническое воспаление может индуцировать образование OPG-AT.

ОП и мочекаменная болезнь у пациентов с АС

Интересны данные о взаимосвязи ОП и мочекаменной болезни (МКБ). Часть авторов рассматривают МКБ как системное проявление АС [24].

В 2006 году N. A. Incel и соавт. установили связь между ОП шейки бедра и МКБ. Авторы предполагают, что нефролитиаз и ОП имеют общие патогенетические механизмы [25]. Тайваньскими учеными отмечено, что у пациентов с МКБ чаще, чем в общей популяции, возни-

кают остеопоротические переломы [26]. Еще одна группа исследователей оценивала влияние МКБ, активности и продолжительности заболевания на минеральную плотность костей. Ими было установлено, что тяжелое заболевание и сопутствующая МКБ могут увеличить потерю костной массы и риск переломов, особенно в области шейки бедренной кости [25].

Как частично обсуждалось ранее, показатели маркеров метаболизма костной ткани, таких как RANK–RANK-L, DKK-1, склеростин и ОПП изменяются при АС [27, 28]. Исходя из этого важно понимать, как изменяется содержание кальция в процессе этих изменений в костной ткани, которая содержит 99 % кальция в организме [29].

Существуют противоречивые данные о распространенности гиперкальциемии у пациентов с АС [30]. В работе С. Korkmaz с соавт. (2005) частота гиперкальциемии была выше у пациентов с АС и МКБ по сравнению с пациентами без МКБ, однако различия не достигали степени достоверности [31].

С. А. Юшиной и соавт. было выяснено, что экскреция кальция с мочой у больных АС с ОП и остеопенией значительно выше (примерно в 1,5 раза), чем у лиц с АС и нормальной МПК, при отсутствии признаков гиперпаратиреоза [18]. Вероятно, что увеличение выделения кальция с мочой может быть связано с нарушением его реабсорбции в почечных канальцах в результате длительного непрерывного приема нестероидных противовоспалительных препаратов [32].

В другом исследовании было обнаружено достоверное повышение уровня кальция в сыворотке крови у пациентов с АС и МКБ [33].

Так есть ли связь между обменом кальция, МКБ и ОП при АС? В работе N. A. Incel с соавт. не выявлено взаимосвязи между МКБ и ОП при АС [25]. Однако результаты других исследований продемонстрировали достоверно больший риск развития ОП и переломов шейки бедра при сочетании АС и нефролитиаза [29, 34]. Данные вопросы требуют дальнейшего изучения.

Факторы риска остеопоротических позвоночных переломов при АС

В исследовании COMOSPA, включавшем 3984 больных АС из 23 стран, была оценена связь между возрастом постановки диагноза АС и риском возникновения низкоэнергетических переломов и ОП [35]. Авторами показано, что молодой возраст при постановке диагноза АС ассоциирован с увеличением риска вертебральных переломов в группе пациентов с периферическим артритом. Кроме того, молодой возраст постановки диагноза АС связан с более высоким риском ОП в шейке бедренной кости во всей когорте. Исходя из полученных данных, авторами предложено проводить скрининг переломов у пациентов с АС с ранних стадий заболевания, ведь своевременное выявление и лечение переломов могут потенциально снизить частоту инвалидности и смертности.

Результаты метаанализа шести рандомизированных клинических исследований (1980–2016) показали, что риск возникновения переломов любой локализации у больных

АС достоверно выше по сравнению с общей популяцией, а наиболее частой локализацией переломов являются позвонки [36]. В меньшей степени АС ассоциирован с переломами любой другой локализации и переломами бедра.

В отношении факторов риска переломов при АС существует большая неопределенность. Хотя ОП и низкая МПК являются основными детерминантами хрупкости костей, качественные доказательства для установления низкой МПК, как причины переломов, при АС по-прежнему отсутствуют [37].

Начало изучения данной проблемы относится к 70-м годам прошлого столетия. В 1971 году С. А. Hansen с соавт. [38] сообщили результаты рутинных радиологических исследований у 50 пациентов с АС. Дополнительным риском ОП явился длительный прием глюкокортикоидов, однако такая терапия присутствовала только у нескольких пожилых пациентов. Из обследованной группы 4 % имели переломы позвонков.

S. H. Ralston с соавт. в 1990 году оценили частоту переломов позвонков у 111 больных [39]. Были выявлены переломы и двояковогнутые деформации позвонков, определенные с использованием стандартизированного индекса высоты позвонков, определяемого на боковых рентгенограммах позвоночника. Отличия от нормы были обнаружены у 18 %.

Повышенный риск развития ОП и связанных с ним переломов у пациентов с АС был продемонстрирован и другими авторами [40–42].

Среди факторов, играющих роль в развитии ОП, наиболее часто называются системное воспаление, недостаточность витамина D₃, нагрузка на костную ткань из-за нарушений походки и осанки, мальабсорбция, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и низкий индекс массы тела [43].

При метаанализе было обнаружено, что МПК значительно ниже в области шейки бедра и всего бедра у пациентов с АС с переломами по сравнению с пациентами с АС без переломов позвонков [37]. В то время как объединенный анализ данных из шести других исследований показал, что МПК поясничных позвонков достоверно не отличалась у пациентов с АС с переломами позвонков или без них [44–49].

Выделено несколько клинических детерминант переломов позвоночника у пациентов с АС: возраст, мужской пол, продолжительность АС, ВЗК, mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) и BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) были связаны с более высоким риском переломов позвонков у больных АС [37].

Семь исследований оценивали взаимосвязь между полом и переломами позвоночника у 1762 больных АС. Было обнаружено, что мужчины с АС имеют более высокий риск переломов, чем женщины [37]. В 11 исследованиях сравнивалась продолжительность АС при наличии переломов и без них у пациентов с АС [37]. Такие переменные, как mSASSS и BASRI, были значительно выше у пациентов с переломами позвонков, чем у тех, у кого не было переломов в анамнезе.

Такие факторы, как использование ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), статус HLA B27, индекс активности заболевания (BASDAI), индекс функциональной активности (BASFI), наличие увеита, периферического артрита, псориаза, низкого ИМТ, СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке достоверно не ассоциировались с риском переломов позвонков. [37]. Так, пять исследований, включавших 1558 больных АС, показали, что частота возникновения переломов позвонков была одинаковой у пациентов с периферическим артритом или без него [37]. Аналогичным образом было обнаружено, что наличие HLA B27 не оказывает существенного влияния на риск переломов. Однако все же три исследования предоставили данные об ассоциации HLA B27 с риском переломов позвонков [37]. Уровень СОЭ в сыворотке показал тенденцию к повышению у больных АС с переломами.

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска развития остеопоротических переломов позвоночника являются мужской пол, пожилой возраст, высокие значения mSASSS и BASRI, наличие ВЗК.

Роль HLA B27, повышенного уровня СРБ, высоких индексов BASDAI и BASFI, использование ингибиторов ФНО- α , наличия увеита, периферического артрита, псориаза, низкого ИМТ в развитии позвоночных переломов при АС окончательно не определена, что требует проведение дополнительных обследований.

Риск внепозвоночных переломов при АС

В двух исследованиях, оценивающих переломы шейки бедра, и в одном, оценивающем переломы предплечья среди пациентов с АС по сравнению с пациентами без АС, риск внепозвоночных переломов оказался значительно выше у больных АС, чем в контрольной группе [50–52]. В других двух исследованиях сравнивалась частота переломов бедра между пациентами с АС и контрольными субъектами и полученное ОШ не было статистически значимым [36]. В исследовании D. Vosse и его соавт. риск переломов предплечья не был повышен [4].

Метаанализ нескольких исследований выявил значительную связь между риском перелома бедра и АС [4, 5, 53].

В еще одном крупномасштабном исследовании у пациентов с АС был обнаружен повышенный риск невертебральных переломов на 35 % [54].

Ученые из США в своем метаанализе показали, что АС связан с риском в целом любых переломов – бедра или позвонков [36].

Группа отечественных ученых – О. А. Пирогова с соавт. определяли МПК у 72 мужчин с АС. Было выявлено, что МПК у пациентов с АС достоверно ниже, чем у пациентов без АС как в шейке бедра, так и поясничном отделе позвоночника [10].

Связь ОП и воспаления при АС

Хронический воспалительный процесс является основной причиной потери костной массы и костных эрозий при АС. Согласно последним данным, даже пациенты на ранних стадиях спондилоартритов имеют низкую ми-

неральную плотность костной ткани (МПКТ) и высокую распространенность переломов позвонков [49, 55]. В результате хронического воспалительного процесса АС может изменять биомеханические свойства позвонков, приводя к структурному повреждению кости и повышая риск переломов позвонков даже при незначительных травмах [56–58].

Ранее сообщалось, что воспалительные цитокины (IL-6, IL-1 и ФНО- α) не только имеют важное значение для воспалительного процесса при АС, но и способствуют развитию ОП при АС [59, 60]. Известно, что ФНО- α , интерлейкин-1 (ИЛ-1) являются одними из наиболее мощных стимуляторов резорбции костной ткани и общепризнанными ингибиторами синтеза костной ткани [61].

J. Gratacos с соавт. обнаружили достоверное снижение костной массы у больных с активным АС на 5 % в поясничном отделе позвоночника и на 3 % в шейке бедра, а также достоверное повышение уровня ИЛ-6 по сравнению с группой больных АС с низкой степенью активности [62]. Эти данные позволяют обсуждать роль воспаления в генезе ОП при АС.

Большое значение в патогенезе ОП при АС имеет дефицит витамина D [63, 64]. При АС у более чем 20 % больных выявлено снижение уровня витамина D по сравнению с контрольной группой. Установлена обратная корреляция между сывороточным уровнем 25-ОН-D3 и активностью воспаления. При метаанализе 43 рандомизированных клинических исследований было установлено, что частота выявления ОП среди больных АС варьировала от 2,0 до 39,6 %, а наиболее распространенными факторами риска были употребление алкоголя (58,0–61,0 %), использование кортикостероидов (11,7–67,0 %) и дефицит витамина D (25,0–76,0 %) [69].

Существует мнение, что использование НПВП устраняет избыточный риск переломов, связанных с АС, но задействованные механизмы неизвестны [42].

Заключение

ОП и остеопения часто встречаются при АС, ухудшают течение самого заболевания, вызывают повышенный риск вертебральных и невертебральных переломов, существенно влияя на качество жизни пациентов с АС.

Предикторами развития остеопоротических переломов можно назвать пожилой возраст больных, большую длительность заболевания, высокую активность АС, использование кортикостероидов, наличие ВЗК, злоупотребление алкоголем, дефицит витамина D, высокие значения mSASSS и BASRI.

Выявление наиболее значимых предикторов развития ОП у больных АС позволит разработать критерии ранней диагностики и профилактики ОП у этой группы пациентов.

Выявленные взаимосвязи между клиническим течением АС и ОП позволяют предположить, что воспаление играет роль в повышении риска развития ОП у больных АС, что требует дальнейших исследований.

Представляет интерес изучение влияния различных препаратов на развитие ОП у пациентов с АС.

Список литературы / References

1. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Е – ното, 2021. С. 127. *Clinical rheumatology*. 3rd edition, revised and enlarged. Guide for doctors. Ed. V.I. Mazurova. M.: E – noto, 2021. P. 127.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева). Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Бочкова А.Г., Дубинина Т.В., Закиров Р.Х. и соавт. 2013. С. 21. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). All-Russian public organization 'Association of rheumatologists of Russia'. Bochkova A.G., Dubinina T.V., Zakirov R. Kh. et al. 2013. P. 21.
3. Tsur AM, David P, Watad A, Nissan D, Cohen AD, Amital H. Ankylosing Spondylitis and the Risk of Hip Fractures: A Matched Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2022; 37 (13): 3283–3288. DOI: 10.1007/s11606-021-07241-2.
4. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: Results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (12): 1839–1842. DOI: 10.1136/ard.2008.100503.
5. Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases – a case-control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol*. 2010; 37 (11): 2247–2250. DOI: 10.3899/jrheum.100363.
6. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2006; 26 (3): 234–239. DOI: 10.1007/s00296-004-0556-8.
7. Schiefer TK, Milligan BD, Bracken CD, et al. In-hospital neurologic deterioration following fractures of the ankylosed spine: a single-institution experience. *World Neurosurg*. 2015; 83 (5): 775–783. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.12.041.
8. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ*. 1990; 300 (6724): 563–565. DOI: 10.1136/bmj.300.6724.563.
9. Sapkas G, Kateros K, Papadakis SA, et al. Surgical outcome after spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009; 10: 96. Published 2009 Aug 2. DOI: 10.1186/1471-2474-10-96.
10. Пирогова О.А., Раскина Т.А., Летаева М.В. Низкая минеральная плотность кости как фактор риска развития остеопороза у мужчин, страдающих анкилозирующим спондилитом, и способы ее коррекции. Современная ревматология. 2014; 8 (3): 45–50.
11. Pirogova O. A., Raskina T. A., Letayeva M. V. Low bone mineral density as a risk factor for osteoporosis in men suffering from ankylosing spondylitis and methods for its correction. *Modern Rheumatology*. 2014; 8 (3): 45–50.
12. Devogelaer JP, Malmaghe B, Malghe J, Nagant de Deuxchaisnes C. 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): 1062–1067. DOI: 10.1002/art.1780350911.
13. Franck H, Keck E. Serum osteocalcin and vitamin D metabolites in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993; 52 (5): 343–346. DOI: 10.1136/ard.52.5.343.
14. Grisar J, Berner 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 (7): 1430–1436.
15. Marhofer W, Stracke H, Masoud I, et al. Evidence of impaired cartilage/bone turnover in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54 (7): 556–559. DOI: 10.1136/ard.54.7.556.
16. Остеопороз. Клинические рекомендации. 2-е издание переработанное и дополненное. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 272. Osteoporosis. Clinical Guidelines. 2nd edition revised and enlarged. Ed. O.M. Lesnyak, L.I. Benevolenskaya. M.: GEOTAR-Media, 2011. P. 272.
17. Клинические рекомендации по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 72–85. Clinical Guidelines for Rheumatology. Ed. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010. P. 72–85.
18. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS) [published correction appears in *Rheumatology* (Oxford). 2009 Apr; 48 (4): 460. Kim H-Y [corrected to Kim Ho-Youn]]. *Rheumatology* [Oxford]. 2006; 45 (10): 1197–1200. DOI: 10.1093/rheumatology/kei072.
19. Юшина С.А., Бугрова О.В., Овчинникова Н.А., Александрова И.А. Особенности метаболизма костной ткани у больных анкилозирующим спондилоартритом. Остеопороз и остеопатии. 2011; 14 (2): 15–18. Yushina S. A., Bugrova O. V., Ovchinnikova N. A., Aleksandrova I. A. Features of bone metabolism in patients with ankylosing spondylitis. Osteoporosis and Osteopathy. 2011; 14 (2): 15–18.
20. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (2): CD004524. Published 2013 Feb 28. DOI: 10.1002/14651858.cd004524.pub4.
21. Бугрова О.В., Нагорнова К.А., Артемова Н.Э. Состояние костного метаболизма и его регуляция у больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 527–529.
22. Bugrova O. V., Nagornova K. A., Artemova N. E. The state of bone metabolism and its regulation in patients with ankylosing spondylitis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2016; 54 (5): 527–529.
23. Раскина Т.А., Пирогова О.А., Зобнина О.В., Пинтова Г.А. Показатели системы остеокластогенеза у мужчин с различными клиническими вариантами анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2015; 9 (2): 23–27.
24. Рожнова О.М., Фаламеева О.В., Садовой М.А. Патопатология костной ткани при остеопорозе (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 9 (4): 666–669.
25. Rozhnova O. M., Falameeva O. V., Sadovoy M. A. Pathophysiology of bone tissue in osteoporosis (literature review). *International Journal of Applied and Basic Research*. 2015; 9 (4): 666–669.
26. Hauser B, Zhao S, Visconti MR, et al. Autoantibodies to Osteoprotegerin are Associated with Low Hip Bone Mineral Density and History of Fractures in Axial Spondyloarthritis: A Cross-Sectional Observational Study. *Calcif Tissue Int*. 2017; 101 (4): 375–383. DOI: 10.1007/s00223-017-0291-2.
27. Никитина Н.М., Харламов В.Е. Мочекаменная болезнь как внесуставное проявление анкилозирующего спондилита [обзор литературы]. Клиническая нефрология. 2021; 13 (3): 78–83.
28. Nikitina N. M., Kharlamov V. E. Urolithiasis as an extra-articular manifestation of ankylosing spondylitis (literature review). *Clinical Nephrology*. 2021; 13(3): 78–83.
29. Incel NA, Gökoğlu F, Nacir B, Incel N. Bone and stone in ankylosing spondylitis: osteoporosis and urolithiasis. *Clin Rheumatol*. 2006; 25 (5): 667–670. DOI: 10.1007/s10067-005-0114-0.
30. Ou SM, Chen YT, Shih CJ, Tang DC. Increased risk of bone fracture among patients with urinary calculi: A nationwide longitudinal population-based study. *Osteoporos Int*. 2015; 26 (4): 1261–1269. DOI: 10.1007/s00198-014-2998-5.
31. Klingberg E, Nurkula M, Carlsten H, Forsblad-Elia H. Biomarkers of bone metabolism in ankylosing spondylitis in relation to osteoproliferation and osteoporosis. *J Rheumatol*. 2014; 41 (7): 1349–1356. DOI: 10.3899/jrheum.131199.
32. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60 (11): 3257–3262. DOI: 10.1002/art.24888.
33. Korkmaz C, Cansu DÜ, Sayer JA. Urolithiasis as an extraarticular manifestation of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2017; 37 (12): 1949–1956. DOI: 10.1007/s00296-017-3788-0.
34. Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F, Calin A. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet*. 1989; 2 (8678–8679): 1483–1485. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92932-2.
35. Korkmaz C, Özcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23 (3): 389–392.
36. Годзенко А.А. Поражение почек при серонегативных спондилоартритах. Трудный пациент. 2006; 4 (7): 46–48.
37. Godzenko A. A. Kidney damage in seronegative spondyloarthritis. *Difficult Patient*. 2006; 4 (7): 46–48.
38. Gönüllü E, Bilge NŞY, Cansu DU, et al. Risk factors for urolithiasis in patients with ankylosing spondylitis: a prospective case-control study. *Urolithiasis*. 2017; 45 (4): 353–357. DOI: 10.1007/s00240-016-0911-8.
39. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нефролитиаз и метаболические остеопатии на фоне соматических заболеваний. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 1: 108–114.
40. Yarovoy S. K., Maksudov R. R. Nephrolithiasis and metabolic osteopathies against the background of somatic diseases. *Experimental and Clinical Urology*. 2015; 1: 108–114.
41. Derakhshan MH, Goodson NJ, Packham J, Sengupta R, Marzo-Ortega H, Molto A, et al. Hip osteoporosis and vertebral fractures are associated with younger age at diagnosis of spondyloarthritis: Results from the COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (Suppl 2): 13083–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3439.
42. Zhang M, Li XM, Wang GS, et al. The association between ankylosing spondylitis and the risk of any, hip, or vertebral fracture: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96 (50): e8458. DOI: 10.1097/md.00000000000008458.
43. Pray C, Feroz NI, Nilgün Haroon N. Bone Mineral Density and Fracture Risk in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int*. 2017; 101 (2): 182–192. DOI: 10.1007/s00223-017-0274-3.
44. Hanson CA, Shagrin JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1971; 74: 59–64.
45. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ*. 1990; 300 (6724): 563–565. DOI: 10.1136/bmj.300.6724.563.
46. 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. Published 2012 May 8. DOI: 10.1186/ar3833.
47. Grubišić F, Grazio S, Balenović A, Nemčić T, Kusić Z. Osteoporosis, spinal mobility and chest expansion index in patients with ankylosing spondylitis. *Coll Antropol*. 2014; 38 (1): 63–68.
48. Muñoz-Ortega J, Vestergaard P, Rubio JB, et al. Ankylosing spondylitis is associated with an increased risk of vertebral and nonvertebral clinical fractures: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014; 29 (8): 1770–1776. DOI: 10.1002/jbmr.2217.
49. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2004; 71 (4): 291–295. DOI: 10.1016/j.jbspin.2003.06.002.
50. Ghaziani I, Ghazi M, Noujair A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone*. 2009; 44 (5): 772–776. DOI: 10.1016/j.bone.2008.12.028.
51. 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): 1637–1641.
52. Klingberg E, Geijer M, Göthlin J, et al. Vertebral fractures in ankylosing spondylitis are associated with lower bone mineral density in both central and peripheral skeleton. *J Rheumatol*. 2012; 39 (10): 1987–1995. DOI: 10.3899/jrheum.120316.
53. Klingberg E, Lorentzon M, Göthlin J, et al. Bone microarchitecture in ankylosing spondylitis and the association with bone mineral density, fractures, and syndesmophytes. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15 (6): R179. DOI: 10.1186/ar4368.
54. Ulu MA, Batmaz İ, Dilek B, Çevik R. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127 (15): 2740–2747.
55. van der Weijden MA, van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC, Dijkman BA, Heymans MW, Lems WF. High frequency of vertebral fractures in early spondyloarthropathies. *Osteoporos Int*. 2012; 23 (6): 1683–1690. DOI: 10.1007/s00198-011-1766-z.
56. Lories RJ, Haroon N. Bone formation in axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014; 28 (5): 765–777. DOI: 10.1016/j.berh.2014.10.008.
57. Stolkwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (1): 65–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.
58. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25 (4): 509–516. DOI: 10.1097/bor.0b013e3283620777.

53. Prieto-Alhambra D, Munoz-Ortego J, Cooper C, et al. Ankylosing spondylitis is strongly related to clinical spine fractures independently of drugs use: A register-based case-control study. *Arthritis Rheum-US* 2012; 10: S936.
54. Prieto-Alhambra D, Muñoz-Ortego J, De Vries F, et al. Ankylosing spondylitis confers substantially increased risk of clinical spine fractures: A nationwide case-control study. *Osteoporos Int*. 2015; 26 (1): 85–91. DOI: 10.1007/s00198-014-2939-3.
55. van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, Lems WF, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2012; 31 (11): 1529–1535. DOI: 10.1007/s10067-012-2018-0.
56. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: A systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. *Eur Spine J*. 2009; 18 (2): 145–156. DOI: 10.1007/s00586-008-0764-0.
57. Finkelstein JA, Chapman JR, Mirza S. Occult vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Spinal Cord*. 1999; 37 (6): 444–447. DOI: 10.1038/sj.sc.3100837.
58. Jacobs WB, Fehlings MG. Ankylosing spondylitis and spinal cord injury: origin, incidence, management, and avoidance. *Neurosurg Focus*. 2008; 24 (1): E12. DOI: 10.3171/foc/2008/24/1/e12.
59. Gratacós J, Collado A, Filella X, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β and IFN- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol*. 1994; 33 (10): 927–931. DOI: 10.1093/rheumatology/33.10.927.
60. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A follow-up study. *Arthritis Rheum*. 1999; 42 (11): 2319–2324. DOI: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2319::AID-ANR9>3.0.CO;2-G.
61. Pacifici R. Idiopathic hypercalciuria and osteoporosis – distinct clinical manifestations of increased cytokine-induced bone resorption? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82 (1): 29–31. DOI: 10.1210/jcem.82.1.3706.
62. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A follow-up study. *Arthritis Rheum*. 1999; 42 (11): 2319–2324. DOI: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2319::AID-ANR9>3.0.CO;2-G.
63. Arends S, Spoorenberg A, Bruyn GA, et al. The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: A cross-sectional analysis. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (5): 1431–1439. DOI: 10.1007/s00198-010-1338-7.
64. Mermerci Başkan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010; 30 (3): 375–381. DOI: 10.1007/s00296-009-0975-7.

Статья поступила / Received 21.11.22

Получена после рецензирования / Revised 09.12.22

Принята к публикации / Accepted 10.12.22

Сведения об авторах

Никитина Наталья Михайловна, д.м.н., доцент, проф. кафедры.
E-mail: nikina02@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-0313-1191

Юпатова Мария Игоревна, аспирант кафедры. E-mail: agent.smi@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-8120-4424

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., проф., зав. кафедрой.
E-mail: andrejrebrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3463-7734

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов

Автор для переписки: Юпатова Мария Игоревна. E-mail: agent.smi@mail.ru

About authors

Nikitina Natalya M., DM Sci (habil.), associate professor, professor at Dept of Hospital Therapy of Faculty of Medicine. E-mail: nikina02@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0313-1191

Yupatova Maria I., postgraduate student of Dept of Hospital Therapy of Faculty of Medicine. E-mail: agent.smi@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8120-4424

Rebrov Andrey P., DM Sci (habil.), professor, head of Hospital Therapy Dept. E-mail: andrejrebrov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3463-7734

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskiy, Saratov, Russia

Corresponding author: Yupatova Maria I. E-mail: agent.smi@mail.ru

Для цитирования: Никитина Н.М., Юпатова М.И., Ребров А.П. Проблемы остеопороза у пациентов с анкилозирующим спондилитом (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2023; (9): 40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-40-45>.

For citation: Nikitina N.M., Yupatova M.I., Rebrov A.P. Problems of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis (literature review). *Medical alphabet*. 2023; (9): 40–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-9-40-45>.



1 - 2

июня 2023 г.

г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ

СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

Официальный сайт Конгресса

neurorehab.pro

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «МЦРК»