

CZU 616.721-002.77-073

DEFICITUL FUNCȚIONAL MOTOR ÎN
SPONDILOARTRITA ANCHILOZANTĂ:

VALOAREA ACTIVITĂȚII BOLII

ȘI A MODIFICĂRILOR RADIOLOGICE

Liliana GROPPA, Lia CHIȘLARI, Eugeniu RUSSU,

Larisa ROTARU, Victor CAZAC,

Departamentul Medicină Internă,

IP USMF Nicolae Testemitanu

Summary**Functional motor deficit in ankylosing spondylitis: value of disease activity and radiological changes**

One of the major outcomes in chronic rheumatological diseases is the impairment of physical function. One of the major purposes of treatment is to improve the physical function and maintain it at an acceptable level. The purpose of the study is to research the relationship between disease activity, radiological lesions and physical function in patients with ankylosing spondylitis (AS). The importance of the study results from the efficiency of TNF- α blocking agents in controlling the signs and symptoms in AS while failing to control the progression of morphological lesions.

Introducere

Au fost elaborate mai multe mijloace de măsurare a funcției fizice în majoritatea bolilor inflamatorii cronice. Exemple bine cunoscute sunt Chestionarul de Apreciere a Sănătății (HAQ) pentru artrita reumatoidă (AR) și Indicele Funcțional Bath pentru spondilita anchilozantă (BASFI). În absența „standardelor de aur” adevărate, acestea sunt raportate de pacienți, implicând astfel interpretarea subiectivă. Deși validitatea instrumentelor pentru aprecierea funcției fizice raportate de pacienți nu este departe de argumentare, ele sunt folosite pretutindeni, sunt acceptate de autoritățile coordonatoare pentru înregistrarea medicamentelor și servesc cu ceva autoritate ca măsuri consecutive în analizele de cost – eficiență.

Alterarea funcției fizice poate fi teoretic subdivizată în două componente: reversibilă și ireversibilă [1]. În acest concept, componenta *reversibilă* apare din cauza semnelor și simptomelor resimțite de pacient și afectează activitatea zilnică optimă. Așa exemple sunt durerea și redoarea din cauza inflamației (activitatea bolii). Prin urmare, pierderea reversibilă a funcției este sensibilă la fluctuații intenționate (de ex., prin tratament) și neintenționate în activitatea bolii. Componenta *ireversibilă* a alterării funcției fizice este cauzată de schimbările fundamentale din structura organismului (leziunile structurale), care au avut loc ca urmare a bolii, așa ca eroziunile articulare și rupturile tendinoase în artrita reumatoidă (AR) sau sindesmofitii și punțile vertebrale în spondiloartrita (SA). Aceste schimbări sunt permanente și nu depind de fluctuațiile în activitatea bolii.

Relația dintre funcția fizică, activitatea bolii și leziunile structurale în AR a fost investigată minuțios și există un consens impunător că funcția fizică, apreciată de pacient folosind HAQ, este determinată atât de activitatea bolii, cât și de leziunile structurale [9, 12, 20]. Totodată, însăși activitatea bolii este forța motrice principală a leziunilor structurale, deoarece inflamația provoacă distrucția articulară [19].

Relația dintre funcția fizică, activitatea bolii și leziunile structurale în SA este mult mai complicată, în primul rând prin faptul că, spre deosebire de situația în AR, activitatea bolii nu este o forță motrice importantă a formării de sindesmofite sau a altor anomalii, fapt susținut de dovezi în creștere, obținute din studii clinice [14, 15].

Teoretic, leziunile structurale extinse în SA (coloana în formă de bambus) ar trebui să altereze funcția fizică, deoarece leziunile structurale afectează mobilitatea vertebrală [17], dar este cunoscut că pacienții cu SA pot să funcționeze destul de bine cu limitări ale mișcărilor în coloana vertebrală [2, 3], iar leziunile moderate ale coloanei vertebrale nu se transcriu numaidecât în alterări funcționale apreciable.

În acest studiu, noi am investigat în detalii relația dintre activitatea bolii, leziunile structurale și funcția fizică, testând ipoteza care susține că nivelul leziunilor structurale contribuie independent la alterarea funcției fizice. Această relație este relevantă în lumina observațiilor recente în studiile clinice cu agenții blocanți ai factorului necrozei tumorale (TNF), care au dus la îmbunătățirea excelentă atât a semnelor și simptomelor în SA, cât și a funcției fizice, dar nu au avut efect asupra progresării leziunilor structurale [14, 15]. Dacă leziunile structurale co-determină consecințele evoluției în SA, este necesar de a găsi un tratament specific, pentru a modifica aceste consecințe.

Material și metode

Pentru această analiză a fost folosită baza de date a disciplinei *Reumatologie și nefrologie*, Departamentul *Medicină Internă*, incluzând 78 de pacienți consecutivi cu SA, fără criterii de eligibilitate ulterioară, care au fost observați timp de mai mulți ani atât ambulatoriu, cât și staționar (folosind inclusiv fișele din arhivă), implicând că ei au utilizat antiinflamatoare nesteroidiene (la necesitate sau continuu), analgezice (dacă erau necesare), medicamente antireumatice modificatoare ale progresării bolii (DMARD), în funcție de preferințele medicului curant, și fizioterapie. Nimeni din pacienți nu a utilizat agenți blocați ai TNF.

Pacienții au fost evaluați regulat prin chestionare, examen clinic, examene de laborator, radiografia pelvisului și a coloanelor lombară și cervicală. Pentru această analiză au fost folosite studiul fundamental și datele colectate la 2 ani. Datele radiografice la 1 an au fost omise, din cauza unui nivel foarte mic de variație a progresiei radiologice timp de 1 an. Variabilele folosite pentru aprecierea funcției fizice au inclus BASFI [5] și Indicele Funcțional Dougados (DFI) [8]. Ambii indici sunt chestionare ce sunt completate de către pacient și includ 10 (BASFI) sau 20 (DFI) de întrebări despre componente relevante ale funcției fizice în viața cotidiană.

BASFI este efectuat pe o scală vizuală analogă cuprinsă între 0 (cel mai bine) și 10 (cel mai prost). Scorul BASFI este media neponderată a 10 întrebări. Scorul DFI este completat pe o scară Likert de cinci puncte cu pași de 0,5, întinzându-se de la 0 (cel mai bine) până la 2 (cel mai rău). Scorul DFI este suma tuturor întrebărilor (între 0 și 40). Indicele Bath al Activității Bolii în Spondilita Anchilozantă (BASDAI) [10] a fost folosit pentru a măsura activitatea bolii raportată de pacienți. BASDAI include 6 întrebări legate de semnele particulare ale bolii (durere în spate, slăbiciune, durere în articulații și enteze, severitatea și durata redorii) și este completat de către pacient pe o scală vizuală analogă de 10 cm.

Ca măsuri adiționale ale activității bolii au fost folosite viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și proteina C reactivă (PCR), deoarece este cunoscut că asocierea dintre reacția fazei acute și BASDAI este una slabă, astfel furnizând informație despre alte aspecte ale activității bolii, suplimentar la nivelul activității bolii raportat de pacient.

Pentru a aprecia leziunile structurale provocate de SA, a fost folosit Scorul Vertebral Stokes Modificat în Spondilita Anchilozantă (mSASSS) [6, 18], ales recent de Societatea Internațională de Evaluare în SA (ASAS) și Studiile Clinice de Evaluare a Consecințelor

Artritei Reumatoide (OMERACT) ca metodă de preferință pentru aprecierea leziunilor structurale și a progresării lor în SA [16]. mSASSS apreciază modificările anterioare ale vertebrelor coloanelor cervicală și lombară pe o scară de la 0 la 3 în 24 de nivele. mSASSS se întinde de la 0 (complet normal) până la 72 (fuzionare completă) și include eroziunile, scleroza, aspectul pătrat al vertebrelor (toate au scorul 1), formarea sindesmofiților (scorul 2) și formarea punțiilor (scorul 3). Pentru a investiga importanța relativă a sindesmofiților, au fost derivate 4 scoruri adiționale din mSASSS, trei din ele orientându-se spre sindesmofiți, iar unul – spre eroziuni, scleroză și/sau aspectul pătrat al vertebrelor:

- Un scor sumar sindesmofitar, care este suma scorurilor mai mari sau egale cu 2;
- Numărul unităților vertebrale (maximum 12) afectate de sindesmofiți. O unitate vertebrală este definită ca o unitate delimitată de jumătatea inferioară a vertebrei supraiacente, jumătatea superioară a vertebrei subiacente și discul intervertebral. Astfel, 12 unități vertebrale contribuie la mSASSS;
- Numărul de unități vertebrale cu punți complete, formate de sindesmofiți;
- Un scor sumar nonsindesmofitar, care este suma scorurilor egale cu 1.

Toate scorurile au fost determinate separat pentru coloanele lombară, cervicală, lombară plus cervicală.

Pentru analiză și vizualizare, noi am divizat pacienții în grupuri: toți cei fără leziuni și restul pacienților, care la rândul lor au fost subdivizați în terțile, rezultând următoarele categorii în baza mSASSS: 0, 1-6, 7-36, 37-72.

Au fost calculați coeficienții de corelare simpli univariați (Spearman), folosind doar date din studiul fundamental. Prin ecuații de estimare generalizată (GEE) au fost investigate asociațiile independente între variabile ce prezintă interes. GEE este o tehnică de regresie care permite investigarea informației longitudinale, cu ajustarea concomitentă pentru corelarea între pacienții unui lot. GEE necesită o structură corelațională de lucru pentru variabila dependentă (BASFI sau DFI) și în baza studiului fundamental și a datelor de doi ani a fost aleasă o structură corelațională modificabilă. GEE sunt destul de puternice în privința violărilor normalității multivariate, astfel variabilele nu au fost transformate înaintea introducerii în baza de date. Principalele variabile relevante, BASDAI și mSASSS cu subscorurile sale, au fost folosite ca variabile continue sau ca variabile categorice la categorizare.

Deoarece consecințele bolii raportate de pacient sunt dependente de vârstă și sex, mai întâi a fost investigat impactul vârstei și al sexului asupra BASDAI și mSASSS în lumina explicării BASFI sau DFI. Alte covariabile în analiză au fost durata bolii, definită prin durata în timp de la momentul debutului acuzelor, statusul HLA-B27 și implicarea șoldului. Rezultatele au fost prezentate ca niște coeficienți de regresie și medii marginale estimate (*media marginală estimată* este un estimator-model al valorii medii a unei variabile dependente după ajustare pentru covariante).

Rezultate obținute

În *tabelul 1* sunt prezentate caracteristicile-cheie ale studiului fundamental din cohorta OASIS

Tabelul 1

Caracteristicile studiului fundamental al pacienților incluși în cercetare

Caracteristică	Valori
Vârsta (ani) medie, (DS), {limite}	47 (9) {23-67}
Sex (bărbați)	64 %
Durata bolii (ani) medie, (DS), {limite}	15 (5) {3-15}
Durata acuzelor (ani) medie, (DS), {limite}	20 (12) {2-14}
BASDAI mediu, (DS), {limite}, % ≥ 4	4,7 (1,1) {2,1-9,7}, 35
BASFI mediu, (DS), {limite}, % ≥ 4	4,1 (2,6) {0-10}, 37
DFI mediu, (DS), {limite}	21 (15) {0-72}
VSH (mm) median, (25% 75%), {limite}, % ≥ 28 mm	27 (4 17) {0-63}, 31
PCR (mg/l) median, (25% 75%), {limite}, % ≥ 10 mg/l	9 (8 17) {0-64}, 39
HLA – B27 pozitivi	71%
Implicarea șoldului	21%
mSASSS (unități) median, (25% 75%), {limite}, % ≥ 0	6 (0 24) {0-53}, 56
Unități vertebrale cu punți (n) median, (25% 75%), {limite}, % ≥ 0	0 (0 2) {0-12}, 45

Este evident că baza de date include o gamă largă de valori posibile ce pot fi atribuite unei variabile. Astfel, BASFI și DFI au corelat semnificativ (coeficientul de corelare după Spearman 0,88). Coeficientul de corelare pentru mSASSS și BASFI a fost egal cu 0,508, iar pentru mSASSS și DFI – egal cu 0,464, sugerând o relație de corelare moderată. Coeficientul de corelare pentru relația între BASDAI și BASFI a fost egal cu 0,79, iar pentru BASDAI și DFI – egal cu 0,69, sugerând o relație de corelare moderată până la semnificativă. Corelarea dintre mSASSS și BASFI sau DFI era dependentă de nivelul BASDAI.

Folosind doar datele studiului fundamental, corelarea dintre mSASSS și ambele scoruri ale funcției a fost cea mai înaltă în cea mai joasă pătură a BASDAI și în scădere pentru fiecare creștere a stratului BAS-

DAI, fiind absentă la cea mai înaltă pătură a BASDAI. Acest fenomen sugerează clar existența unui efect de plafon al BASFI și DFI: din cauza unui nivel înalt de corelare între BASDAI și BASFI/DFI, o corelare între mSASSS și BASFI/DFI nu mai poate fi demonstrată la niveluri înalte de BASDAI.

Tabelul 2

Corelații univariate între mSASSS și BASFI sau DFI stratificate pentru diferite nivele ale BASDAI

	Corelarea mSASSS cu	
	BASFI	DFI
Toți pacienții (n=78)	0,508*	0,464
Pacienții cu BASDAI 0 – 2 (n=13)	0,75	0,72
Pacienții cu BASDAI 3 – 4 (n=11)	0,61	0,54
Pacienții cu BASDAI 5 – 6 (n=10)	0,51	0,49
Pacienții cu BASDAI 7 – 8 (n=25)	0,47	0,43
Pacienții cu BASDAI 9 – 10 (n=19)	0,2	0,14

Notă. * – valorile sunt coeficienți de corelare Spearman.

Pentru a investiga în continuare relația dintre mSASSS și BASFI/DFI, ajustând concomitent pentru BASDAI și alte covariabile, a fost efectuată o analiză multivariată folosind GEE cu BASFI sau DFI ca variabile dependente, iar mSASSS și BASDAI fiind covariabile, concomitent ajustând pentru vârstă, sex, durata bolii, statutul HLA-B27 și implicarea șoldului. Această analiză a fost efectuată pe un șir de date limitat, incluzând doar cazurile cu un BASDAI ≤ 6 (41 pacienți cu una sau 2 evaluări în timp), pentru a înlătura rezultatele false, cauzate de efectul de plafon, dar cu datele obținute din studiul fundamental și de 2 ani, ajustând concomitent pentru corelarea între pacienții lotului. În *tabelul 3* sunt demonstrate rezultatele acestei analize.

Tabelul 3

Relația multivariată dintre BASDAI și mSASSS cu BASFI și DFI separat, stabilită prin ecuații de estimare generalizată în baza de date la 34 pacienți cu BASDAI ≤ 6

Variabilă independentă	Variabilă dependentă			
	BASFI		DFI	
	Parametrul estimat (ES)	P	Parametrul estimat (ES)	P
BASDAI (unități)	0,73 (0,051)	<0,001	3,8 (0,43)	<0,001
mSASSS (unități)	0,057 (0,0049)	<0,001	0,29 (0,0045)	<0,001
VSH (mm)	0,016 (0,011)	0,142	0,12 (0,064)	0,065

Atât BASDAI, cât și mSASSS au contribuit independent la explicarea BASFI și DFI, cu estimări ale parametrilor semnificative. Coeficienții de regresie descriu relația independentă dintre variabilele explicative (de ex., mSASSS) și variabila dependentă (de ex., BASFI): în medie, în comparație cu un pacient cu mSASSS 40, un pacient cu scorul mSASSS 50 are un BASFI de 0,57 ori mai mare, independent de BASDAI. VSH a avut o contribuție minoră, deși corelarea dintre

BASDAI și ESR a fost slabă (0,21). Interacțiunile dintre BASDAI și sex, BASDAI și mSASSS au fost testate și excluse. Nivelul mSASSS este asociat pozitiv cu BASFI și DFI. Efectul este mai important, dacă mSASSS este în categoriile înalte. Chiar și o implicare minoră a coloanei vertebrale (categoria 2 mSASSS: 1-6) are un efect statistic semnificativ asupra BASFI și DFI, după ajustarea pentru diferențele în BASDAI.

Noi am examinat ulterior importanța sindesmofitelor în explicarea variațiilor în BASFI și DFI prin înlocuirea mSASSS cu scorul total al sindesmofitelor, numărul unităților vertebrale afectate și numărul de unități vertebrale cu punți vertebrale.

Prin urmare, toate subscorurile mSASSS au contribuit independent la explicarea variațiilor BASFI ($p < 0,001$ pentru toate trei subscoruri). Comparând cu modelul mSASSS, care a avut cel mai bun rezultat, modelul cu scorul total al sindesmofitelor, numărul unităților vertebrale afectate, numărul de unități vertebrale cu punți vertebrale, precum și modelul cu scorul sumar nonsindesmofitar, s-a dedus că sindesmofitele sunt în mare parte, dar nu exclusiv, responsabile de variațiile în BASFI. Un model cu scorul sumar sindesmofitar ($p < 0,001$) și nonsindesmofitar ($p = 0,002$), arată că ambele componente contribuie semnificativ la explicarea variațiilor în BASFI. Rezultatele cu DFI au fost similare.

Deoarece conceptul de "unități vertebrale cu punți vertebrale" reflectă cel mai bine tabloul caracteristic al SA (coloana în formă de bambus), noi am vizualizat efectul independent al creșterii numărului de unități vertebrale cu punți vertebrale asupra BASFI; astfel, cu cât mai multe punți vertebrale există, cu atât mai proaste sunt scorul BASFI și scorul DFI.

În sfârșit, noi am investigat contribuția relativă a coloanei lombare și celei cervicale în explicarea variațiilor în BASFI și DFI. Folosind mSASSS, subscorurile sindesmofitar, ale unităților vertebrale afectate sau ale unităților vertebrale cu punți vertebrale, am arătat că implicarea coloanelor lombară și cervicală a contribuit independent și aproape similar la explicarea variațiilor în BASFI și DFI.

Discuții

Studiul nostru demonstrează că funcția fizică, măsurată cu două chestionare diferite raportate de pacient (BASFI și DFI), este determinată de nivelul activității bolii raportat de pacient (BASDAI) și independent de către nivelul leziunilor structurale (mSASSS). Această concluzie se aseamănă cu situația din AR, unde funcția fizică este parțial determinată de componente reversibile, așa ca activitatea bolii, și parțial de componente ireversibile (leziunile radiografice). BASDAI reflectă consecințele raportate de pacient, așa ca durerea de spate sau articulară,

oboseala sau redoarea, și s-a arătat a fi reversibilă sub influența tratamentului cu antiinflamatoare [13] și, în special, cu agenți blocați ai TNF [4]. mSASSS reflectă în primul rând formarea sindesmofitelor și punților vertebrale, care sunt modificări ireversibile.

Acest studiu arată că dacă BASDAI este la un nivel jos (pacienții nu raportează acuze), leziunile structurale ar putea cauza alterări majore în funcția fizică, care este o justificare puternică pentru evaluarea regulată a leziunilor structurale prin examinări radiologice ale coloanei vertebrale și pentru elaborarea metodelor de tratament, care ar putea acționa asupra formării sindesmofitelor.

Deși medicamentele pot aduce pacientul într-o remisiune simptomatică completă, funcția fizică va rămâne alterată din cauza leziunilor structurale ale coloanei vertebrale. Agenții blocați ai TNF sunt extrem de eficienți în reducerea durerii, oboselii și redorii și îmbunătățesc funcția fizică, măsurată prin BASFI și DFI. Totuși, doi agenți blocați de TNF s-au dovedit a fi ineficienți în inhibiția formării și creșterii sindesmofitelor într-o perioadă de doi ani [14, 15]. Dacă acestea sunt adevărate, agenții blocați ai TNF nu vor fi capabili să prevină insuficiența funcțională la pacienții cu SA, care ar putea da pondere ipotezei conform căreia formarea și creșterea sindesmofitelor are loc prin mecanisme TNF independente [7, 11].

De asemenea, s-a demonstrat că implicarea coloanei lombare și celei cervicale a contribuit similar și independent la alterarea funcțională a pacienților cu SA. Astfel, afectarea funcțională a bolnavilor fără implicare lombară depistată radiografic, dar cu implicare cervicală, ar putea fi la fel de gravă ca și la cei cu o afectare inversă.

O concluzie interesantă a analizei noastre este că sindesmofitele, precum și anomaliile ce nu sunt legate de sindesmofite, așa ca eroziunile, scleroza și aspectul pătrat al vertebrelor, ambele contribuie la alterarea funcțională. Este clar că modelele ce conțin ambele aspecte ale mSASSS au dat rezultate mai bune decât modelele ce includ doar un aspect. Deși mSASSS este dominat de sindesmofite, acest studiu arată că celelalte anomalii incluse în mSASSS de asemenea afectează funcția fizică, cu toate că efectul sindesmofitelor este mai puternic. Aceasta nu poate fi atribuită unui artefact (fenomenul că scorul 1 – eroziuni, scleroză, aspect pătrat al vertebrelor – este acordat mult mai ușor dacă sunt prezente scoruri de 2 și 3), deoarece contribuția scorului nonsindesmofitar nu este respins de scorul sindesmofitar în model, ci rămâne prezent într-o manieră independentă. Astfel, aceste date evidențiază validitatea mSASSS și alcătuiesc un argument puternic împotriva simplificării mSASSS într-un scor sindesmofitar. În studiu, datele demonstrează că orice anomalie radiografică

ce poate fi atribuită la SA poate facilita independent alterarea funcției fizice.

Un moment important este că mSASSS evaluează doar o porțiune a coloanei vertebrale. Structuri anatomice importante, precum coloana toracică, articulațiile intervertebrale sau ligamentele vertebrale posterioare, nu sunt deloc apreciate. Totuși, este probabil faptul că anomaliile în aceste structuri sunt paralele cu anomaliile din locurile evaluate prin mSASSS. De exemplu, relația subtilă dintre anomaliile la mSASSS de nivel jos și funcția fizică poate fi explicată prin anomaliile prezente, dar nemăsurate, ale articulațiilor intervertebrale. Similar, asocierea dintre anomaliile subtile evaluate prin scorul sumar nonsindesmofitar și funcția fizică pot fi cauzate de anomaliile concomitente, dar nemăsurate, ale articulațiilor intervertebrale și ale altor structuri anatomice.

O limitare majoră a studiului nostru este că el nu ia și nu poate lua în considerare faptul că pacienții se pot deseori adapta foarte bine la limitările lor. Consecința acestei adaptări este faptul că alterarea funcțională este subestimată de metodele de evaluare funcționale, raportate de pacient. Dacă acestea sunt adevărate, asocierea dintre mSASSS (măsură obiectivă a leziunilor structurale) și BASFI/DFI este subestimată, iar relația adevărată este una și mai puternică.

O altă limitare este că BASFI și DFI sunt ancorate între 0–40 (DFI) și 0–10 (BASFI), ceea ce le face vulnerabile pentru efectele de plafon, cum a fost arătat în acest studiu. Acest efect de plafon ar putea stânjeni demonstrarea asocierilor multivariate: dacă există, cum a fost arătat mai sus, un nivel înalt de colinearitate (de ex., între BASDAI și BASFI), BASDAI la niveluri înalte „umple” complet potențialul BASFI de a expresa în continuare contribuțiile mSASSS. Este important de a recunoaște că lipsa corelației dintre mSASSS și BASFI/DFI în cea mai înaltă(e) quintilă a BASDAI nu doar implică faptul că în așa circumstanțe mSASSS nu mai este contribuabil. Lipsa corelării este doar o limitare a proprietăților metrice ale instrumentelor de măsurare a funcției fizice. Argumente similare sunt valabile pentru mSASSS, cu un scor maxim de 72, care nu este obligatoriu corespunzător anchilozei complete, deoarece mSASSS nu include coloana toracică, ce ar putea conduce la alterări funcționale adiționale semnificative.

În sfârșit, studiul efectuat de noi demonstrează că funcția fizică raportată de pacient nu este dependentă doar de semnele și simptomele raportate (activitatea bolii), ci și de gradul leziunilor structurale. Tratamentul optim al SA nu ar trebui să includă doar strategii țintite spre înlăturarea durerii, redorii și oboselii, dar și strategii orientate spre prevenirea formării și creșterii sindesmofitelor.

Bibliografie

1. Aletaha D., Smolen J., Ward M.M. *Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying reversible and irreversible components*. In: *Arthritis Rheum.*, 2016; nr. 54, p. 2784–2792.
2. Boonen A., Chorus A., Miedema H. et al. *Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; nr. 60, p. 353–358.
3. Boonen A., Chorus A., Miedema H. et al. *Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2014; nr. 60, p. 1033–1039.
4. Braun J., Brandt J., Listing J. et al. *Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial*. In: *Lancet*, 2015; nr. 359, p. 1187–1193.
5. Calin A., Garrett S., Whitelock H. et al. *A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. In: *J. Rheumatol.*, 2016; nr. 21, p. 2281–2285.
6. Creemers M.C., Franssen M.J., van't Hof M.A. et al. *Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system*. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2015; nr. 64, p. 127–129.
7. Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. *Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling*. In: *Nat. Med.*, 2016; nr. 13, p. 156–163.
8. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.P. et al. *Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis*. In: *J. Rheumatol.*, 2014; nr. 15, p. 302–307.
9. Drossaers-Bakker K.W., de Buck M., van Zeben D. et al. *Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time*. In: *Arthritis Rheum.*, 2016; nr. 42, p. 1854–1860.
10. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. In: *J. Rheumatol.*, 2014; nr. 21, p. 2286–2291.
11. Schett G., Landewe R., van der Heijde D. *Tumour necrosis factor blockers and structural remodelling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction?* In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; nr. 66, p. 709–711.
12. Scott D.L., Smith C., Kingsley G. *Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review*. In: *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2014; nr. 21(Suppl 31), p. S20–27.
13. van der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al. *Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study*. In: *Arthritis Rheum.*, 2014; nr. 52, p. 1205–1215.
14. van der Heijde D., Landewe R., Baraliakos X. et al. *Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following 2 years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis*. In: *Arthritis Rheum.*, 2015; nr. 58, p. 3063–3070.
15. van der Heijde D., Landewe R., Einstein S. et al. *Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. In: *Arthritis Rheum.*, 2016; nr. 58, p. 1324–1331.

16. van der Heijde D., Landewe R. *Selection of a method for scoring radiographs for ankylosing spondylitis clinical trials, by the Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group and OMERACT*. In: J. Rheumatol., 2015; nr. 32, p. 2048–2049.
17. Wanders A., Landewe R., Dougados M. et al. *Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation?* In: Ann. Rheum. Dis., 2015; nr. 64, p. 988–994.
18. Wanders A.J., Landewe R., Spoorenberg A. et al. *What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter*. In: Arthritis Rheum., 2015; nr. 50, p. 2622–2632.
19. Welsing P.M., Landewe R.B., van Riel P.L. et al. *The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis*. In: Arthritis Rheum., 2015; nr. 50, p. 2082–2093.
20. Welsing P.M., van Gestel A.M., Swinkels H.L et al. *The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis*. In: Arthritis Rheum., 2015; nr. 44, p. 2009–2017.