

HODNOTENIE ZDRAVOTNÉHO STAVU A IMUNOGENETICKEJ PREDISPOZÍCIE U PACIENTOV S ANKYLOZUJÚCOU SPONDYLITÍDOU ZO SLOVENSKA

Branislav Kolena¹, Lucia Vojteková¹, Vladimír Bošák²

¹ Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, Fakulta prírodných vied, Katedra zoológie a antropológie, Nábřežie mládeže 91, 949 74 Nitra, Slovensko, e-mail: bkolena@ukf.sk

² Trnavská Univerzita v Trnave, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce; Univerzitné námestie 1, 918 43 Trnava, Trnava, Slovensko, e-mail: vladimir.bosak@truni.sk

Abstract: *Health condition and immunogenic predisposition in patient with ankylosing spondylitis from Slovakia.* The current study is focused on the perceptions of accompanying factors of Ankylosing Spondylitis (AS), immunogenic predisposition and point out possible causes of subjective perception of pain of patients, diagnosed at the National Institute of Rheumatic Diseases in Piešťany (n=79). We observed higher incidence of AS in males (75.9%) vs. females (24.1%). Surprisingly, associations were not found between Body mass index vs. physical fatigue, and BMI vs. morning stiffness of patients. We observed an association between the perception of physical fatigue and gender (W=0.328; p=0.025), to the detriment of males. Non-articular symptoms of AS were present in 42.4% of men and 57.9% of women. On the other hand, length of the disease was not associated with them. The difference in HLA-B27 antigen frequencies in patients and control group was statistically significant, value of the relative risk OR=124, 3.

Key word: ankylosing spondylitis, health conditions, HLA-B27, Central Europe

Úvod

Ankylozujúca spondylitída (AS), známa tiež pod starším označením Bechterevova choroba, je chronické, zápalové, autoimunitné, reumatické ochorenie zo skupiny séronegatívnych spondylartritíd. Postihuje prevažne axiálny skelet, predovšetkým sakroiliakálne a kostovertebrálne kĺby chrbtice a fakultatívne aj periférne kĺby. Počiatočným príznakom zápalového procesu je bolesť v krížovej oblasti, postupne prechádzajúca do hrudnej oblasti, prípadne až do regiónu krčnej chrbtice. Prevalencia AS sa v Európe pohybuje v rozmedzí 0,5 – 1,0 % (Šenolt 2011). Príčina ochorenia nie je spoľahlivo objasnená, ale významnú úlohu v jej patogenéze hrajú genetické faktory. Najlepšie preštudovaný je gén pre leukocytárny antigén HLA-B27. Väčšina pacientov s AS je nosičom tohto génu. Existujú určité etnické rozdiely v prevalencii AS, ktoré súvisia s výskytom antigénu HLA-B27. Vyššia frekvencia bola zaznamenaná v európskych populáciách kaukazského pôvodu, v Japonsku a u niektorých kmeňov severoamerických Indiánov; na druhej strane u Afričanov a Juhoameričanov je AS menej častá (Žlnay et al. 2007). U žien je AS diagnostikovaná zriedkavejšie, prejavuje sa neskorším a miernejším nástupom, a často atypickým priebehom, preto sa ochorenie pokladá prevažne za ochorenie mužov (Sieper et al. 2002, Chakravarty et al. 2012). Výskyt vzhľadom na pohlavie je 3:1 (Šenolt 2011). Prvé príznaky ochorenia sa objavujú už v skorej dospelosti, najmä u mladých mužov medzi 25. – 30. rokom života. Začiatok po 40. roku je neobvyklý (Mansour et al. 2007, Šenolt 2011). Rozhodujúcim činiteľom z hľadiska etiológie je autoimunitný základ ochorenia, keď sa v dôsledku narušenia imunitnej odpovede postupne aktivujú špecifické zápalové procesy bez doposiaľ neidentifikovaného patogénu. Dôležitú úlohu pri rozvoji AS zohrávajú, okrem genetických faktorov, aj faktory prostredia, najmä infekcie (Brown et al. 1997, Brown 2008, Žlnay et al. 2008). Priebeh ochorenia ovplyvňuje aj dosiahnutý stupeň vzdelania

(Dagfinrud et al. 2004) a obezita (Ottaviani et al. 2012). Klinický obraz AS charakterizujú zápal chrčtice, kĺbov ako aj entezitídy a synovitídy, čo spravidla vedie k totálnej deštrukcii a k vzniku ankyloz (Forejtová 2009). Prejavom týchto patologických procesov je únava a zápalová tupá bolesť v lumbosakrálnej oblasti. Pacienti často pociťujú aj bolesť v oblasti gluteálneho svalstva (Mansour et al. 2007). Bolesť môže byť spojená s dlhodobou nehybnosťou. Prítomná je tiež ranná stuhnutosť, trvajúca až niekoľko hodín (Calin 2006). K úľave dochádza po rozcvičení alebo po podaní nesteroidných antiflogistík. Symptómy AS sa najčastejšie prejavujú počas odpočinku v noci a ovplyvňujú tým kvalitu spánku (Žlnay et al. 2008, Keat 2010). Proliferácia fibroblastov vedie k zvýšenej osifikácii a vytváraniu syndezmofytov medzi jednotlivými stavcami. Postupným tuhnutím dochádza k obmedzeniu hybnosti chrčtice, ktorá v dôsledku progresie vyústi do úplnej rigidity (Forejtová 2009, Kolář 2009). Vzniká tak typický postoj chorého (obr.1), charakteristický vysunutou hlavou, kyfózou hrudnej chrčtice, zaoblenými ramenami, splošteným hrudníkom, bedrovou lordózou ako aj atrofiou gluteálneho svalstva a vyklenutím brucha (Alušík 2002, Žlnay 2007).



Obr. 1. Typický postoj pacienta s ankylozujúcou spondylitídou (Forejtová 2009)

Fig. 1: Phenotype of patient with ankylosing spondylitis (Forejtová 2009)

Medzi mimokĺbové príznaky AS zaraďujeme uveitídu, kardiovaskulárne, pľúcne a gastrointestinálne prejavy, a postihnutie obličiek. Uveitída sa vyskytuje u 25 – 30 % pacientov, najmä s pozitívitou HLA-B27 (van der Horst – Bruinsma 2006, Wolf 2012). Kardiovaskulárne príznaky (aortitída, aortálna insuficiencia) sa vyskytujú u 10 – 40 % pacientov s AS a ich frekvencia stúpa s dĺžkou trvania choroby (van der Horst – Bruinsma 2006). Pľúcne príznaky (tuhosť v oblasti hrudnej steny, apikálna pľúcna fibróza, zníženie kapacity pľúc) sú pomerne časté (Mansour et al. 2007). Medzi gastrointestinálne ochorenia asociované s AS patrí Crohnova choroba a ulcerózna kolitída, ktoré sú prítomné u 5 – 10 % pacientov (El Maghraoui 2011).

Cieľom práce je analýza subjektívneho vnímania zdravotného stavu pacientov hodnotená dotazníkovou metódou a stanovenie imunogenetickej predispozície u chorých s AS v Národnom ústave reumatických chorôb v Piešťanoch.

Súbor a metódy

Sledovaný súbor chorých tvorilo 79 pacientov s diagnostikovanou AS (60 mužov, 19 žien) vo veku 20 – 64 rokov (priemerný vek $36,8 \pm 0,65$ roka), hospitalizovaných v Národnom ústave

reumatických chorôb v Piešťanoch. Diagnóza AS bola stanovená na základe modifikovaných New Yorských diagnostických kritérií z roku 1966 (van der Linden, Valkenburg a Cats 1984). V práci sme využili anonymný dotazník, pozostávajúci z 12 otázok, monitorujúci priebeh a sprievodné symptómy tohto ochorenia. Pacienti sa výskumu zúčastnili dobrovoľne; podpísaním informovaného súhlasu vyjadrili dobrovoľnosť v účasti na štúdiu a súhlas so spracovaním, ako aj publikovaním výsledkov tohto výskumu. Pri spracovaní výsledkov sme využili štandardné bioštatistické metódy (analýza rozptylu – ANOVA, Pearsonov chí–kvadrát test). Typizácia antigénu HLA-B27 sa realizovala v NÚRCH Piešťany v súbore 60 pacientov metódou NIH mikrolymfocytotoxického testu v dvojfarebnej fluorescenčnej modifikácii. Kontrolnú skupinu tvorilo 123 zdravých nepříbuzných osôb slovenskej populácie (Bošák et al. 1999), ako súčasť výskumného projektu. Dotazník a realizácia výskumu boli posúdené a schválené Etickou komisiou Národného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch.

Výsledky a diskusia

Z celkového počtu pacientov Národného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch s diagnózou AS ($n = 563$) sa do nášho výskumu zapojilo 14,03 % probandov ($n = 79$), z toho 75,9 % mužov ($n = 60$) a 24,1 % žien ($n = 19$). Tento pomer zodpovedá častejšiemu výskytu AS u mužov (Šenolt 2011). Z hľadiska vekovej skladby sme najvyššiu početnosť, až 41,8 % ($n = 33$), zaznamenali vo vekovej kategórii 20- až 40-ročných pacientov. Tento fakt potvrdzuje zistenie Mansoura et al. (2007), ktorí uvádzajú najčastejší výskyt ochorenia medzi 25. až 30. rokom života. Za touto kategóriou v našej skúmanej vzorke nasledovala skupina probandov vo veku 50 a viac rokov (35,4 %; $n = 28$), nasledovaná skupinou pacientov v kategórii 40 – 50 rokov ($n = 17$; 21,5%). Podľa očakávania, najmenej pacientov dosiahlo v čase realizácie výskumu vek nižší alebo rovný 20. roku života ($n = 1$; 1,3 %).

Jedným z faktorov modifikujúcich prejavy tohto ochorenia je hmotnosť pacientov. Normálnu telesnú hmotnosť, stanovenú indexom telesnej hmotnosti (BMI), sme zistili iba u 31,6 % probandov ($n = 25$), pričom priemerná hmotnosť pacienta v našom súbore dosiahla $80,4 \pm 0,56$ kg (77,14 \pm 0,26 kg u žien, $81,09 \pm 1,03$ kg u mužov). Nadváhu sme zaznamenali u 44,3 % pacientov ($n = 35$), obezitu v 17 prípadoch (21,5 %) a podvýživu u 2,5 % skúmanej populácie ($n = 2$). Problém s hmotnosťou, prejavujúci sa hodnotou BMI nad hornou hranicou optimálnej hmotnosti, bol zaznamenaný vo vyššej frekvencii v prípade jedincov mužského pohlavia v porovnaní so ženskou časťou sledovaného súboru, a to tak v prípade nadváhy ($n = 30$; 50 % vs. $n = 5$; 26,3 %), ako aj obezity ($n = 14$; 23,3 % vs. $n = 3$; 15,8 %). Podvýživu sme zaznamenali iba v skupine probandov ženského pohlavia ($n = 2$). Tento fakt však nepoukazuje na súvis medzi telesnou hmotnosťou a vznikom ochorenia, ale je len jeho možným dôsledkom. Naše výsledky potvrdzujú závery štúdie Durcana et al. (2012), ktorí zistili prítomnosť nadváhy u väčšiny pacientov s AS. Na druhej strane, po zohľadnení pomerne vysokého percenta pacientov s diagnostikovanou obezitou v našom súbore, sú naše výsledky v rozpore so štúdiou Zhao et al. (2014), ktorí naopak zaznamenali pokles hodnoty BMI u pacientov s AS pochádzajúcich z Číny. Podľa Briotovej et al. (2008) sa hmotnosť pacientov s AS v priebehu rozvoja ochorenia zvyšuje. Závislosť zmeny hmotnosti pacientov s AS od dĺžky liečby sme však v našej štúdiu nepotvrdili. Ak však aj došlo k zmene hmotnosti, išlo skôr o nárast, ako o pokles.

Pre AS sú typické prejavy rannej stuhnutosť (Calin 2016) trvajúce spravidla niekoľko hodín. Možno predpokladať, že tieto príznaky by mohli byť okrem patofyziológie choroby tiež prejavom narastajúcej telesnej hmotnosti (ktorá obmedzuje pohyblivosť), prípadne subjektívne ovplyvnené schopnosťou bolesť znášať (táto pri niektorých chorobách súvisí s pohlavím). Asociáciu medzi hodnotou BMI a prejavmi stuhnutosť (v priebehu rána a večera) sme overovali analýzou rozptylu. Táto spojitosť sa však pri štatistickej analýze nepotvrdila ($p = 0,183$). Pri zohľadnení vplyvu subjektívne vnímanej fyzickej únavy pacientov s AS a ich BMI sme rovnako nezaznamenali

štatisticky významný rozdiel ($p = 0,229$). Z uvedeného vyplýva, že index telesnej hmotnosti pacienta nemá vplyv na pociťovanie fyzickej únavy, čo koreluje s výsledkami Alkanovej et al. (2013) a nepotvrďuje teóriu o vplyve BMI na výskyt symptómov sprevádzajúcich AS. Je však zaujímavé že pacienti s AS, ktorí v dotazníku uviedli, že nepociťujú žiadnu únavu, dosahovali v priemere najvyššie hodnoty BMI. Možno predpokladať, že telesná stavba teda zohráva špecifickú úlohu, avšak je nutné ju v ďalších štúdiách bližšie charakterizovať prostredníctvom monitorovania tukovej a svalovej zložky telesnej stavby, nakoľko túto BMI bližšie nešpecifikuje. Vplyv pohlavia probandov na subjektívne vnímanie fyzickej únavy, ktorá môže mať zásadný vplyv na ich psychický stav a kvalitu života, sme testovali prostredníctvom chí-kvadrát testu. Na základe výsledkov tejto analýzy možno konštatovať, že medzi fyzickou únavou a pohlavím existuje štatisticky významná závislosť ($V = 0,328$; $p = 0,025$), pri ktorej únavu častejšie pociťujú pacienti mužského pohlavia. Tento nález je v súlade s pozorovaním Neuenschwandra et al. (2014), že pohlavie koreluje s fyzickou únavou, ale nepodporuje zistenie o častejšom vnímaní únavy jedincami ženského pohlavia (Da Silva et al. 1992, Mansour et al. 2007).

V práci sme tiež sledovali vplyv pohybovej aktivity na stuhnutosť. Predpokladali sme, že najväčšia stuhnutosť a bolesť bude zaznamenaná ráno, keďže tieto príznaky sa zhoršujú počas spánku, kedy pacient relaxuje. Druhým predpokladom bolo, že uvoľnenie svalstva a zníženie stuhnutosti môže ovplyvniť pohybová aktivita. Až 49,4% pacientov ($n = 39$) uvádzalo výraznú stuhnutosť v ranných hodinách po prebudení. U týchto pacientov zároveň došlo k uvoľneniu svalstva práve v dôsledku cvičenia. Stuhnutosť, prejavujúcu sa vo večerných hodinách, uviedlo iba 16,5 % probandov ($n = 13$).

Mansour et al. (2007) a van der Horst – Bruinsma (2006) uvádzajú, že existuje závislosť medzi nástupom mimokĺbových príznakov a progresiou AS. Mimokĺbové prejavy v nami sledovanom súbore malo 42,4 % mužov ($n = 25$) a 57,9 % žien ($n=11$). Asociácia medzi dĺžkou trvania choroby a ich nástupom sa však nepotvrdila. Častejší výskyt mimokĺbových prejavov u žien je v súlade so štúdiou Da Silvu et al. (1992) a Feldtkellera et al. (2014), ktorí zároveň poukázali na závažnejší priebeh ochorenia u žien a v porovnaní s mužmi mierne zlepšenie ich zdravotného stavu po zavedení terapie.

Medikamentózna liečba patrí medzi najčastejšie používané terapeutické prostriedky pri liečbe AS (Amora et al. 1995). Dôvodom je, že má širokospektrálne účinky, čím rýchlo a efektívne pôsobí na zdravotný stav pacienta. Túto skutočnosť potvrdzujú aj výsledky zistené našou dotazníkovou metódou, v ktorej farmakoterapiu využívalo až 52 % opytovaných. Dôležitou súčasťou liečby je však aj kinezioterapia, ktorej úlohou je predísť vzniku a rozvoju deformácií skeletu. Aj v našom prieskume sa kinezioterapia stala druhou najčastejšie využívanou metódou liečby (33 %, $n = 26$). Najnižšie zastúpenie spomedzi ostatných typov liečby sme zaznamenali u kryoterapie (10 %, $n = 8$).

Pri imunogenetickej analýze sme sa zamerali na asociáciu medzi antigénom HLA-B27 a rozvojom AS. V našom súbore pacientov sa tento vzťah potvrdil. Frekvencia HLA-B27 u chorých s AS bola 91,7 %, kým v kontrolnej skupine dosiahla 8,1 %. Rozdiel vo frekvencii bol štatisticky významný ($P_{corr} < 0, 01$). Mieru tohto vzťahu vyjadruje hodnota pomerného rizika Odds Ratio, OR = 124,3, teda osoby s antigénom HLA-B27 majú 124-krát väčšie riziko rozvoja AS, ako B27 negatívni jedinci. Tieto výsledky sú potvrdením výraznej asociácie AS s antigénom HLA-B27 v slovenskej populácii a zároveň poukazujú na význam vyšetrenia tohto antigénu v klinickej reumatologickej praxi nielen pri diagnostike AS, ale aj pri diferenciálnej diagnostike chorôb chrbtice.

Záver

Na vznik a priebeh AS vplývajú v rôznej miere genetické faktory a faktory prostredia. Podrobná diagnostika a analýza zdravotného stavu pacientov s AS vedie k zavedeniu včasnej a adekvátnej liečby. Monitorovanie subjektívneho vnímania zdravotného stavu zohráva dôležitú úlohu

pri hodnotení anamnézy pacienta a doplnia klinicky významné informácie. V sledovanom súbore chorých s AS sme vzhľadom k priemernému veku probandov ($36,8 \pm 0,65$ roka) zaznamenali prezenciu nadváhy. Závislosť zmeny telesnej hmotnosti od dĺžky liečby, ako aj vplyv telesnej hmotnosti na prejavy rannej stuhnutosti, či vnímanie fyzickej únavy sme v našej štúdií nepotvrdili. Fyzickú únavu, ako jeden zo symptómov AS, častejšie udávali pacienti mužského pohlavia. Prejavy rannej rigidity udávali probandi oveľa častejšie v porovnaní s vnímaním stuhnutosti vo večerných hodinách (49,4 % vs. 16,5 % probandov), pričom fyzická aktivita výrazne prispievala k zmiernovaniu intenzity stuhnutosti a tým aj k skvalitneniu života pacientov. Mimokĺbové prejavy postihli v rovnakej miere tak mužov, ako aj ženy, avšak neboli pozitívne asociované s dĺžkou trvania tohto ochorenia. Naše výsledky potvrdzujú, že na vzniku AS sa výraznou mierou podieľa genetická predispozícia- antigén HLA-B27.

Výsledky uvedenej štúdie sú predbežné vzhľadom k relatívne nízkej početnosti sledovaného súboru. Z tohto dôvodu odporúčame do budúcnosti zaoberať sa touto problematikou detailnejšie. Prezentované výsledky dotazníkovej metódy však poukazujú na to, že aj takýmto prístupom možno získať údaje, ktoré sú užitočné v medicínskej praxi.

Literatúra

ALKAN, B. M., FIDAN, F., ERTEN, Ş., AKSEKILI, H., ALEMDAR, A., EROĞLU, E., ARDIÇOĞLU, Ö., TOSUN, A., 2013: Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Mod. Rheumatol.*, 23(6):1101-1107.

AMOR, B., DOUGADOS, M., KHAN, M. A., 1995: Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 21(1):117-128.

ALUŠÍK, Š., 2002: Revmatologie. Praha, Triton, 112 s.

BOŠÁK, V., 1999: HLA-systém a reumatické choroby. *Rheumatologia*, 13(1):27-35.

BRIOT, K., GOSSEC, L., KOLTA, S., DOUGADOS, M., ROUX, C., 2008: Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *J. Rheumatol.*, 35(5):855-61.

BROWN, M., WORDSWORTH, P., 1997: Predisposing factors to spondyloarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 9(4):308-314.

BROWN, M. A., WORDSWORTH, B. P., REVEILLE, J. D., 2002: Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 20(6 Suppl 28):43-49.

CALIN, A., 2006: Ankylosing spondylitis. *Spondyloarthropathies*, 34(10):396-400.

COHEN, A. S., BOYD, W. C., GOLDWASSER, S., CATHCART, E. S., HEISLER, M., 1963: Correlation between rheumatic diseases and rh blood groups. *Nature*, 200:1215.

Da SILVA, J. A., HALL, G. M., 1992: The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 6(1):196-219.

DAGFINRUD, H., MENGSHOEL, A. M., HAGEN, K. B., LOGE, J. H., KVIEN, T. K., 2004: Health status of patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population. *Ann. Rheum. Dis.*, 63(12):1605-1610.

DURCAN, L., WILSON, F., CONWAY, R., CUNNANE, G., O'SHEA, F. D., 2012: Increased body mass index in ankylosing spondylitis is associated with greater burden of symptoms and poor perceptions of the benefits of exercise. *J. Rheumatol.*, 39(12):2310-2314.

FELDTKELLER, E., LIND-ALBRECHT, G., 2014: Impact of gender on outcomes in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 73(1):e2. Online. Available: <https://ard.bmj.com/content/73/1/e2>. long. 11.10.2018

FOREJTOVÁ, Š., 2009: Diagnostika a léčba spondylartritid. *Medicina pro prax*, 6(1):30-33.

- van der HORST-BRUIJNSMA, I. E., 2006: Clinical aspects of Ankylosing Spondylitis. Vrije Universiteit Medical Centre, Department of Rheumatology, 2006. eBook. Online. Available: <https://www.vumc.nl/afdelingen-themas/41463/27797/2089686/2090082/1608664/5.pdf>. 10.6.2018.
- CHAKRAVARTY, S. D., 2012: Ankylosing spondylitis: pathogenesis, diagnosis, and therapy In: Chakravarty, S. D., Paget, S. A.: Rheumatology Practice News Special Edition. 2:39-43.
- KEAT, A., 2010: Ankylosing spondylitis. *Spondyloarthropaties*, 38(4):185-189.
- KOLÁŘ, P. a kol., 2009: Rehabilitace v klinické praxi. I. vydanie. Galén, 713 s.
- EL MAGHRAOUI, A., 2011: Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur. J. Intern. Med.*, 22(6):554-60.
- MANSOUR, M., CHEEMA, G. S., NAGUWA, S. M., GREENSPAN, A., BORCHERS, A. T., KEEN, C. L., GERSHWIN, M. E., 2007: Ankylosing spondylitis: a contemporary perspective on diagnosis and treatment. *Semin. Arthritis. Rheum.*, 36(4):210-23.
- NEUENSCHWANDER, R., CIUREA, A., 2014: Gender differences in axial spondyloarthritis. *World J. Rheumatol.*, 4:35-43.
- OTTAVIANI, S., ALLANORE, Y., TUBACH, F., FORIEN, M., GARDETTE, A., PASQUET, B., PALAZZO, E., MEUNIER, M., HAYEM, G., JOB-DESLANDRE, C., KAHAN, A., MEYER, O., DIEUDÉ, P., 2012: Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res. Ther.*, 14(3):R115. Online. Available: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/ar3841>. 11. 10. 2018
- SIEPER, J., BRAUN, J., RUDWALEIT, M., BOONEN, A., ZINK, A., 2002: Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Dis.*, 61 Suppl. 3:iii8-18.
- ŠENOLT, L., 2011: Současný pohled na diagnostiku a léčbu ankylozující spondylitidy. *Interní Med.*, 13(10):374-377.
- VAN DER LINDEN, S., VALKENBURG, H. A., CATS, A., 1984: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.*, 27(4):361-368.
- WOLF, J., 2012: Clinical Features of Ankylosing Spondylitis, Clinical and Molecular Advances in Ankylosing Spondylitis, Dr. Jacome Bruges-Armas (Ed.). eBook. Online. Available: <https://www.intechopen.com/books/clinical-and-molecular-advances-in-ankylosing-spondylitis>. 2. 5. 2018
- ZHAO, J., LI, J., ZHENG, W., LIU, D., SUN, X., XU, W., 2014: Low body mass index and blood loss in primary total hip arthroplasty: results from 236 consecutive ankylosing spondylitis patients. *Biomed. Res. Int.*, 2014:6 s. Online. Available: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/742393/>. 11.10.2018
- ŽLNAY, D., A KOL., 2007: Súčasná možnosť liečby Ankylozujúcej spondylitídy so zameraním na biologickú terapiu. *Lekársky obzor*, 2. Online. <http://www.lekarsky.herba.sk/> 11. 10. 2018
- ŽLNAY, D., ŽLNAY, M., ROVENSKÝ, J., 2008: Ankylozujúca spondylitída – Nové poznatky v liečbe. *Via Practica*, 5(1):19-24.