

## **Streszczenie pracy doktorskiej lek. Ewy Klimek pt.: „*Evaluation of endothelial function and skin microcirculation in the early phase of chronic inflammation in inflammatory arthritis*”**

### **Streszczenie.**

**Wprowadzenie:** Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekłe zapalne choroby stawów, w których występuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe spowodowane przyspieszonym rozwojem miażdżycy. Sama obecność tradycyjnych czynników ryzyka nie tłumaczy występowania zwiększonego ryzyka sercowonaczyniowego w tej grupie chorych, a istotną rolę odgrywa obecność przewlekłego zapalenia powodującego dysfunkcję śródbłonna, która jest pierwszym etapem w rozwoju miażdżycy. Obecność dysfunkcji śródbłonna, jej związek z przewlekłym stanem zapalnym oraz poprawę funkcji śródbłonna po stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) wykazano w długotrwałym RZS i ZZSK. Natomiast, niewiele jest badań oceniających dysfunkcję śródbłonna we wczesnej fazie tych chorób.

**Celem pracy,** opartej na 3 oryginalnych publikacjach, była ocena dysfunkcji śródbłonna i określenie mechanizmów do niej prowadzących, ocena subklinicznych cech miażdżycy oraz odpowiedzi układu immunologicznego, we wczesnej fazie przewlekłego procesu zapalnego u osób z RZS o krótkim czasie trwania, dotychczas nieleczonych LMPCh, w odniesieniu do stanu zapalnego, do nasilenia aktywności choroby oraz obecności tradycyjnych czynników ryzyka. Ponadto celem pracy była też ocena funkcji mikrokrążenia skórnoego we wczesnej fazie przewlekłego procesu zapalnego, u chorych z RZS i ZZSK, dotychczas nieleczonych LMPCh.

**Pacjenci i metody:** Badaniami objęto 27-29 pacjentów z RZS (wiek  $41 \pm 9-10$  lat) i 47 pacjentów z ZZSK (wiek  $33 \pm 7$  lat) o krótkim czasie trwania (mediana 1 rok dla RZS i 6 lat dla ZZSK), którzy nie byli dotychczas leczeni LMPCh. Pacjenci byli leczeni stabilną dawką niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i/lub glikokortykosteroidami przez okres co najmniej 4 tygodni przed włączeniem do programu lub nie przyjmowali żadnych leków. W obu grupach u pacjentów oceniono stopień aktywności choroby wg odpowiednich skal: DAS28 (*Disease Activity Score 28*) dla RZS i BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) dla ZZSK. Grupę kontrolną stanowiło 22- 29 zdrowych osób (wiek  $31-38 \pm 7-11$  lat). Kryteria wykluczające – takie same dla obu grup – stanowiły wykładniki klinicznie jawnej miażdżycy, niekontrolowane/nieleczone nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, eGFR (*estimated glomerular filtration rate*)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała (wg wzoru MDRD - *The Modification of Diet in Renal Disease*), inne przewlekłe lub ostre choroby zapalne, choroba nowotworowa w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia, aktualna terapia LMPCh. Badania wykonywano u pacjentów rano, na czczo, po uprzednim powstrzymaniu się od palenia tytoniu. Na podstawie odpowiednich kwestionariuszy zebrano dane dotyczące towarzyszących chorób, przyjmowanych leków, palenia tytoniu, wywiadu rodzinnego w kierunku chorób sercowonaczyniowych. Wykonano pomiar ciśnienia tętniczego krwi, pomiary antropometryczne [wskaznik masy ciała (BMI), obwód talii]. Pobrano krew do wykonania następujących badań biochemicznych: lipidogram (cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL, trójglicerydy), odczyn Biernackiego (OB), glukoza na czczo, kreatynina, fibrynogen, wysoko czułe białko C-reaktywne (hsCRP), interleukina 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), białko chemotaktyczne dla monocytów -1 (MCP-1), rozpuszczalna forma naczyniowej cząsteczki adhezyjnej-1 (sVCAM-1), sEselektyna, czynnik von Willebranda (vWF), pentraksyna 3 (PTX3), osteoprotegeryna (OPG), asymetryczna dimetylo-L-arginina (ADMA), asymetryczna dimetylo-L-arginina (SDMA), cystatyna C, homocysteina, czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (aCCP). Z pobranej krwi obwodowej wykonano też analizę cytometrii przepływową, przy pomocy której u osób z RZS oceniono liczebność subpopulacji monocytów (klasyczne CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>, pośrednie CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> i nieklasyczne CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) oraz aktywność monocytów na podstawie ekspresji antygenu CD45RA,  $\beta$ 2-integryn (CD11c/CD18 i CD11b/CD18) oraz receptora HLA-DR. Celem oceny cech subklinicznej miażdżycy u osób z RZS wykonano USG tętnic szyjnych i przeprowadzono ocenę grubości kompleksu intima-media

(IMT). U osób z RZS i ZZSK przeprowadzono też ocenę mikrokrazenia skórno metodą laserowej Dopplerowskiej przepływometrii (LDF), z analizą przepływów: spoczynkowego, w reakcji biernego przekrwienia (*post-occlusive reactive hyperemia* - PORH) i po prowokacji termicznej (*local thermal hyperemia* - LTH).

**Wyniki:** U pacjentów z RZS i ZZSK w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzono istotnie podwyższone markery zapalne i potwierdzono aktywną chorobę z pomocą skal DAS28 i BASDAI. W pierwszej części badania u pacjentów z RZS w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzono podwyższone markery aktywacji śródbłonna (sVCAM-1, MCP-1, vWf, PTX3). Wykazano związek stanu zapalnego i aktywności choroby z wybranymi markerami aktywacji śródbłonna. Ponadto, stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy OPG a sVCAM-1 i sE-selektyną. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie większości tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu LDL, trójglicerydów, glukozy, BMI i obwodu talii), z wyjątkiem palenia tytoniu, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób sercowo-naczyniowych oraz niższego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL. Wykazano związek pomiędzy stężeniem lipidów a stanem zapalnym i vWf. Analizując nowe markery ryzyka sercowonaczyniowego, w grupie RZS obserwowano istotnie wyższe stężenia cystatyny C, OPG i PTX3. Nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomem CRP a OPG i PTX3. W dalszej analizie pacjentów z RZS podzielono na dwie grupy w zależności od aktywności choroby (DAS28). U pacjentów z RZS z wysoką aktywnością choroby (DAS28>5,1) poziomy markerów zapalnych (OB, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-6), fibrynogenu, sE-selektyny, ADMA i współczynnik ADMA/SDMA były istotnie wyższe w porównaniu do grupy pacjentów z RZS z niską aktywnością choroby (DAS28=2,6-5,1). U pacjentów z wysoką aktywnością choroby w porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano istotnie wyższe stężenie fibrynogenu, ADMA, MCP-1, sE-selektyny i OPG. W tej grupie pacjentów z RZS stwierdzono też istotnie niższe stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL w porównaniu do pacjentów z niską aktywnością choroby i grupy kontrolnej. Natomiast stężenia sVCAM-1, vWf i PTX3 były istotnie wyższe u pacjentów z niską aktywnością choroby w porównaniu do grupy kontrolnej, i nie zwiększyły się już u pacjentów z wysoką aktywnością choroby. W dalszej części badania, w grupie z RZS w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono zwiększoną całkowitą liczbę monocytów. Uwzględniając subpopulacje monocytów, stwierdzono zwiększony odsetek i liczbę monocytów pośrednich (CD14++CD16+), zwiększoną liczbę monocytów klasycznych (CD14++CD16-) oraz zmniejszony odsetek monocytów nieklasycznych (CD14+CD16++). Analizując aktywność monocytów, u osób z RZS na monocytach pośrednich stwierdzono zmniejszoną ekspresję CD45RA oraz na monocytach nieklasycznych zwiększoną ekspresję CD11c i HLA-DR. W odniesieniu do nasilenia aktywności choroby nie stwierdzono istotnych różnic w ilości monocytów w poszczególnych podgrupach pomiędzy pacjentami z niską i wysoką aktywnością choroby (DAS28 $\leq$ 5,1 i >5,1). Na monocytach klasycznych (CD14++CD16-) stwierdzono mniejszą ekspresję HLA-DR u osób z wysoką aktywnością choroby w porównaniu do osób z niską aktywnością choroby. U pacjentów z niską aktywnością choroby stwierdzono natomiast większą, w porównaniu do grupy kontrolnej, ekspresję HLA-DR na monocytach klasycznych (CD14++CD16-) i nieklasycznych (CD14+CD16++). W porównaniu do grupy kontrolnej, osoby z niską aktywnością choroby miały większy odsetek i liczbę monocytów pośrednich (CD14++CD16+), a osoby z wysoką aktywnością choroby miały większą całkowitą liczbę monocytów oraz większą liczbę monocytów pośrednich (CD14++CD16+) i klasycznych (CD14++CD16-). Jednocześnie do wyżej wymienionych zmian, nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pomiędzy pacjentami z RZS a grupą kontrolną. Natomiast pacjenci z RZS z wysoką aktywnością choroby mieli wyższe w stosunku do grupy kontrolnej wartości skurczowego i średniego ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono również istotnych różnic w grubości kompleksu IMT pomiędzy pacjentami z RZS a grupą kontrolną, także przy uwzględnieniu aktywności choroby. W ostatniej części badania do analizy włączono pacjentów z ZZSK i oceniano funkcję mikrokrazenia skórno za pomocą laserowej Dopplerowskiej przepływometrii (LDF). U pacjentów z zapaleniem stawów (RZS i ZZSK) stwierdzono istotnie niższą szczytową prędkość przepływu (*peak flux velocity* – PFV) po okluzji w temperaturze

36,6 ° C oraz istotnie niższą maksymalną prędkość przepływu po miejscowym ogrzewaniu (*maximal heat flux velocity* – MHFV). Zmianom tym towarzyszył wolniejszy wzrost przepływu (*heat slope* – HS) podczas miejscowego ogrzewania. Pozostałe analizowane parametry nie wykazywały różnic pomiędzy grupami. Ponadto stwierdzono związek pomiędzy stanem zapalnym a wybranymi parametrami funkcji mikrokrążenia, natomiast u pacjentów z RZS dodatkowo stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy PFV a aktywnością choroby (DAS28). Jednocześnie nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie tradycyjnych czynników ryzyka, z wyjątkiem niższego stężenia cholesterolu HDL u pacjentów z zapaleniem stawów. Przeprowadzona analiza parametrów stanu zapalnego i funkcji mikrokrążenia skórniego z podziałem grupy z zapaleniem stawów osobno na grupę z RZS i z ZZSK, wykazała podobne wyniki, tj. u pacjentów z RZS i u pacjentów z ZZSK, w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdzono wyższe markery zapalne (CRP, IL-6, OB, fibrynogen), istotnie niższą szczytową prędkość przepływu (PFV) po okluzji w temperaturze 36,6 ° C oraz wolniejszy wzrost przepływu (HS) podczas miejscowego ogrzewania.

**Wnioski:** Aktywacja śródbłonna obserwowana we wczesnej fazie przewlekłego procesu zapalnego u osób z RZS dotychczas nieleczonym LMPCh związana jest ze stanem zapalnym oraz aktywnością choroby. Podwyższony poziom ADMA i sE-selektyny, obserwowany tylko u pacjentów z wysoką aktywnością choroby, wskazuje na wpływ nasilenia stanu zapalnego na aktywację śródbłonna. Brak korelacji stężeń sVCAM-1, MCP-1 i vWf z aktywnością choroby wskazuje na istnienie dodatkowych, odmiennych od nasilenia stanu zapalnego, mechanizmów dysfunkcji śródbłonna u pacjentów z RZS. Hipotetycznie, obecność procesu chorobowego w większym stopniu niż nasilenie stanu zapalnego predysponuje do aktywacji/dysfunkcji śródbłonna. Obecność dysfunkcji śródbłonna we wczesnym etapie RZS może wskazywać na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. U pacjentów z RZS stwierdzono ponadto obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – podwyższone stężenie fibrynogenu, cystatyny C, PTX3 oraz OPG. U pacjentów we wczesnej fazie przewlekłego procesu zapalnego, z RZS dotychczas nieleczonym LMPCh, nie stwierdzono cech subklinicznej miażdżycy. Pacjentów z RZS o krótkim czasie trwania charakteryzowała zwiększona całkowita liczba monocytów i przesunięcia w zakresie subpopulacji monocytów oraz ekspresji markerów aktywacji (HLA-DR, CD11c). Aktywność choroby związana była ze zmianami w zakresie właściwości funkcjonalnych monocytów, ale nie z liczebnością poszczególnych ich subpopulacji. Wczesna faza przewlekłego procesu zapalnego w przebiegu RZS i ZZSK u pacjentów dotychczas nieleczonych LMPCh związana jest ze zmienioną funkcją mikrokrążenia skórniego. Zmiany mikrokrążenia skórniego zależą od nasilenia stanu zapalnego.

## Summary.

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (ZZSK) are chronic inflammatory arthritis associated with increased cardiovascular risk that is combined with accelerated atherosclerosis. The presence of traditional risk factors do not fully explain the occurrence of increased cardiovascular risk in this group, and chronic inflammation causing endothelial dysfunction, the first stage in the development of atherosclerosis, plays an important role. The presence of endothelial dysfunction, its association with chronic inflammation, and improvement after use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) have been demonstrated in long-term RA and AS. On the other hand, there are few studies evaluating endothelial dysfunction in the early stages of these diseases.

**The aim** of this work, based on 3 original articles, was to assess the occurrence of endothelial dysfunction and to determine mechanisms underlying it, to evaluate the presence of subclinical atherosclerosis and the immune response in the early phase of chronic inflammation in patients with RA of short duration untreated with DMARDs, with regard to the severity of disease activity and the presence of traditional risk factors. In addition, the aim of the study was to evaluate the function of skin microcirculation in the early phase of chronic inflammation, in patients with RA and AS, untreated with DMARDs.

**Patients and methods:** The study involved 27-29 RA patients (age 41 ± 9-10 years) and 47 AS patients (33 ± 7 years), with disease of short duration (median 1 year for RA and 6 years for AS), untreated with

DMARDs. Patients were treated with a stable dose of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or glucocorticoids for at least 4 weeks prior to enrollment or did not take any medication. In both groups, patients were assessed for disease activity – according to DAS28 for RA and BASDAI for AS. The control group consisted of 22-29 healthy individuals ( $31-38 \pm 7-11$  years). The exclusion criteria - the same for both groups - were exponents of clinically apparent atherosclerosis, uncontrolled/untreated hypertension, diabetes, eGFR (*estimated glomerular filtration rate*)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> body surface area (MDRD pattern - *The Modification of Diet in Renal Disease*), other chronic or acute inflammatory disease, neoplastic disease within 5 years after the end of treatment, current DMARDs therapy. The procedure was carried out in the morning, the subjects had been previously asked to refrain from eating and smoking. Based on previously prepared questionnaires, data on accompanying diseases, medications, smoking, family history of cardiovascular diseases were collected. Blood pressure was measured, anthropometric measurements [body mass index (BMI), waist circumference] were taken. Peripheral blood samples were collected for the evaluation of following biochemical parameters: serum lipids [total cholesterol (TC), LDL-cholesterol (LDL-C), HDLcholesterol (HDL-C), triglycerides (TG)], fasting glucose, creatinine, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate (ESR), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), monocyte chemoattractant protein - 1 (MCP-1), soluble vascular cell adhesion molecule - 1 (sVCAM-1), soluble endothelial-leukocyte adhesion molecule - 1 (sE-selectin), von Willebrand factor (vWf), pentraxin 3 (PTX3), osteoprotegerin (OPG), asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA), cystatin C, homocysteine, rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (aCCP). Peripheral blood samples were also analyzed for flow cytometry, in which RA individuals were assessed for the size of blood monocyte subsets (classical CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>, intermediate CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup> and nonclassical CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) and monocytic activity based on expression of CD45RA antigen,  $\beta$ 2 -integrins (CD11c/CD18 and CD11b/CD18) and HLA-DR receptor. Carotid artery ultrasonography was performed to evaluate intima-media thickness (IMT), as a sign of subclinical atherosclerosis. In patients with RA and AS, the evaluation of skin microcirculation by laser Doppler flowmetry (LDF) was performed, with analyzes of resting flux and skin microcirculation perfusion in the reactive hyperaemia test (*post-occlusive reactive hyperemia* - PORH) and thermal stimulation test (*local thermal hyperemia* - LTH).

**Results:** Patients with RA and AS compared to the control group had significantly elevated inflammatory markers and confirmed active disease according to DAS28 and BASDAI scales. In the first part of the study in RA patients compared to the control group, elevated endothelial activation markers (sVCAM-1, MCP-1, vWf, PTX3) were found. A relationship between inflammation and disease activity with selected endothelial activation markers has been demonstrated. Furthermore, a positive correlation was found between level of OPG and levels of sVCAM-1 and sE-selectin. There were no significant differences between the groups in the majority of traditional cardiovascular risk factors (i.e. blood pressure, LDL-C, TG, fasting glucose, BMI and waist circumference), except for smoking, positive family history of cardiovascular disease, and lower concentrations of TC and HDL-C, that occurred more frequently in patients with RA. The relationship between lipids concentration and inflammation and vWf was demonstrated. With regard to novel cardiovascular risk markers, significantly higher concentrations of cystatin C, OPG and PTX3 were observed in the RA group. There was no relationship between hsCRP and OPG and PTX3. In further analysis, RA patients were divided into two groups depending on disease activity (DAS28). In RA patients with high disease activity (DAS28 $>5.1$ ), concentrations of inflammatory markers (ESR, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-6), fibrinogen, sE-selectin, ADMA, ADMA/SDMA ratio were higher in comparison to those with low disease activity (DAS28=2.6-5.1). Significantly higher concentrations of fibrinogen, ADMA, MCP-1, sE-selectin, and OPG were observed in patients with high disease activity. In this group of RA patients, there were also lower TC, LDL-C and HDL-C levels compared to patients with low disease activity and control group. On the other hand, sVCAM-1, vWf and PTX3 levels were higher in patients with low disease activity compared to the control group and no longer increased in patients with high disease activity. In the latter part of the study, a higher total number of monocytes was found in the RA group compared to the control group. Considering monocyte

subpopulations, increased percentage and number of intermediate monocytes (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>), increased number of classical monocytes (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>) and decreased percentage of nonclassical monocytes (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) were demonstrated. When analyzing monocyte activity, decreased CD45RA expression on intermediate monocytes and increased HLA-DR and CD11c expression on nonclassical monocytes have been reported in RA individuals. With regard to the severity of disease activity, there were no significant differences in the number of monocytes in the individual subgroups between patients with low and high disease activity (DAS28 $\leq$ 5.1 and  $>$  5.1). Classical monocytes (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>) showed less HLA-DR expression in subjects with high disease activity than those with low disease activity. In patients with less active disease, HLA-DR expression on classical monocytes (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>) and nonclassical (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) was found to be higher in comparison with the control group. Compared to the control group, those with low disease activity had a higher percentage and number of intermediate monocytes (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>), and those with high disease activity had higher number of total monocytes and higher number of intermediate (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) and classical (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>) monocytes. At the same time, there were no significant differences between RA patients and controls in terms of traditional cardiovascular risk factors. However, RA patients with high disease activity had increased systolic blood pressure (SPB) and mean blood pressure (MAP) than the control group. There were also no significant differences in IMT between RA patients and control group, also when taking into account disease activity. In the last section of the study, patients with AS were included for analysis and the skin microcirculation function was assessed by laser Doppler flowmetry (LDF). In patients with arthritis (RA and AS), lower peak flux velocity (PFV) after occlusion at 36.6 ° C was observed and lower maximum heat flux velocity (MHFV) after thermal stimulation. These changes were accompanied by slower increase of flux (heat slope - HS) during local heating. Other analyzed parameters did not show differences between the groups. In addition, there was a relationship between inflammation and selected parameters of the microcirculation function, whereas in RA patients, a positive correlation between PFV and disease activity (DAS28) was found. At the same time, there were no significant differences between groups in terms of traditional risk factors except for lower HDL-C concentration in patients with arthritis. Analysis of inflammatory parameters and function of skin microcirculation with the division of individuals with arthritis into separate RA and AS groups showed similar results, i.e. in RA patients and in AS patients, compared to the control group, higher inflammatory markers (hsCRP, IL-6, ESR, fibrinogen), significantly lower peak flux velocity (PFV) after occlusion at 36.6 ° C and slower increase of flux (HS) during local heating were found.

**Conclusions:** Endothelial activation seen in the early phase of chronic inflammation in RA patients untreated with DMARDs is associated with inflammation and disease activity. Elevated ADMA and sE-selectin levels observed only in patients with high disease activity indicate the influence of inflammation on endothelial activation. The lack of correlations between sVCAM-1, MCP-1 and vWf concentrations and disease activity indicate the presence of additional, different than the intensity of inflammatory state, mechanisms of endothelial dysfunction in RA patients. Hypothetically, the presence of the disease process to a greater extent than the intensity of inflammation predisposes to activation/dysfunction of the endothelium. The presence of endothelial dysfunction at an early stage of RA may indicate an increased cardiovascular risk. In addition, other cardiovascular risk factors have been reported in patients with RA: increased levels of fibrinogen, cystatin C, PTX3, and OPG. Patients in the early phase of chronic inflammatory disease, with RA untreated DMARDs, did not show features of subclinical atherosclerosis. Patients with RA of short duration were characterized by an increased total monocyte count and shifts in monocytes subtypes and expression of activation markers (HLA-DR, CD11c). The disease activity was related to changes in the functional properties of monocytes, but not to the number of monocytes within individual subpopulations. The early phase of chronic inflammatory disease in the course of RA and AS untreated with DMARDs is associated with a changed function of skin microcirculation. Changes in skin microcirculation depend on the severity of inflammation.