ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ (результаты многоцентрового исследования)

И.З. Гайдукова¹, А.Л. Маслянский², О.Л. Полянская¹, Е.П. Колесова², А.П. Ребров¹, А.О. Конради²

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России;
Россия, 410012, Саратов, Большая Казачья, 112;

²ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 190000, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Инна Зурабиевна Гайдукова ubr1976@list.ru

Цель исследования — изучение некоторых параметров жесткости сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) без клинически манифестной сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы. На базе 2 центров обследовали 106 пациентов с АС и 21 здорового добровольца без сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимых по возрасту, полу, риску развития сердечно-сосудистой патологии. Оценили сердечно-сосудистый риск, жесткость сосудистой стенки (индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ)) методом осциллографии.

Результаты. Жесткость сосудистой стенки пациентов с АС (в обоих центрах) и здоровых лиц сопоставима. СРПВ составила 7,45 (5,4–8,71) м/с у больных АС ($n = 106$) и 8,53 (6,28–9,5) м/с — у здоровых лиц ($n = 21$); индекс аугментации в аорте — 15,6 (7,9–31,1) % у больных АС и 21,1 (10,2–24) % — у здоровых лиц, $p > 0,05$ для всех. При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи между индексом аугментации, возрастом, артериальным давлением, клиническими показателями активности (индекс BASDAI), показателями подвижности позвоночника (индекс BASMI).

Заключение. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с АС без сердечно-сосудистых заболеваний и сопоставимых по сердечно-сосудистому риску здоровых лиц не отличается. Показатели жесткости сосудистой стенки взаимосвязаны с возрастом, уровнем артериального давления, клиническим показателем активности (индексом BASDAI) и нарушением подвижности осевого скелета (индексом BASMI).

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, жесткость сосудистой стенки, атеросклероз, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации в аорте, С-реактивный белок, индекс активности BASDAI, индекс BASMI

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-3-28-33

VASCULAR WALL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS OF A MULTICENTER STUDY

I.Z. Gaydukova¹, A.L. Maslyansky², O.L. Polyanskaya¹, E.P. Kolesova², A.P. Rebrov¹, A.O. Konradi²

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia;
112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia;

²V.A. Almazov Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 22 Akkuratov St., Saint Petersburg, 190000, Russia

Objective: to study some vascular wall stiffness parameters in patients with ankylosing spondylitis (AS) without clinically manifest cardiovascular diseases.

Subjects and methods. One hundred and six patients with AS and 21 healthy volunteers without cardiovascular diseases who were matched for age, gender, and cardiovascular risk were examined at two centers. Cardiovascular risk and vascular wall stiffness (augmentation index and pulse wave propagation velocity (PWPV)) were assessed by oscillography.

Results. Vascular wall stiffness was comparable in the patients with AS (at both centers) and in the healthy individuals. PWPV was 7.45 (5.4–8.71) m/sec in the AS patients ($n = 106$) and 8.53 (6.28–9.5) m/sec in the healthy individuals ($n = 21$); the aortic augmentation index was 15.6 (7.9–31.1) and 21.1 (10.2–24) %, respectively; $p > 0.05$ for all. Correlation analysis revealed associations between augmentation index, age, blood pressure, disease activity (BASDAI) and spine mobility (BASMI) scores.

Conclusion. The vascular wall stiffness did not differ between AS patients without cardiovascular diseases and cardiovascular risk-matched healthy individuals. Its parameters were related to age, blood pressure, and disease activity (BASDAI) and axial skeleton immobility (BASMI) indices.

Key words: ankylosing spondylitis, Bechterew's disease, vascular wall stiffness, atherosclerosis, pulse wave propagation velocity, aortic augmentation index, C-reactive protein, BASDAI, BASMI

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти как во всем мире, так и в Российской Федерации в частности [1]. Это обуславливает большой интерес к изучению факторов риска и закономерностей развития этих заболеваний как в популяции, так и в более мелких выборках. В частности, в настоящий момент активно изучаются закономерности поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ревматическими болезнями. Убедительно показано раннее развитие атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [2, 3]. Активно обсуждается развитие сердечно-сосудистой патологии при спондилоартритах [4]. Причем данные исследователей, изучавших сердечно-сосудистые заболевания при анкилозирующем спондилите (АС), порой противоречивы. В частности, С. Nan и соавт. одними из первых показали повышение сердечно-сосудистой заболеваемости при АС [5]. Недавние данные N.N. Haroon и соавт. подтвердили результаты исследования С. Nan [6]. В то же время в работе, выполненной S. Mathieu и соавт., не говорится о повышении смертности от кардиоваскулярной патологии, связанной с АС, при одновременном повышении числа нефатальных инфарктов миокарда [7]. Разногласия в представленных данных могут быть частично объяснены различиями в обследованных выборках и тем, что поражение сосудистой стенки при АС носит сложный характер, т. е. обусловлено суммарным воздействием на эндотелий традиционных проатерогенных факторов, персистирующим системным воспалением и воздействием лекарственных препаратов. В частности, показано, что регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистой и общей смертности [8], а лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α) — нет [9].

В связи с этим представляется интересным изучение атеросклероза на ранних (доклинических) стадиях с сопоставлением полученных результатов в нескольких выборках.

Цель исследования — изучение некоторых параметров жесткости сосудистой стенки у пациентов с АС без клинически манифестной сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы

Популяция больных, включенных в исследование

Обследованы 126 пациентов в возрасте от 18 лет и старше, отвечающих модифицированным Нью-Йоркским критериям для диагностики АС [10]. Из исследования исключили лиц с перенесенным инфарктом миокарда, инфарктом мозга, со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий, наличием атеросклеротических бляшек по данным дуплексного исследования сонных артерий, с неконтролируемой артериальной гипертензией, сахарным диабетом, по-

чечной или печеночной недостаточностью, воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника, обострением других хронических заболеваний (например, хронического панкреатита), вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, онкологическими и онкогематологическими заболеваниями, беременными. Наличие внесуставных проявлений АС (например, увеита) критерием исключения из исследования не являлся.

В исследовании участвовали 106 пациентов: 66 больных 1-й группы обследовались в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов), 40 пациентов 2-й группы — в ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (г. Санкт-Петербург). Группу контроля составил 21 доброволец без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний суставов и позвоночника.

Для определения активности АС рассчитывали индекс активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [11], изучали уровень высокочувствительного С-реактивного белка (ВЧСРБ), определяемого высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с применением реактивов фирмы DiaSys (аппарат Hitachi). Для оценки подвижности аксиального скелета определяли индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Spinal Metrology Index). Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

При оценке риска ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений у пациентов с АС учитывали возраст, отягощенную наследственность по ИБС (инфаркт миокарда или внезапная смерть у родственников 1-й линии родства в возрасте < 55 лет у мужчин и < 65 лет у женщин); дополнительно обращали внимание на отягощенную наследственность по раннему развитию артериальной гипертензии, избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) $25,0\text{--}29,9\text{ кг/м}^2$) или ожирение (ИМТ $\geq 30\text{ кг/м}^2$); курение, артериальную гипертензию, определяемую как повышение артериального давления > 140/90 мм рт. ст., выявленное минимум при 3-кратном измерении; гипер- и дислипидемию (уровень общего холестерина $\geq 5\text{ ммоль/л}$, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $\geq 3\text{ ммоль/л}$, триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7\text{ ммоль/л}$, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 ммоль/л для мужчин и < 1,2 ммоль/л для женщин). Все пациенты получали НПВП в средних терапевтических дозах. Ингибиторы ФНО- α на момент обследования и за 6 мес до проведения исследования не получал никто из пациентов. Сульфасалазин получали 58 больных (35 пациентов 1-й группы и 23 пациента 2-й группы), метотрексат в дозе 10–25 мг в неделю получали 10 пациентов (7 больных 1-й группы и 3 пациента 2-й группы).

Одобрение локальных этических комитетов

Согласие на проведение исследования получено этическими комитетами ФГБУ «Федеральный меди-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АС и здоровых лиц, включенных в исследование

Параметр	1-я группа, n = 66	2-я группа, n = 40	Контроль, n = 21	p
Возраст, лет	42,0 (33,0–50,0)	37,0 (32,0–48,0)	43,0 (32,0–51,0)	> 0,05
Длительность заболевания, лет	10 (4,0–20,0)	6 (4,0–12,0)	—	0,07
BASDAI	4,9 (2,9–7,2)	5,7 (4,0–7,3)	—	> 0,05
BASMI	4,1 (3,0–6,7)	2,0 (1,0–3,5)	—	< 0,0001
Пол, м/ж	48/18	27/13	10/11	> 0,05
САД, мм рт. ст.	128,0 (109–138)	132,0 (120–140,0)	120,0 (120–130)	> 0,05
ДАД, мм рт. ст.	73,0 (67–84)	79,0 (72–86)	80,0 (73–80)	> 0,05
Артериальная гипертензия*, n (%)	21 (31,8)	10 (25)	4 (19)	> 0,05
Курение*, n (%)	49 (74,2)	31 (77,5)	10 (47,6)	> 0,05
Гиперхолестеринемия*, n (%)	8 (12,1)	5 (12,5)	3 (14,28)	> 0,05
Низкий уровень ЛПВП*, n (%)	10 (15)	3 (7,5)	3 (14,28)	> 0,05
Высокий уровень ЛПНП*, n (%)	15 (22,7)	15 (37,5)	8 (38,1)	> 0,05
Гипертриглицеридемия*, n (%)	11 (16,6)	4 (10)	4 (19)	> 0,05
Избыточная масса тела*, n (%)	22 (33,3)	9 (22,5)	5 (23,8)	> 0,05
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний*, n (%)	19 (28,7)	9 (22,5)	6 (28,5)	> 0,05

цинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» и ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Определение показателей жесткости сосудистой стенки

Для оценки жесткости сосудистой стенки использовался метод осциллографии (артериограф Tensio-Clinic, ТензиоМед, Венгрия и аппарата SphygmoCor, AtCorMedical, Австралия).

Определяли следующие параметры: систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД); среднее артериальное давление (МАР); пульсовое давление (PP); частота сердечных сокращений (HR); индекс аугментации в аорте (AixA); скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВao). Индекс аугментации рассчитывался автоматически по формуле:

$$\text{AixA} = (\text{P2} - \text{P1}) / \text{PP} \times 100,$$

где P1 — амплитуда первой пульсовой волны, P2 — амплитуда отраженной пульсовой волны, PP — пульсовое давление.

Статистический анализ

При статистической обработке полученных данных использовались программы Microsoft Excel, Statistica 6.0, SPSS Statistica 17.0. Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению

применяли методы Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — Me [Q25; Q75]. Для сравнения 2 групп с нормальным распределением количественного признака определяли t-критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена). При отклонении распределения от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков применяли метод Спирмена. Для сравнения межгрупповых различий количественных значений применяли тест Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении факторов сердечно-сосудистого риска, артериального давления, жесткости сосудистой стенки пациентов с АС с аналогичными показателями здоровых лиц, сопоставимых по традиционным факторам сердечно-сосудистого риска, различий не установлено (табл. 1 и 2). СРПВao составила 7,45 (5,4–8,71) м/с у больных АС ($n = 106$) и 8,53 (6,28–9,5) м/с у здоровых лиц ($n = 21$) ($p > 0,05$); AixA — 15,6 (7,9–31,1) % у больных АС и 21,1 (10,2–24) % у здоровых лиц ($p > 0,05$).

Таблица 2. Показатели жесткости сосудистой стенки у больных АС и здоровых лиц

Параметр	1-я группа, n = 66	2-я группа, n = 40	Контроль, n = 21	p
МАР, мм рт. ст.	88 (80–93)	91 (88; 100)	89 (84; 97)	> 0,05
РР, мм рт. ст.	47 (43–53)	49 (63–82)	41 (39–48)	> 0,05
HR, уд. в мин	73 (66–78)	73,9 (68–79,1)	72,9 (69–77,1)	> 0,05
AixAo, %	14,0 (5,8–30,9)	14,0 (3,5–23,5)	19,5 (11,7–26,7)	> 0,05
СРПВao, м/с	6,9 (6,2–8,7)	6,6 (6,2–7,6)	8,2 (6,1–10,5)	> 0,05

При анализе индексов аугментации и СРПВao у пациентов разных групп различий между показателями также не найдено (табл. 2). Интересно, что пациенты 2-й группы, имевшие больший уровень ВЧСРБ, чем лица 1-й группы, не отличались по показателям жесткости сосудистой стенки.

При выполнении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между индексом аугментации и традиционными факторами риска, что было ожидаемо (табл. 3). Вместе с тем установлены взаимосвязи между клиническими показателями активности (индекс BASDAI), показателями подвижности позвоночника (индекс BASMI) и жесткостью сосудистой стенки (табл. 4). Данные закономерности были однотипны как для всей выборки пациентов с АС, так и для каждой из групп, в связи с чем в статье представлены суммарные результаты.

Таблица 3. Взаимосвязи между СРПВao и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, показателями активности АС и подвижностью осевого скелета

Показатель	Число больных	Коэффициент корреляции Спирмена, r	t-критерий (двусторонний)	p
AixAo	106	0,57	7,05	0,0001
Возраст	106	0,48	5,5	< 0,0001
ДАД	106	0,36	3,9	0,0001
САД	106	0,26	2,73	0,007
BASDAI	104	0,21	2,19	0,03
BASMI	90	0,28	2,79	0,007
ВЧСРБ	101	0,06	0,63	0,53

Обсуждение

Настоящее исследование показало отсутствие значимых различий между показателями жесткости сосудистой стенки у больных АС и здоровых лиц, что согласуется с данными R.L. Valente и соавт. [12] и противоречит исследованию I.J. Berg и соавт., в котором было показано повышение индекса аугментации при отсутствии ускорения скорости распространения пульсовой

Таблица 4. Взаимосвязи между индексом аугментации и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, показателями активности АС и подвижностью осевого скелета

Показатель	Число больных	Коэффициент корреляции Спирмена, r	t-критерий (двусторонний)	p
Возраст	106	0,52	6,14	0,0001
ДАД	106	0,24	2,56	0,01
САД	106	0,04	0,39	0,70
BASDAI	104	0,27	2,78	0,007
BASMI	90	0,26	2,57	0,01
ВЧСРБ	101	–0,03	–0,29	0,77

волны у пациентов с АС, несмотря на то, что этот показатель является признанным фактором сердечно-сосудистого риска [13]. В ряде работ показано повышение СРПВao у больных АС до лечения при отсутствии изменений жесткости сосудистой стенки во время терапии НПВП и ингибиторами ФНО-α [14, 15]. Следует отметить, что наши пациенты получали НПВП в непрерывном режиме, в то время как в обсуждаемой работе I.J. Berg выполнялось лечение биологическими агентами, действие которых на сосудистую стенку нуждается в уточнении: в некоторых работах показано негативное влияние и/или отсутствие положительного влияния биологических агентов на эндотелий и его функции [16, 17]. Интересно, что в обеих проанализированных выборках больных АС мы не отметили взаимосвязей между показателями жесткости сосудистой стенки и ВЧСРБ, что отличает нашу работу от работы I.J. Berg [18]. Этот факт можно объяснить тем обстоятельством, что наши коллеги анализировали исходный уровень ВЧСРБ (до лечения), в то время как в изучаемых нами выборках пациенты уже длительно лечились НПВП, что уменьшило значение ВЧСРБ как фактора сердечно-сосудистого риска в указанной популяции. M.J. Peters и соавт. показывают, что повышение сердечно-сосудистого риска при болезни Бехтерева связано с увеличением пульсового давления, но не с изменением свойств сосудистой стенки [19]: вероятнее всего, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при АС

в большей степени имеют значение традиционные факторы риска (например, гипертензия), чем воспалительный процесс. В нашей работе установлены значимые взаимосвязи между уровнем артериального давления и жесткостью сосудистой стенки. Также установлено, что менее лабильный во времени (в отличие от ВЧСРБ) показатель — индекс BASMI — показал значимую взаимосвязь с показателями жесткости сосудистой стенки, что согласуется с данными Е. Саркин и соавт. [14]. Стойкие во времени функциональные индексы, возможно, смогут в дальнейшем применяться для оценки кардиоваскулярного риска в популяции больных АС, так как являются отражением суммарного воздействия персистирующего воспаления на организм человека за длительный период времени. Интересно, что расходятся кривые смертности здоровых и больных АС лиц начинают через 20–35 лет от начала заболевания, т. е. наличие болезни Бехтерева, вероятнее всего, является дополнительным фактором, усугубляющим естественное течение атеросклероза при АС при неадекватном контроле воспаления. Это хорошо согласуется с тем, что при анализе жесткости сосудистой стенки у молодых пациентов с небольшим стажем болезни и у лиц с аналогичными параметрами в общей популяции различий, как пра-

вило, не выявляется [20]. Этот факт тем более интересен в свете последних данных, показавших, что при АС нет активации аутоиммунного процесса и не установлено увеличения уровня цитокинов, что существенно отличает болезнь от других ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, системная склеродермия и др.) и определяет различия во влиянии лекарственной терапии на сосудистую стенку [21]. Ряд исследователей рассматривают АС не как аутоиммунное, а как аутовоспалительное заболевание. Более того, у больных АС не всегда имеется соответствие уровня ВЧСРБ и активности болезни.

Следует отметить, что настоящая работа является первым исследованием, в которое независимо включены пациенты с АС нескольких центров одной страны и получены полностью сопоставимые результаты.

Заключение

Жесткость сосудистой стенки у пациентов с АС без сердечно-сосудистых заболеваний и у сопоставимых по сердечно-сосудистому риску здоровых лиц не различается. Показатели жесткости сосудистой стенки взаимосвязаны с уровнем артериального давления, клиническим показателем активности (индексом BASDAI) и нарушением подвижности осевого скелета (индексом BASMI).

ЛИТЕРАТУРА

1. Mills K.T., Xu Y., Zhang W. et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int* 2015. Jul 29.
2. Escárcega R.O., Garcia-Carrasco M., Jara L.J., Cervera R. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: perspectives towards decreasing cardiovascular morbidity and mortality. *Lupus* 2009;18(5):383–6.
3. Kahlenberg J.M., Kaplan M.J. Mechanisms of premature atherosclerosis in rheumatoid arthritis and lupus. *Annu Rev Med* 2013;64:249–63.
4. Ребров А.П., Никитина Н.М., Гайдукова И.З. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориазическом и ревматоидном артрите. *Терапевтический архив* 2011;83(5):20–4. [Rebrov A.P., Nikitina N.M., Gaidukova I.Z. Cardiovascular risk factors in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy arkhiv* = Therapeutic archive 2011;83(5): 20–4. (In Russ.)].
5. Han C., Robinson D.W. Jr., Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33(11): 2167–72.
6. Haroon N.N., Paterson J.M., Li P. et al. Patients With ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015. Aug 11.
7. Mathieu S., Gossec L., Dougados M., Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):557–63.
8. Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70(11): 1921–5.
9. Wasko M.C., Hsia E.C., Kirkham B. et al. Effect of golimumab on carotid atherosclerotic disease measures and cardiovascular events in inflammatory arthritides. *J Clin Rheumatol* 2014;20(1): 1–10.
10. van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361–8.
11. 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. *J Rheumatol* 1994;21(12):2286–91.
12. Valente R.L., Valente J.M., de Castro G.R. et al. Subclinical atherosclerosis in ankylosing spondylitis: is there a role for inflammation? *Rev Bras Reumatol* 2013;53(5):377–81.
13. Berg I.J., van der Heijde D., Dagfinrud H. et al. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2015;42(4):645–53.
14. Capkin E., Kiris A., Karkucak M. et al. Investigation of effects of different treatment modalities on structural and functional vessel wall properties in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011;78(4):378–82.
15. Mathieu S., Joly H., Baron G. et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(8):1203–7.
16. Mathieu S., Pereira B., Couderc M. et al. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade

treatment for 6 and 12 months.

Rheumatology (Oxford) 2013;52(1):204–9.

17. Capkin E., Karkucak M., Kiris A. et al. Anti-TNF-alpha therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. Rheumatology (Oxford) 2012;51(5):910–4.

18. Berg I.J., Semb A.G., van der Heijde D. et al. CRP and ASDAS are associated with future elevated arterial stiffness, a risk marker

of cardiovascular disease, in patients with ankylosing spondylitis: results after 5-year follow-up. Ann Rheum Dis 2015;74(8):1562–6.

19. Peters M.J., van Eijk I.C., Smulders Y.M. et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2010;37(1):161–6.

20. Choe J.Y., Lee M.Y., Rheem I. et al. No differences of carotid intima-media

thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. Joint Bone Spine 2008;75(5): 548–53.

21. Maslyanskiy A.L., Lapin S.V., Kolesova E.P. et al. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall in patients with progressive systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol 2014;32(6 Suppl 86): S–228.