

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტი მედიცინის ფაკულტეტი
სადოქტორო პროგრამა
„კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

ნატალია თავბერიძე
ბიოლოგიური პრეპარატების მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა
სისტემაზე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ
ავადმყოფებში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ნ. შარაშიძე
მედიცინის დოქტორი, პროფესორი

თბილისი
2025

აბსტრაქტი

რევმატოიდული ართრიტი არის მულტიფაქტორული, აუტოიმუნური, ქრონიკული ანთებითი დაავადება, რაც ზრდის გულის დაავადების რისკს. ანთება აზიანებს სისხლძარღვებს, იწვევს სისხლძარღვების შევიწროებას და სისხლის ნაკადის ბლოკირებას, შესაბამისად იზრდება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების რისკი.

კვლევის მიზანია შეაფასოს ანთების საწინააღმდეგო ბიოლოგიური საშუალებების (ადალიმუმაბის, ინფლიქსიმაბის და რითუქსიმაბის) გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული ავადმყოფების მკურნალობის დროს.

კვლევაში ჩაერთო მონაწილეობა მიიღო 18 წელიდან 60 წლამდე ასაკის 70 ქალმა, რომლებსაც ჰქონდათ რევმატოიდული ართრიტის დადასტურებული დიაგნოზი (დადასტურებულია 2010 წლის რევმატოლოგიის ამერიკული კოლეჯის (ACR) და რევმატიზმის წინააღმდეგ ევროპული ლიგის (EULAR) კლასიფიკაციის სტანდარტებით.). პაციენტები დაიყო 3 ჯგუფში, ხოლო მესამე ჯგუფი შემდგომში იყოფა ორ ქვეჯგუფად.

I ჯგუფი - მოიცავდა პაციენტებს ($n=10$), 19 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი $45,2 \pm 9,3$ წ), რომლებიც გადიოდნენ რევმატოიდული ართრიტის სტანდარტულ სამკურნალობას (პაციენტები ღებულობდნენ მეტოტრექსატს იღებდნენ 10-25მგ კვირაში, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს ემატებოდა ტკივილისას და საჭიროების შემთხვევაში მკურნალობას ემატებოდა სტეროიდები).

II ჯგუფი - მოიცავდა პაციენტებს ($n=20$), 25 წ-დან 57 წ-მდე (საშუალო ასაკი $48,4 \pm 6,3$ წ), რომლებიც სტანდარტულ თერაპიის გარდა მკურნალობდნენ სამედიცინო იმუნო-ბიოლოგიური აგენტით - მონიკლონალურ ანტისხეულებს - რიტუქსიმაბს. რიტუქსიმაბით მკურნალობა ტარდებოდა 1000 მგ, ი.ვ. ინფუზიის გზით, რომელსაც მოყვება მეორე 1000 მგ-ის ინფუზია ორი კვირის შემდეგ, ხოლო შემდეგი ინფუზია 16 კვირის გასვლის შემდეგ.

III ჯგუფი - მოიცავდა პაციენტებს, რომლებსაც უტარდებოდათ TNF- α -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობა სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად, ეს კოჰორტა დაიყო 2 ქვეჯგუფად:

IIIა ქვეჯგუფი - (n=20), ასაკი მერყეობდა 20 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასალი 50,1 $\pm$ 2.1წ), რომლებსაც სტანდარტულ მკურნალობასთან ერთად ვაძლევდით დამატებით ინფლიქსიმაბს. მკურნალობა ჩატარდა შემდეგი სქემის მიხედვით 3 მგ/კგ მკურნალობის დასაწყისი, მე-2, მე-6, მე-14, მე-22, მე-30 კვირაში.

IIIბ ქვეჯგუფი - მოიცავდა პაციენტებს (n=20), ასაკი მერყეობდა 27 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასალი 44,3 $\pm$ 5.4წ), რომლებიც იყვნენ რეზისტენტული ინფლიქსიმაბის მიმართ და გადიოდნენ სტანდარტულ მკურნალობას ადალიმუმაბთან ერთად. პაციენტები იღებდნენ ადალიმუმაბს 40 მგ კანქვეშა ინექციით ყოველ ორ კვირაში.

კვლევა გაგრძელდა 30 კვირის განმავლობაში. შემდეგი კლინიკო ლაბორატორიული ტესტები პაციენტებზე ჩატარდა: ელექტროკარდიოგრამა, არტერიული წნევის შეფასება, საძილე არტერიების დუპლექს-სკანირება, ულტრაბგერით სისხლძარღვთა კედლის ანატომიურ-მორფოლოგიური და მექანიკური თვისებების შეფასება (ინტიმა-მედიის სისქე, დამყოლობა, ჰიმვადობა, რემოდელირების ინდექსი), დოპლერ-ექოკარდიოსკოპია, სისხლში ლიპიდური პროფილის განსაზღვრა, CRP, RF, D ვიტამინი, Ca სისხლში და სისხლის კლინიკური ანალიზი. ეს შეფასებები ჩატარდა კვლევის დაწყებამდე და 30 კვირის ხანგრძლივობის შემდეგ.

შედეგები: ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობიდან 30 კვირის შემდეგ ყველა ჯგუფში გამოიკვეთა შემდეგი ცვლილებები: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR კონცენტრაციები მნიშვნელოვნად დაბალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობის ფონზე ყველა ჯგუფში აღინიშნა TC და HDL-C უმნიშვნელო ზრდა, LDL-C და TG-ში მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე, რის შედეგადაც შემცირდა ათეროგენულობის ინდექსი. CRP დონის შემცირება 30 კვირაზე საპირისპირო კორელაციაში იყო HDL-ქოლესტერინის მატებასთან. უმნიშვნელო ცვლილებები დაფიქსირდა სისხლში უზმოზე გლუკოზაში, საწ, დაწ და BMI მონაცემების

საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ბიოლოგიური პრეპარატების გამოყენებამ კომბინირებულ თერაპიაში გამოიწვია არტერიული კედლების ელასტიური თვისებების შესამჩნევი გაუმჯობესება.

ყველა პაციენტს აღენიშნებოდა სისხლში კალციუმისა და დ ვიტამინის მნიშვნელოვნად დაბალი დონე, მონაცემები პირდაპირ კავშირშია დაავადების სიმძიმესთან. ელექტროკარდიოგრაფიულმა შეფასებამ გამოავლინა ექსტრასისტოლური არითმია მხოლოდ 3 პაციენტთან III ჯგუფში და 2 პაციენტთან II ჯგუფში, რაც საჭიროებდა კარდიოლოგის კონსულტაციას და ანტიარითმული მკურნალობის ჩართვას, თუმცა ეს არ იყო გამორიცხვის კრიტერიუმი არცერთ პაციენტისათვის.

დასკვნა: ბიოლოგიური აგენტებთან კომბინირებული თერაპიის გამოყენება მნიშვნელოვნად ამცირებს სისტემურ ანთებას, გავლენას ახდენს ლიპიდურ პროფილსა და ათეროგენურობის ინდექსზე, ამცირებს კაროტიდულ IMT-ს და აუმჯობესებს არტერიული კედლის ელასტიურ თვისებებს, რითაც ამცირებს კარდიო-ვასკულარული დაავადებების რისკს.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a multifaceted autoimmune inflammatory disorder that greatly elevates the risk of cardiovascular illnesses. The inflammatory processes associated with this condition can severely affect blood vessels, leading to their narrowing and potential blockage, which heightens the risk of developing heart-related complications.

The aim of the study is to determine the effect of anti-inflammatory biological drugs (adalimumab, infliximab and rituximab) on the cardiovascular system during the treatment of Georgian patients with rheumatoid arthritis.

Involved in research 70 women aged 18 to 60 years with a confirmed diagnosis of rheumatoid arthritis. The patients were divided into 3 groups:

I group - contain patients (n=10) the age varied 19 to 60, who were on standard rheumatoid arthritis therapy (patients get 10-25 mg of methotrexate per week. If the disease gets worthier we add non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce pain, in some conditions, we also add corticosteroids).

II group – patients (n=20), age 25 to 57 Patients received medical immune-biological treatment via monoclonal antibodies, specifically rituximab, in conjunction with standard therapy. Rituximab treatment was carried out at 1000 mg, i.e. by infusion, followed by a second 1000 mg infusion two weeks later, and the next infusion 16 weeks later.

Group III - made up of patients who received TNF- α inhibitors along with standard therapy, this group was divided into 2 subgroups:

Subgroup IIIa - (n=20), age ranged from 20 to 60 years, who were treated with infliximab according to the following regimen: 3 mg/kg at the start of treatment, 2nd, 6, 14, 22, 30 weeks.

Subgroup III b - composed of patients (n=20), ages 27 to 60 years , refractory to infliximab receiving adalimumab. Patients were given adalimumab 40 mg every other week by subcutaneous injection.

The study was conducted for 30 weeks. These studies were conducted before the start of the study and after 30 weeks.

Analyze of result: The administration of chimeric B-lymphocyte CD20 monoclonal antibody therapy for patients with rheumatoid arthritis resulted in significant suppression of systemic inflammation, an improvement in lipid profile and atherogenicity index, a reduction in carotid intima-media thickness (IMT), and enhanced properties of arterial wall elasticity, thereby decreasing the risk of cardiovascular diseases.

- The utilization of TNF- α antagonist in treating patients with rheumatoid arthritis has been shown to worsen atherosclerosis by improving the thickness of intima-media and appear atherosclerotic plaque. During this improved systemic inflammation profile and the number of exacerbations of rheumatoid arthritis decreased.

- The utilization of TNF- α antagonist in treating patients with rheumatoid arthritis has been shown to improve endothelial function. These are independent of lipid profile. Even though dyslipidemia has a connection with improving endothelial dysfunction and Atherosclerosis.

Conclusion: Before starting the treatment of biological drugs in patients with rheumatoid arthritis, the risk of cardiovascular complications should be fully evaluated and the biological drugs should be selected accordingly, thereby reducing the side effects of the mentioned drugs and improving the prognosis of the disease.

სარჩევი

1. საწყისი ნაწილი

- თავფურცელი
- აბსტრაქტი..... I-VI გვ.
- სარჩევი..... VII-VIII გვ.
- ცხრილების, გრაფიკებისა და ილუსტრაციების ჩამონათვალი..... IX-XIII გვ.
- შემოკლებები - აბრევიატურების ჩამონათვალი..... XIV-XV გვ.

2. ძირითადი ნაწილი

- I შესავალი - კვლევითი თემის აქტუალობა..... 1-4 გვ.
- II სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა 5-22 გვ.
- III კლინიკური კვლევის დიზაინი..... 23-65 გვ.
- 3.1 კლინიკური კვლევის მასალა..... 23 გვ.
- 3.2 კვლევაში ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები..... 24-25 გვ.
- 3.3 პაციენტების ჯგუფებში განაწილება..... 26-28 გვ.
- 3.4 კლინიკური კვლევის მეთოდები და მეთოდოლოგია..... 29-31 გვ.
- 3.5 კლინიკური კვლევის შედეგები..... 32-65 გვ.
- VI კლინიკური კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი..... 66-78 გვ.
- V დასკვნები..... 78-80 გვ.

- VI პრაქტიკული რეკომენდაციები.....81 გვ.

3. დასკვნითი ნაწილი:

- VII გამოყენებული ლიტერატურა - ბიბლიოგრაფია.....82-97გვ.
- VIIIგამოქვეყნებული ნაშრომების სია 98გვ.
- XI მოხსენებები ნაშრომის თემაზე..... 99გვ.

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილი #1. პაციენტების განაწილება ჯგუფების მიხედვით - 27 გვ;

ცხრილი #2: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში სტანდარტულ მკურნალობასა და რიტუქსიმაბის თერაპიაზე - 32 გვ;

ცხრილი #3. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის, გლუკოზის დონის, სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს - 37 გვ;

ცხრილი #4. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიული სიხისტისა და კაროტიდების ინტიმა-მედიის სისქის დინამიკა რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს - 42 გვ;

ცხრილი #5: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში ინფლექსიმაბით თერაპიაზე - 46 გვ;

ცხრილი #6. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის, გლუკოზის დონის, სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა ინფლექსიმაბით თერაპიის დროს - 49 გვ;

ცხრილი #7. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიული სიხისტისა და კაროტიდების ინტიმა-მედიის სისქის დინამიკა ინფლექსიმაბით თერაპიის დროს - 52 გვ;

ცხრილი #8: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში ადალიმუმაბით თერაპიაზე - 54 გვ;

ცხრილი #9. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში

ლიპიდური პროფილის, გლუკოზის დონის, სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა ადალიმუმებით თერაპიის დროს - 57 გვ;

ცხრილი #10. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიული

სიხისტისა და კაროტიდების ინტიმა-მედიის სისქის დინამიკა ადალიმუმებით თერაპიის დროს - 58 გვ;

დიაგრამა #1. პაციენტების განაწილება ჯგუფების მიხედვით - 28 გვ;

დიაგრამა #2. DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - I ჯგუფში

სტანდარტულ მკურნალობის ფონზე - 33 გვ;

დიაგრამა #3. RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის

მქონე პაციენტებში - I ჯგუფში სტანდარტულ

მკურნალობის ფონზე - 34 გვ;

დიაგრამა #4. DAS 28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - II ჯგუფში

რიტუქსიმაზამით მკურნალობის ფონზე - 35 გვ;

დიაგრამა #5. RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული

ართრიტის მქონე პაციენტებში - II ჯგუფში რიტუქსიმაზამით

მკურნალობის ფონზე - 36 გვ;

დიაგრამა #6. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური

პროფილის და გლუკოზის დინამიკა I ჯგუფში -

სტანდარტული თერაპიის დროს - 38 გვ;

დიაგრამა #7. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური

პროფილის და გლუკოზის დინამიკა II ჯგუფში -

რიტუქსიმაზის თერაპიის დროს - 38 გვ;

დიაგრამა # 8. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში სისტოლური

არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის,

სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა I ჯგუფში -

სტანდარტული თერაპიის დროს - 40 გვ;

დიაგრამა # 9. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში სისტოლური

არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის,

სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა II ჯგუფში -

რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს - 41 გვ;

დიაგრამა #10. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიების

ელასტიურობის მაჩვენებლები I ჯგუფში

- სტანდარტული თერაპიის დროს - 43 გვ;

დიაგრამა #11. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიების

ელასტიურობის მაჩვენებლები II ჯგუფში

- რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს - 44 გვ;

დიაგრამა #12. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ინტიმა-მედიას

სისქის მონაცემები I ჯგუფში - სტანდარტული თერაპიის დროს - 45 გვ;

დიაგრამა #13. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში

ინტიმა-მედიას სისქის მონაცემები II ჯგუფში

- რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს - 46 გვ;

დიაგრამა #14. DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები რევმატოიდული

ართრიტის მქონე პაციენტებში - III ა ჯგუფში

ინფლექსიმაბით მკურნალობის ფონზე - 47 გვ;

დიაგრამა #15. RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე

პაციენტებში - III ა ჯგუფში ინფლექსიმაბით მკურნალობის ფონზე -48 გვ;

დიაგრამა #16. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური

პროფილის და გლუკოზის დინამიკა III ა ჯგუფში

- ინფლექსიმაბით მკურნალობის ფონზე - 50 გვ;

დიაგრამა # 17. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში სისტოლური

არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის

დინამიკა III ა ჯგუფში - ინფლექსიმაბით მკურნალობის ფონზე -51 გვ;

დიაგრამა #18. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიების ელასტიურობის მაჩვენებლები III ა ჯგუფში - ინფლექსიმაბით მკურნალობის ფონზე -53 გვ;

დიაგრამა #19. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ინტიმა-მედიას სისქის მონაცემები III ა ჯგუფში - ინფლექსიმაბით მკურნალობის ფონზე -54 გვ;

დიაგრამა #20. DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - III ბ ჯგუფში ადალიმუმბით მკურნალობის ფონზე -55 გვ;

დიაგრამა #21. RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - III ბ ჯგუფში ადალიმუმბით მკურნალობის ფონზე -56 გვ;

დიაგრამა #22. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის და გლუკოზის დინამიკა III ბ ჯგუფში ადალიმუმბით მკურნალობის ფონზე -58 გვ;

დიაგრამა # 23. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა III ბ ჯგუფში ადალიმუმბით მკურნალობის ფონზე -59 გვ;

დიაგრამა #24. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიების ელასტიურობის მაჩვენებლები III ბ ჯგუფში ადალიმუმბით მკურნალობის ფონზე -60 გვ;

დიაგრამა #25. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ინტიმა-მედიას სისქის მონაცემები III ბ ჯგუფში ადალიმუმბით მკურნალობის ფონზე -61 გვ;

დიაგრამა #26. განდევნის ფრაქციის მონაცემები ჯგუფების მიხედვით -62 გვ;

დიაგრამა #27. მარცხენა პარკუჭის ზომების მონაცემები ჯგუფების მიხედვით - 63 გვ;

დიაგრამა #28. დ ვიტამინის მონაცემები ჯგუფების მიხედვით -64 გვ;

დიაგრამა #29. კალციუმის მონაცემები ჯგუფების მიხედვით -65 გვ;

დიაგრამა #30. DAS 28 და HAQ ქულები მკურნალობის შემდეგ ჯგუფების მიხედვით - 71 გვ;

დიაგრამა #31. ანთების მარკერების მონაცემები მკურნალობის შემდეგ ჯგუფების მიხედვით - 72 გვ;

დიაგრამა #32. ლიპიდური სპექტრის ცვლილებები ჯგუფების მიხედვით მკურნალობის შემდეგ -75 გვ;

დიაგრამა #33. საწ, დაწ და BMI-ის ცვლილებები ჯგუფების მიხედვით მკურნალობის შემდეგ-76 გვ;

დიაგრამა #34. SI,RI და ხისტი არტერიების ცვლილებები ჯგუფების მიხედვით მკურნალობის შემდეგ -77 გვ;

დიაგრამა #35. ინტიმა მედიას ცვლილებები ჯგუფების მიხედვით მკურნალობის შემდეგ - 78 გვ.

შემოკლებები და აბრევიატურების ჩამონათვალი:

ACR - ამერიკის რევმატოლოგიური კოლეჯის 2010;

EULAR - ევროპის რევმატოლოგიური ლიგა;

WHO - ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია;

CRP – C რეაქტიული ცილა;

IL-6, IL-8, IL-10 - ანთებითი ციტოკინები;

BMI - სხეულის მასის ინდექსი;

T Chol. - საერთო ქოლესტერინი;

HDL Chol - მაღალი სიმკვრივის ქოლესტერინი;

LDL Chol- დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინი;

Tg - ტრიგლიცერიდები;

ApoB/ApoA - აპოლიპოპროტეინ B/აპოლიპოპროტეინ A

AI - ათეროგენობის ინდექსი;

MACE- გულ-სისხლძარღვთა ძირითადი გვერდითი მოვლენა

TNF- α – სიმსივნის მანეკროზებული ფაქტორი;

sDMARD – დაავადების მოდიფიცირებული ანტირევმატული საშუალებები;

bDMARD – დაავადების მოდიფიცირებული ბიოლოგიური საშუალებები;

tsDMARDs - მიზნობრივი სინთეზური მოდიფიცირებული ანტირევმატული საშუალებები;

NSAIDs - არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები;

GC - გლუკოკორტიკოიდები;

CD20 - მონოკლონური ანტისხეული;

მი - მიოკარდიუმის ინფარქტი;

აჰ - არტერიული ჰიპერტენზია;

გიდ - გულის იშემიური დაავადება;

CVD - გულ-სისხლძარღვთა დაავადება;

რა - რევმატოიდული ართრიტი;

RF -რევმატოიდულ ფაქტორი;

ASO -ანტისტრეპტოლიზინი;

ანტი-CCP - ანტისხეულები ციკლურ ციტრულინირებული პეპტიდის მიმართ;

IMT - ინტიმა-მედიის თანაფარდობა;

SI, მ/წმ - სიხისტის ინდექსი;

RI, % - პულსის ტალღის ასახვის ინდექსი;

2. ძირითადი ნაწილი

I შესავალი - კვლევითი თემის აქტუალობა

რევმატოიდული ართრიტი არის ყველაზე გავრცელებული რევმატიულ დაავადება, რომელიც გვხვდება ყველაზე ხშირად და მისი გავრცელების სიხშირე პოპულაციაში 0.5-1% უტოლდება. დაავადება ხშირად გვხვდება ქალებში, 35-65 წწ ინტერვალში. რევმატოიდული ართრიტი არის აუტოიმუნური დაავადება, მრავალი ფაქტორით, რომელიც პირველ რიგში გავლენას ახდენს სახსრებზე; მიუხედავად ამისა იგი ასევე აზიანებს კანს, სისხლძარღვებს, ფილტვებს და ორგანიზმის სხვა სისტემების.

რევმატოიდული ართრიტი არის ხანგრძლივი ქრონიკული ანთებითი მდგომარეობა, რომელიც ზრდის გულის დაავადების ალბათობას. ანთება აზიანებს სისხლძარღვებს, არტერიებში შეიძლება დაგროვდეს ფოლაქები, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს სისხლძარღვების შევიწროება და სისხლის ნაკადის ბლოკირება, რითაც ზრდის გულის პრობლემების რისკი. რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირებს აქვთ 1,5-2 ჯერ დიდი ალბათობა განვითარდეს გულის იშემიური დაავადება და გულის უკმარისობა, ვიდრე საერთო მოსახლეობას.

რევმატოიდული ართრიტი შეიძლება ჩაითვალოს „ბუნებრივი ექსპერიმენტად“, რომელიც ხაზს უსვამს ანთებასა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს შორის კავშირს და ავლენს ძირითად მსგავსებებს: ათეროსკლეროზსა და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების ანთებითი მექანიზმები ერთნაირია, როგორც ამ დაავადებების იმუნური წარმოშობა, შესაბამისად ამ დაავადების საფუძველში საერთო მექანიზმების გათვალისწინებით, რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობა ხელს შეუწყობს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების შემცირებასა და პრევენციას.

აქედან გამომდინარე, აღნიშნული დაავადებების განვითარების საერთო მექანიზმების გათვალისწინება რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობაში, ხელს

შეუწყობს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების შემცირებასა და პროფილაქტიკას. არსებობს კვლევები, რომლებიც ადასტურებენ ბიოლოგიური პრეპარატების დადებით მოქმედებას გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გამომწვევ რისკ-ფაქტორებზე, თუმცა (სამწუხაროდ) ლიტერატურაში ნაკლებად გვხვდება შრომები სადაც აღწერილია მათი უშუალო მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე.

კვლევის მიზანი

კვლევის მიზანია დაადგინოს ანტიანთების საწინააღმდეგო ბიოლოგიური პრეპარატების (ადალიმუმების, ინფლიქსიმების და რითუქსიმების) შედარებითი გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების მკურნალობისას.

კვლევის ამოცანები

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დაისახა შემდეგი ამოცანები:

1 კვლევაში ჩართული იქნას 18 წელზე მეტი ასაკის მოსახლეობა:

1. რომელთაც უკვე დასმული აქვს რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზი;
2. აკმაყოფილებენ კვლევისთვის შესაფერის 4 ჩართვისა და 19 გამორიცხვის კრიტერიუმს და წარმატებით გაივლიან სკრინინგის ფაზას.

II. აღნიშნულ კვლევაში მონაწილე პაციენტები დაიყონ ჯგუფებად:

1. პაციენტები რომლებიც მკურნალობენ სტანდარტული თერაპიით;

2. პაციენტები რომლების ღებულობენ სტანდარტულ თერაპიას პლიუს ანტიანთებით ბიოლოგიურ პრეპარატები;

III. აღნიშნულ ჯგუფებში შესწავლილი იქნას:

1. ძირითადი კრიტერიუმების განვითარება: კარდიო-ვასკულური სიკვდილობა, ასისტოლია, მიოკარდიუმის ინფარქტი.
2. ახალი კლინიკური დიაგნოზის აღმოცენება: გულის იშემიური დაავადება, მოციმციმე არითმია, გულის უკმარისობა.
3. მოხდეს შეფასება ავადმყოფების ფუნქციური სტატუსისა და ცხოვრების ხარისხის.

IV. აღნიშნულ ჯგუფებში შესწავლილი იქნას ყველა მიზეზით სიკვდილობა და ჰოსპიტალიზაცია.

V. გაკეთდეს კვლევაში ჩართული პაციენტების:

1. ლაბორატორიული კვლევები ჰემატოლოგია, ბიოქიმია, ბიომარკერები,
2. ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული მონაცემების შეფასება.

VI. მიღებული მონაცემები დამუშავდეს სტატისტიკური პროგრამით, რის საფუძველზეც გამოვიტანთ შესაბამის დასკვნებს.

კვლევის სიახლე

- ანტიანთებითი ბიოლოგიური პრეპარატების (ადალიმუმაბის, ინფლიქსიმაბის და რითუქსიმაბის) გავლენა გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე. ამ მიმართულებით საქართველოში დღემდე არანაირი კვლევა არ ჩატარებულა და შესაბამისად არ არსებობს ამ მიმართულებით სამეცნიერო შრომები და მონაცემები.
- მიღებული შედეგებით შესაძლებელი იქნება: გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკის შემცირება, რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის დროს ანტიანთებითი ბიოლოგიური პრეპარატების გამოყენებით.
- მიღებული შედეგებით შესაძლებელი გახდება ახალი მიმართულებების აღმოცენება გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარებასა და მკურნალობაში.

პრაქტიკული მნიშვნელობა

აღნიშნული საკითხის სრულყოფილი შესწავლით დროულად მოხდება ბიოლოგიური პრეპარატების ჩართვა მკურნალობაში, ისე რომ არ შეცვლის გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების გამოვლენის რისკს, ხოლო დაავადების განვითარებისა და ინვალიდობის ხარისხს შეამცირებს მნიშვნელოვნად.

II სამედიცინო ლიტერატურის მიმოხილვა

რევმატოიდული ართრიტი არის ხანგრძლივი ანთებითი მდგომარეობა, რომელიც ხასიათდება აუტოიმუნური აშლილობით, ამ პერიოდში ანტისხეულები წარმოიქმნება სხეულის საკუთარი ქსოვილების საწინააღმდეგოდ, კერძოდ ანთება ხდება სახსრების ხრტილში, რაც იწვევს სახსრების დეფორმაციას, ანკილოზს (სახსრის სრული ჩაკეტვა და ფუნქციის დაკარგვა), ამ უკანასკნელმა კი - შეიძლება პაციენტები ინვალიდობამდე მიიყვანოს. რევმატოიდული ართრიტის დაავადების დროს ვლინდება სხვა ორგანოების დაზიანებები: კანის, გულ-სისხლძარღვთა, ფილტვების და სხვა.

გამოყოფენ რევმატოიდული ართრიტის სამ ჯგუფს: სეროპოზიტიური რევმატოიდული ართრიტი, სერონეგატიური რევმატოიდული ართრიტი და იუვენილური რევმატოიდული ართრიტი.

რევმატოიდული ართრიტის სეროპოზიტიური ტიპის დროს სისხლის შრატში შეიძლება აღმოჩნდეს სპეციფიკური ცილა რომელიც ცნობილია, როგორც რევმატოიდული ფაქტორი, ან აუტო-ანტისხეულები (ანტი-CCP). რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევათა თითქმის 80% სეროპოზიტიურია.

რევმატოიდული ართრიტის სერონეგატიური ტიპის დროს რევმატოიდული ფაქტორი ან აუტოანტისხეულები არ არის სისხლის შრატში, მიუხედავად იმისა, რომ დაავადების პროგრესირება შეიძლება იყოს ისეთივე აგრესიული, როგორც სეროპოზიტიური ფორმის დროს. დიაგნოსტიკა ეყრდნობა შემდეგ ლაბორატორიულ ტესტებს, კლინიკურ მონაცემებს და რადიოლოგიურ კვლევებს.

რევმატოიდული ართრიტის იუვენილური (იდიოპათიური) ფორმა წარმოადგენს ბავშვებში ართრიტის ყველაზე გავრცელებული ტიპს. სიმპტომები

შესაძლოა იყოს მოკლევადიანი ან მუდმივი. დაავადება სერიოზულია და გავლენას ახდენს ფიზიკურ ზრდაზე.

რევმატოიდული ართრიტის დროს არსებული მუდმივი ანთება ზრდის გულის დაავადების ალბათობას. ანთება აზიანებს სისხლძარღვებს. არტერიებში შეიძლება დაგროვდეს ფოლაქები, რამაც გამოიწვიოს მათი შევიწროება და სისხლის ნაკადის შეფერხება, რითაც ზრდის გულის პრობლემების რისკს.

ციტოკინები დაკავშირებულია იმუნური სისტემის უჯრედების ზრდასთან და აქტივობასთან, ეს ცილები პასუხისმგებელი არიან, როგორც რევმატოიდული ართრიტის დროს სახსრებზე შეტევაზე, ასევე სისხლძარღვების დაზიანების მექანიზმზე გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დროს.

რევმატოიდული ართრიტი, ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ქრონიკული ანთებითი აუტოიმუნური დაავადება და აღიარებულია, როგორც დამოუკიდებელი გულ-სისხლძარღვთა დაავადებათა რისკ-ფაქტორი. ანთება არ არის ერთადერთი კავშირი რევმატოიდულ ართრიტსა და გულის დაავადებას შორის. რევმატოიდული ართრიტისას გულის დაავადების რისკ-ფაქტორები მოიცავს: მაღალ წნევას, ნაკლებ ფიზიკურ აქტივობას, გარკვეული მედიკამენტების ეფექტს. ამასთან სიმსუქნე შეიძლება დაკავშირებული იყოს რევმატოიდული ართრიტის განვითარების რისკთან. მიუხედავად იმისა, რომ მკვლევარებმა დანამდვილებით არ იციან, როგორ არის ეს ორი დაკავშირებული ერთმანეთთან, რევმატოიდულ ართრიტთან დაკავშირებულმა მტკივნეულმა სახსრებმა შეიძლება გაართულოს ვარჯიში, ხოლო ვარჯიშის ნაკლებობამ შეიძლება გამოიწვიოს წონის მომატება. გარდა ამისა, სიმსუქნე ასოცირდება ანთებით პროცესებთან და გულის დაავადების სხვა რისკ-ფაქტორებთან, მათ შორის სისხლში შაქრის დონის მომატება და მაღალი წნევა. სიმსუქნე დაკავშირებულია მეტაბოლურ სინდრომთან. მეტაბოლური სინდრომი არის სიმპტომების ჯგუფი, რომლებიც ზრდის გულის დაავადების რისკს.

მიუხედავად იმისა, რომ რევმატოიდული ართრიტის ზემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორები ზრდის გულის დაავადების რისკს, თეორიულად არსებობს გზები გულ-სისხლძარღვთა რისკის შესამცირებლად. ერთ-ერთი ფაქტორი არის ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული მედიკამენტების მიღება. ისინი ამცირებენ რევმატოიდულ ართრიტთან დაკავშირებულ ანთებას და შესაძლოა შეამციროს გულის დაავადების რისკი.

მსოფლიოში სიკვდილის მთავარი მიზეზად კვლავ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით გამოწვეული სიკვდილობა რჩება. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მონაცემებით, გულ-სისხლძარღვთა დაავადები ყოველწლიურად გლობალურად იწვევს 17,9 მილიონი ადამიანის სიკვდილს, რაც შეადგენს ყველა სიკვდილიანობის 32%-ს [39,62,131]. პირველადი გართულებები და ფაქტორები, რომლებიც ხელს უწყობენ სიკვდილიანობას ათეროსკლეროზით არის მიოკარდიუმის ინფარქტი (მი) და ინსულტი, ორივე სისხლძარღვთა სისტემაში მიმდინარე ათეროსკლეროზული პროცესის შედეგია. სხვადასხვა კვლევებით დადასტურებულია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკ-ფაქტორები: მოწევა, ფიზიკური აქტივობის ნაკლებობა, რაც იწვევს ჭარბ წონას ან სიმსუქნეს, მომატებული არტერიული წნევა (აპ), გლუკოზის ტოლერანტობის დარღვევა ან დიაბეტი და დისლიპიდემია [39,62,131,132]. ამ რისკის ფაქტორების გარდა, მეცნიერებმა გამოავლინეს დაავადებები, რომლებიც გავლენას ახდენენ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების პროგრესირებაზე და ზრდის დაავადებებისა და მისი გართულებების ალბათობას. დაავადებები მოიცავს: კიბოს, თირკმელების ქრონიკული დაავადებას, ვირუსულ ინფექციებს, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციულ დაავადებას, ქრონიკული ანთებით რევმატოლოგიური დაავადებებს [132] და ჰიპერჰომოცისტეინემიას [58].

ანთებითი რევმატული დაავადებები არის ქრონიკული დაავადებები, რომლებიც მოიცავს სახსრებს, კუნთებსა და ქსოვილებს, რაც იწვევს როგორც სახსრების დაზიანებას, ასევე სისტემურ გამოვლინებებს. რევმატოიდული

ართრიტი ქრონიკული ანთებით რევმატოლოგიური დაავადებების ყველაზე გავრცელებული ფორმაა და ხასიათდება სინოვიალური მემბრანის დაზიანებით [103]. რევმატოიდული ართრიტით უპირატესად ავადობენ ქალები, ვიდრე მამაკაცები, თანაფარდობით 3:1 და ძირითადად 50 წლის შემდეგ [25,128].

2021 ESC გაიდლაინების მიხედვით გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების პრევენციის შესახებ, რევმატოიდული ართრიტი არის დამოუკიდებელი გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორი, რომელიც ზრდის დაახლოებით 50%-ით გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით განვითარებული სიკვდილობის რისკს, სუბკლინიკურ ეტაპებზე ან პაციენტებში, რომელთაც აქვთ სიმპტომები ერთ წელზე ნაკლები ხნის განმავლობაში [128,17].

მიუხედავად იმისა, რომ შემთხვევების თითქმის ნახევარში გაზრდილი გულ-სისხლძარღვთა რისკი განპირობებულია ტრადიციული რისკ-ფაქტორებით [26], მათი მენეჯმენტი არ ამცირებს მას, რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებს აქვთ მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების ორჯერ მეტი რისკი საერთო პოპულაციასთან შედარებით [3,108]. მეორე მხრივ, სისტემური ანთება თავისთავად მნიშვნელოვანი ფაქტორია გულ-სისხლძარღვთა რისკის გაზრდისას, როგორც მწვავე, ასევე დაავადების ქრონიკული მიმდინარეობის დროს [45]. უფრო მეტიც, როგორც ჩანს, რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებს აქვთ მწვავე გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების დაახლოებით იგივე რისკი, როგორც პაციენტებს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს [50].

რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილიანობა, სიკვდილობის მიზეზთა შორის ყველაზე დიდ ადგილს იკავებს [127]. რემისიის მიღწევის ან დაავადების აქტივობის შემცირების გარდა რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის მიზანია ქრონიკული ანთების მართვა და შესაბამისად, გულ-სისხლძარღვთა რისკის შემცირება [81].

რევმატოიდულ ართრიტის მქონე პირებში გულ-სისხლძარღვთა რისკის ფაქტორები შეფასებულია პრეკლინიკურათეროსკლეროზის გამოსავლენად. გარდა

ამისა, მიმდინარეობს კვლევა ანთების საწინააღმდეგო და დაავადების მოდიფიკაციის ანტირევმატიული საშუალებების (ბიოლოგიური თერაპია) ზემოქმედების შესახებ გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორებზე, განსაკუთრებით ათეროსკლეროზულ პროცესზე [17].

არტერიული ჰიპერტენზია აღიარებულია, როგორც ყველაზე გავრცელებული თანმხლები დაავადება რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირებში [22,48,92], ეს ასოციაცია შეიძლება მიეკუთვნებოდეს სხვადასხვა მექანიზმებს, როგორცაა გენეტიკური პოლიმორფიზმი [85], საერთო რისკის ფაქტორები (მაგ., ფიზიკური უმოქმედობა, სიმსუქნე, ალკოჰოლი, დისლიპიდემია, მეტაბოლური სინდრომი) [53], და მდგომარეობის პათოგენური ან სიმპტომური თერაპიის გამოყენება. განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს პაციენტებს, რომლებსაც უნიშნავენ კორტიკოსტეროიდებს, ცოგ-2 ინჰიბიტორებს ან ლეფლუნომიდს, ვინაიდან კვლევები, აჩვენებს, რომ არტერიული წნევა შეიძლება გაიზარდოს პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ამ მედიკამენტებს. ბოლო სისტემურ მიმოხილვაში, Hadwen et al. [44] აჩვენებს, რომ კორტიკოსტეროიდებმა და ცოგ-2 ინჰიბიტორებმა შეიძლება გაზარდოს არტერიული ჰიპერტენზიის რისკი რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში. სინთეზურ ბიოლოგიურ მედიკამენტებს შორის ლეფლუნომიდი წარმოადგენს არტერიული ჰიპერტენზიის გამოწვევის უდიდეს რისკს, ამიტომ ალტერნატიული მედიკამენტები პრიორიტეტული უნდა იყოს თუ არსებობს ჰიპერტენზიის რისკის ფაქტორი: პირიქით მეტოტრექსატი უარყოფითად მოქმედებს არტერიულ ჰიპერტენზიაზე, როგორც ეს დადასტურებულია კვლევებით [5,46,110].

არსებული კვლევები მიუთითებს, კავშირს ქრონიკულ ანთებასა (CRP-ის ან ანთებითი ციტოკინების IL-6 მაღალი მაჩვენებლები) და მაღალ არტერიულ წნევას შორის [7,87,133]. მაღალი არტერიული წნევა დაკავშირებულია ათეროსკლეროზთან რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პირებში უპირველეს ყოვლისა მათი ანთებითი მდგომარეობის გამო. რევმატოიდულ ართრიტის მქონე პაციენტებს, რომლებსაც ასევე აქვთ არტერიული ჰიპერტენზია

უფრო დიდი რისკის ქვეშ არიან მწვავე გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების მხრივ, ვიდრე ნორმალური არტერიული წნევის მქონე პაციენტები [4,46]. პირიქით Yu et al-ის მიერ ჩატარებულმა კვლევამ [135], გამოავლინა უარყოფითი კორელაცია CRP-ს დონესა და სისტოლურ არტერიულ ჰიპერტენზიას შორის.

დისლიპიდემია, რომელიც ხასიათდება, შრატის ლიპიდების დონის ცვლილებით, არის მნიშვნელოვანი მოდიფიცირებადი გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორი ზოგად პოპულაციაში, ათეროსკლეროზთან მისი ძლიერი კორელაციის გამო [67]. გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გაზრდილი რისკი, რომელიც დაკავშირებულია დისლიპიდემიასთან რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, წარმოიქმნება მრავალი ფაქტორიდან, როგორცაა დაავადების აქტივობა, კონკრეტული ანტებითი პროცესები, უმოქმედობა, და, ე.წ. "ლიპიდური პარადოქსი" [73]. არასასურველი კავშირი დაავადების აქტივობისა და ქოლესტერინის დონეს შორის მოიხსენიება, როგორც „ლიპიდური პარადოქსი“ [46,71,80,96]. საინტერესოა, რომ ამ პირობებში მიუხედავად იმისა, რომ საერთო ქოლესტერინის დონე და მისი კომპონენტები დაბალია, გულ-სისხლძარღვთა დაავადების განვითარების ალბათობა შენარჩუნებულია, სავარაუდოდ ანთებითი სტატუსის, ლიპოპროტეინების სტრუქტურასა და ფუნქციის ცვლილებების გამო, რაც უარყოფითად მოქმედებს დაავადების პროგრესირებაზე [21,53,71,80,97,131].

რიგი ქრონიკული დაავადებები დაკავშირებულია სიმსუქნესთან, რომელიც თანამედროვე მსოფლიოში ჯანმრთელობის მთავარი პრობლემაა. იმის გათვალისწინებით, რომ სიმსუქნე იწვევს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს სხვა რისკ-ფაქტორებისგან დამოუკიდებლად, რიგ კვლევებში ყურადღება გამახვილებულია რევმატოიდული ართრიტითა და სიმსუქნით დაავადებულ პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობაზე [89]. ცნობილია, რომ ადიპოკინები - ციტოკინები [30,34], რომლებიც ჭარბად გამოიყოფა ცხიმოვანი ქსოვილის მიერ - ჩართულია ანთების და ინსულინის რეზისტენტობის განვითარებაში, რითაც იწვევს და ხელს უწყობს ათეროსკლეროზს. როგორც

ჰორმონები, რომლებიც მჭიდროდ არიან დაკავშირებული იმუნურ სისტემასთან და სხვადასხვა ორგანოებთან (მაგ., გული, ტვინი, ღვიძლი), ადიპოკინები იწვევენ ენდოთელიუმის დისფუნქციას თრომბოციტების გააქტიურებით და მეორადი პროთრომბოზული, პროათეროგენული და სისტემური ანთების საწინააღმდეგო ეფექტებით [18,47,70,82] .

რევმატოიდული ართრიტისა და ჭარბი წონით დაავადებულ პირებში კვლევა უფრო მეტ ყურადღებას იპყრობს მკვლევარების მხრიდან [12,75]. ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი და პირველი კვლევა ამ სფეროში ჩატარდა Lu et al.-ის მიერ [75]. ამ კვლევამ გამოავლინა პოზიტიური, ასაკთან დაკავშირებული კავშირი ჭარბ წონასა და დისლიპიდემიის შორის და აღმოაჩინა, რომ კავშირი სხეულის მასის ინდექსს (BMI) და გულ-სისხლძარღვთა ან მთლიანი სიკვდილიანობის ალბათობას შორის საპირისპირო კორელაციაში იყო რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირებში, ვიდრე რევმატოიდული ართრიტის გარეშე. დასკვნის სახით კვლევამ აჩვენა, რომ ჭარბი წონის ან სიმსუქნის მქონე პაციენტებს აქვთ გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობის შემცირებული შედარებითი რისკი, ნორმალური წონის მქონე პაციენტებთან შედარებით. ამ მოვლენას მოიხსენიებენ, როგორც "სიმსუქნის პარადოქსი" [134]. შემდგომმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ მაღალი BMI არ არის სიკვდილიანობის ზუსტი მაჩვენებელი რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირებში, მაგრამ განიხილება, როგორც დამაბნეველი ცვლადი [6,106].

ჰომოცისტეინი, სულფჰიდრილის შემცველი ამინომჟავაა და აღიარებულია, როგორც დამოუკიდებელი გულ-სისხლძარღვთა რისკის ფაქტორი. ჰიპერ-ჰომოცისტეინემიამ შეიძლება გამოიწვიოს ათეროსკლეროზი რამდენიმე სხვადასხვა მექანიზმით. ერთ-ერთი მათგანია ოქსიდაციური სტრესი, რომელიც იწვევს აზოტის ოქსიდის (NO) დაქვეითებას ენდოთელიური დისფუნქციითა და ათეროთრომბოზით [23,37,137]. ეს ცვლილებები სუბკლინიკურ არტერიულ სტრუქტურასა და ფუნქციაში ხელს უწყობს ათეროსკლეროზული ფოლადის წარმოქმნას და სისხლძარღვთა კალციფიკაციას.

კავშირი რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ანთებით სტატუსსა და ჰიპერჰომოცისტეინემიას შორის დროთა განმავლობაში გამოვლინდა რამდენიმე კვლევაში. მაგალითად, 1997 წელს რუბენოფი და სხვ. [63,100] აჩვენა, რომ ჰომოცისტეინის დონეები იყო დაახლოებით 33% უფრო მაღალი რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში. მოგვიანებით, თეკაია და სხვ. [121] აღმოაჩინა, რომ ჰომოცისტეინის დონე ასოცირდება დაავადების მაღალ აქტივობასთან, CRP-სთან, ასაკთან და მამრობით სქესთან. რაც შეეხება რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ბიოლოგიური პრეპარატების ზემოქმედებას ჰომოცისტეინის დონეებზე, გლუკოკორტიკოიდული თერაპია დაკავშირებულია პლაზმაში ჰომოცისტეინის კონცენტრაციის სწრაფ და მდგრად შემცირებასთან, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს გულ-სისხლძარღვთა რისკზე [60,68]. ამის საპირისპიროდ, მკურნალობამ მარტო მეტოტრექსატით ან სულფასალაზინთან კომბინაციაში გამოიწვია პლაზმაში ჰომოცისტეინის მუდმივი მატება, რის გამოც ამ პაციენტებს ჰომოცისტეინის დონის შესამცირებლად უმატებენ ფოლიუმის მჟავას (5 მგ/კვირაში) [43].

წამლების ჯგუფები, რომლებიც ამჟამად გამოიყენება რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ, მოიცავს: არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებს (ასს-ები), იმუნომოდულატორებს, კორტიკოსტეროიდებს და იმუნოსუპრესიული მედიკამენტები. ბოლო წამლები შედგება ბიოლოგიური აგენტებისაგან: ლეფლუნომიდი, ანაკინრა (ინტერლეიკინ-1-ის რეცეპტორის ანტაგონისტი), სიმსივნის მანეკროზებელი ფაქტორის (TNF) ინჰიბიტორები და სხვა აგენტები, რომლებიც ცვლიან იმუნურ პასუხს (იმუნოსუპრესიული პრეპარატები). ზოგადად, რაც უფრო ძლიერია სამკურნალო წამალი, მით უფრო დიდია გვერდითი ეფექტების პოტენციალი, რომელიც უნდა იყოს აღიარებული მკურნალობის მსვლელობისას, ამ მედიკამენტების და მათი კომბინაციების მიღება სხვა მედიკამენტებთან დამოკიდებულია დაავადების პროგრესირებაზე, ტიპსა და სიმძიმეზე [32,112,114].

რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ ბიოლოგიური საშუალებების გამოყენებამ (დახასიათებულია როგორც ბიოტექნოლოგიურად წარმოებული თერაპიული აგენტები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ანთებაზე და იმუნურ პასუხზე და სამიზნე ციტოკინებზე, ქსოვილის რეცეპტორებზე ან თანამასტიმულირებელ მოლეკულებზე: ისინი ახდენენ სპეციფიკურ ეფექტს მხოლოდ იმ მოლეკულაზე მიმდრეკილად, რისთვისაც ისინი განკუთვნილია) რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ მნიშვნელოვნად აძლიერებს დაავადების პროგნოზს. ბიოლოგიურმა პრეპარატებმა აჩვენეს თავიანთი დადებითი გავლენა თერაპიული მიზნების მიღწევით (მაგ., დაავადების რემისიის გამოწვევა, დაავადების პროგრესირების შეწყვეტა), ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებისა და მდგომარეობის ნიშნებისა და სიმპტომების შემსუბუქებით [11,14,91,114]. პრევენციული და თერაპიული სტრატეგიების მიღწევის წყალობით, ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადებების მქონე პირთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა; თუმცა, სისხლძარღვთა ათეროსკლეროზულ დაზიანებასთან დაკავშირებული სიკვდილიანობისა და ინვალიდობის მაჩვენებლებიც გაიზარდა. ბიოლოგიური მკურნალობის პათოფიზიოლოგიური პროცესების შესახებ ცოდნის გააზრებამ და განახლებამ გამოიწვია ჰიპოთეზა, რომ მას შეუძლია შეამციროს გულ-სისხლძარღვთა რისკი ანთების გაუმჯობესებით და, ათეროსკლეროზის პროგრესირების შეწყვეტით [13,52,94].

მიუხედავად ბიოლოგიური საშუალებების ფართო გამოყენებისა, მათი მაღალი ღირებულება, მათ ნაკლებად ხელმისაწვდომს ხდის დაბალი შემოსავლის მქონე ქვეყნებისთვის. ამ კონტექსტში, ბოლო წლებში განვითარდა ახალი პროდუქტები, რომლებიც შეიცავს იდენტურ ანტიგენურ დეტერმინანტებს, რომლებიც ცნობილია, როგორც ბიოსიმილარები, რომლებიც, როგორც, ჩანს გვთავაზობენ იგივე თერაპიულ ეფექტს, როგორც ორიგინალური მოლეკულები; გარდა ამისა, მათი ეფექტურობა და უსაფრთხოების პროფილები,

შედარებულია ორიგინალური ბიოლოგიური პრეპარატების პროფილებთან [31,113].

ციტოკინი- IL-6-ს, ავლენს პრავალფეროვან ეფექტს ანთებაზე, იმუნური რეაქციების რეგულირებაზე, რეგენერაციულ გზებზე, სისხლის უჯრედების წარმოქმნაზე და მეტაბოლურ აქტივობაზე. IL-6 გამოიყოფა სხვადასხვა ტიპის უჯრედების მიერ ანთების ადგილზე ადრეული ფაზიდან, რის შედეგადაც გამოიყოფა ღვიძლიდან მწვავე ფაზის რეაქტიული ნივთიერებები, მათ შორის CRP, ფიბრინოგენი, ჰაპტოგლობინი და შრატის ამილოიდი A. გადამწყვეტი

გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს იმის აღიარებას, რომ ანთების მწვავე სტადიიდან ქრონიკულ სტადიაზე გადასვლა ხდება ლეიკოციტების ინფილტრატების შეგროვებით და ნეიტროფილები გარდაიქმნება მონოციტებად ან მაკროფაგებად. ხსნადი IL-6 რეცეპტორი α (sIL-6R α) გადამწყვეტია ამ ფაზაში [107,120]. მისმა მნიშვნელოვანმა ფუნქციამ, როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული ანთების დროს, ჩამოაყალიბა ეს სპეციფიკური ციტოკინი, როგორც ათეროსკლეროზის დაწყებასა და წინსვლაში მნიშვნელოვანი წვლილი. კვლევებმა აჩვენა, რომ IL-6 გამოვლენილია, როგორც კორონარული ათეროსკლეროზის ხელშემწყობი რისკის ფაქტორი. მაგალითად, Sarem et al. [105] აჩვენა კავშირი IL-6 დონესა და კორონარული არტერიის დაავადებას შორის, გულ-სისხლძარღვთა სხვა რისკ-ფაქტორების მიუხედავად. მათ ასევე ხაზი გაუსვეს IL-6-ის მაღალ დონეს და MI-ს ალბათობას შორის კავშირს. ამ გამოკვლევებმა დასაბამი მისცა თეორიას, რომ IL-6 შეიძლება იყოს ათეროსკლეროზის თერაპიული სამიზნე. Tocilizumab იყო საწყისი ანტი-IL-6 მედიკამენტი, რომელიც ავტორიზებულია რევმატოიდული ართრიტის სამართავად. კვლევამ აჩვენა ცვლილებები ლიპიდურ პროფილებში - განსაკუთრებით, შრატის ქოლესტერინის ფრაქციების მომატება - დისლიპიდემიის დაწყებით, რაც ზრდის გულ-სისხლძარღვთა დაავადების რისკს. MEASURE კვლევამ [78] აჩვენა, რომ ტოცილიზუმაბის მეთოტრექსატის რეჟიმში ჩართვამ გამოიწვია მთლიანი ქოლესტერინის (TC), LDL-ქოლესტერინის და ტრიგლიცერიდების უფრო

დიდი მატება, ვიდრე მეტოტრექსატი ცალკე გამოყენებული. დამატებითმა კვლევამ, რომელიც ტოცილიზუმაბის მონოთერაპიას მეტოტრექსატის მონოთერაპიასთან კონტრასტში აჩვენა, აჩვენა მეტოტრექსატის სასარგებლო გავლენა ლიპიდურ პროფილებზე [16]. კვლევაში, რომელიც ადარებდა ტოცილიზუმაბს ცალკე მეტოტრექსატისა და ჰიდროქსიქლოროქინის კომბინირებულ მკურნალობას, ტოცილიზუმაბის ჯგუფმა აჩვენა მთლიანი ქოლესტერინის და დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინის უფრო დიდი ზრდა კომბინირებულ თერაპიასთან შედარებით მონოთერაპიასთან შედარებით [61]. ADACTA-ს კვლევაში, ტოცილიზუმაბმა აჩვენა უფრო ძლიერი გავლენა შრატის ლიპიდების დონეზე, ვიდრე ადალიმუმაბი სხვა ბიოლოგიურ საშუალებებთან შედარებით [36]. დამატებითმა ანალიზმა დაადგინა, რომ ლიპიდური პროფილის ცვლილებების დროს, ტოცილიზუმაბის ხანგრძლივი გამოყენება ამცირებს ათეროსკლეროზთან დაკავშირებული გულ-სისხლძარღვთა რისკს. დაზუსტება განთავსდა იმავე კვლევაში, რომელიც მიუთითებდა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ტოცილიზუმაბმა უარყოფითად იმოქმედა შრატის ლიპიდების დონეზე, მისი გავლენა ლიპიდების ფუნქციასა და ხარისხზე იყო მომგებიანი. შესაბამისად, აღინიშნა, რომ შრატის ლიპიდების მატებამ გამოიწვია ანთებითი პასუხის გაუმჯობესება, რასაც თან ახლავს ანთებითი მარკერების შემცირება, როგორცაა ფიბრინოგენი, D-დიმერი, ფოსფოლიპაზა A2 [36,61,78], რაც ლიპიდურ ცვლილებებს უფრო ანტიათეროგენულს ხდის ვიდრე პროათეროგენულს [42]. გარდა ამისა, ტოცილიზუმაბის გამოყენება დაკავშირებული იყო ლიპოპროტეინების დონის შემცირებასთან [36,38,78]. რაოდენობრივ და ხარისხობრივ ცვლილებებთან ერთად, ტოცილიზუმაბი აძლიერებს ენდოთელიუმის ფუნქციას და ამცირებს ოქსიდაციურ სტრესს, სისხლძარღვთა უჯრედების ადჰეზიის მოლეკულების ექსპრესიას და პრო-თრომბოზულ მდგომარეობას, რაც ამას აღწევს მონოციტების პრო-თრომბოზული და პრო-ანთებითი მახასიათებლების შეცვლით [102]. ასევე შეფასებული იყო ტოცილიზუმაბის გავლენა არტერიების სიმტკიცეზე, როგორც გულ-სისხლძარღვთა

რისკის დამოუკიდებელი ინდიკატორი; დასკვნები არათანმიმდევრული იყო [61]. კვლევამ აჩვენა, რომ ტოცილიზუმები ამცირებს პულსის ტალღის სიჩქარეს, მაგრამ არ ახდენს გავლენას კაროტიდის ინტიმა-მედიის სისქეზე [90]. არ იყო გამოხატული ცვლილება არტერიულ ჰიპერტენზიაში [66,90], მაგრამ არტერიული ჰიპერტენზიის შემთხვევა უფრო დიდი იყო პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ტოცილიზუმებს მეტოტრექსატთან შედარებით [56]. ტოცილიზუმებმა დამატებით გააძლიერა პერიფერიული ცხიმის განაწილება და ჩონჩხის კუნთების მასის ინდექსი [122]. სხვა ბიოლოგიურ საშუალებებთან შედარებით, ტოცილიზუმები წარმოადგენს MACE-ის დაბალ რისკს, რომელიც აჭარბებს აბატაცეპტს [136] და ანტი-TNF- α [111], მაგრამ არ აჩვენებს მნიშვნელოვან განსხვავებებს ადალიმუმბთან ან ეტანერცეპტთან შედარებით [111]. სარილუმები, განსხვავებული მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც მიმდგრებულია IL-6 რეცეპტორთან, ემთხვევა ტოცილიზუმების ეფექტურობას რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირებში კლინიკური და რადიოლოგიური შედეგების გაძლიერებაში [28] და აჩვენებს კლინიკურ და ფუნქციურ უპირატესობებს ადალიმუმბთან შედარებით [15]. MACE-ის შემთხვევები სარილუმბთან ერთად, გამოყენებული იქნება სინთეზურ ბიოლოგიურ საშუალებებთან ერთად ან როგორც დამოუკიდებელი მკურნალობა, არ განსხვავდებოდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ბიოლოგიურ ან ბიოსიმულარებს [33]. მიუხედავად იმისა, რომ ლიპიდური პროფილების ცვლილებები ერთნაირია, კვლევა, რომელიც იკვლევს კავშირს სარილუმბსა და გულ-სისხლძარღვთა რისკს შორის, ნაკლებად ვრცელია ტოცილიზუმბთან დაკავშირებული კვლევებთან შედარებით. TNF- α არის ციტოკინი, რომელიც წარმოიქმნება გააქტიურებული მაკროფაგებისა და მონოციტების მიერ, ბუნებრივ მკვლევებთან (NK) უჯრედებთან ერთად, ეს უკანასკნელი გადაწყვეტია რევმატოიდული ართრიტის განვითარებაში მისი ანთების საწინააღმდეგო თვისებების გამო. TNF- α როლს ასრულებს ძვლის რემოდელირებაში, ასევე ინფექციისა და კიბოსგან დაცვაში. ამადლებული ენდოთელური გამტარიანობა

სისხლის უჯრედების მიმართ, NO-ს დაქვეითება, ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა, დისლიპიდემიასთან და ინსულინის წინააღმდეგობასთან ერთად, როლს თამაშობს ათერომატოზური დაფების განვითარებასა და დესტაბილიზაციაში [54,112]. მნიშვნელოვანია, რომ მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პირებს, რომლებიც დაფიქსირდა განმეორებით MACE-ზე, განიცდიდნენ TNF- α დონის მდგრადმატებას [95]. ამ ციტოკინის მოქმედების მექანიზმების გამოკვლევამ გამოიწვია მიზნობრივი მკურნალობის - TNF- α ბლოკატორების შექმნა. ეს იყო საწყისი ბიოლოგიური მედიკამენტები, რომლებიც ავტორიზებულია რევმატოიდული ართრიტის მართვისთვის [54]. ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევების მონაცემებმა აჩვენა კარდიოვასკულური რისკის შემცირება რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ TNF- α ინჰიბიტორებს. ანტი-TNF- α მედიკამენტების და sDMARD-ების შედარებითი ანალიზები აჩვენებენ გულ-სისხლძარღვთა რისკის 20-30%-ით შემცირებას ანტი-TNF- α პრეპარატების გამოყენების შემდეგ პირველი ექვსი თვის განმავლობაში [115]. გარდა ამისა, ანტი-TNF- α მედიკამენტებმა შეიძლება შეამცირონ ყველა მწვავე გულ-სისხლძარღვთა ინციდენტის რისკი, განსაკუთრებით მიოკარდიუმის ინფარქტის ან ინსულტის, როგორც შემოთავაზებულია ორი მეტა-ანალიზით. რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობდნენ TNF- α პრეპარატებით, აღენიშნებოდათ მიოკარდიუმის ინფარქტის უფრო დაბალი რისკი, ვიდრე მათ, ვინც გადიოდა sDMARD თერაპიას საშუალოვადიან პერიოდში. ეს შეიძლება დაკავშირებული იყოს TNF- α -ს პირდაპირ ზემოქმედებასთან ათეროსკლეროზულ მექანიზმზე ან დაავადების ზოგად მართვასთან. [74] დამატებითმა კვლევამ აჩვენა გაზრდილი გულ-სისხლძარღვთა რისკი, რომელიც ხდება bDMARD თერაპიის შეწყვეტიდან 6 თვის განმავლობაში [59,69]. მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკის შემცირების გარდა, ანტი-TNF- α თერაპიამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს ამ პირებში დაავადებებისა და გართულებების პროგნოზზე. რაც შეეხება სიკვდილიანობას მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდეგ, Low et al-მა [74] აჩვენა, რომ პაციენტებს,

რომლებსაც მიოკარდიუმის ინფარქტის დაწყებამდე სამი თვით ადრე მიიღეს bDMARD-ები, აღენიშნებოდათ სამჯერ გაზრდილი სიკვდილიანობის მაჩვენებელი მათთან შედარებით, ვინც მკურნალობდა ანტი-TNF- α მედიკამენტებით. ამ კვლევამ არ გამოავლინა კავშირი სიმძიმესა და სიკვდილიანობასა და TNF- α ინჰიბიტორებს შორის [74]. მიუხედავად ამისა, ეს ეფექტები არ მოქმედებს ყველა პაციენტზე, რადგან ლუნგმა და სხვებმა [72] აჩვენეს, რომ დაავადების დაბალი აქტივობის მქონე პირებს ჰქონდათ 50%-ით შემცირებული მწვავე კორონარული სინდრომის განვითარების რისკი. განიხილება ანტი-TNF- α მედიკამენტების გავლენა ლიპიდურ პროფილებზე; ზოგიერთმა კვლევამ აჩვენა TC, LDL-C, HDL-C, ან ApoA1 და ApoB შესამჩნევი მატება [9,35], ხოლო სხვა კვლევებში არ არის ნათქვამი ცვლილებები TC-ში და მის ფრაქციებში ან ტრიგლიცერიდებში [41,99] ადალიმუმაბისთვის. პირიქით, ინფლიქსიმაბი, როგორც ჩანს, უფრო გამოხატულ ეფექტს ახდენს შრატის ლიპიდების დონეებზე, კვლევების უმეტესობა ადასტურებს, რომ მას შეუძლია გამოიწვიოს TC, LDL-C, HDL-C და ტრიგლიცერიდების მდგრადი ზრდა [10,88]. პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ გოლიმუმაბს და მეტოტრექსატს, აჩვენებდნენ TC, LDL-C და HDL-C-ის ზრდას მხოლოდ მეტოტრექსატთან შედარებით [64] და ცერტოლიზუმაბის სპეციფიკური სანდო მონაცემები არ არის [9,72]. ეტანერცეპტის შემთხვევაში, ApoB/ApoA თანაფარდობა მნიშვნელოვნად შემცირდა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, HDL-ის მნიშვნელოვან მატებასთან ერთად, რაც მიუთითებს დადებით გავლენას ლიპიდურ პროფილზე [64]; თუმცა, არ აღინიშნა მნიშვნელოვანი ცვლილებები LDL-ში ან ტრიგლიცერიდებში [27,98]. მტკიცებულებები ვარაუდობენ, რომ TNF- α ინჰიბიტორები დადებითად მოქმედებენ ენდოთელიუმის დისფუნქციაზე, თუმცა ეს უპირველეს ყოვლისა აღინიშნა იმ პირებში, რომლებსაც არ გააჩნიათ გულ-სისხლძარღვთა მრავალი რისკის ფაქტორი [125]. ასევე აღინიშნა სასარგებლო ეფექტები NO-ს ბიოშედწევადობაზე და თავისუფალი ჟანგბადის რადიკალების წარმოებაზე პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ როგორც ინფლიქსიმაბით, ასევე მეტოტრექსატით [84]. შრატში ამილოიდის A [35] დონის

დაქვეითება და ენდოთელიუმის დისფუნქცია [116], დაქვეითებულ ანთებით მარკერებთან ერთად (CRP, ფოსფოლიპაზა A2 ან ფიბრინოგენი), დამატებით ხელს უწყობს გულ-სისხლძარღვთა რისკს. ადალიმუმებით, ეტანერცეპტით და ინფლიქსიმებით 8-56 კვირის განმავლობაში ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ ანტი-TNF- α თერაპია დადებითად მოქმედებს არტერიების სიმტკიცეზე, განურჩევლად სხვა ფაქტორებისა, როგორიცაა კლინიკური პასუხი ან ასაკი. გავლენა უფრო მნიშვნელოვანია ადალიმუმთან და ეტანერცეპტთან შედარებით ინფლიქსიმებთან შედარებით [2,65,119]. ამ მედიკამენტების გავლენა ინტიმ-მედიის სისქეზე არ არის დოკუმენტირებული [35,66,119], გარდა ერთი კვლევისა, რომელიც მიუთითებს იმაზე, რომ ანტი-TNF- α მკურნალობა შეიძლება იყოს სასარგებლო ინტიმა-მედიის სისქის წინსვლის შენელებისთვის, დაავადების ხანგრძლივობის მიხედვით [2,118]. ჩვეულებრივ გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორებზე ზემოქმედების თვალსაზრისით, ინფლიქსიმების თერაპიამ გააძლიერა ინსულინის წინააღმდეგობა [10]. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მტკიცებულება, რომ TNF- α ინჰიბიტორების მქონე პაციენტებს ემუქრებათ არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარების რისკი [138], მრავალმა კვლევამ არ დაადგინა პირდაპირი კავშირი ამ ორს შორის [41,88]; ამდენად, არტერიული წნევის მონიტორინგი bDMARD-ების დროს უნდა იყოს ინტეგრირებული თერაპიულ მენეჯმენტში. მწვავე გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარების ალბათობასთან დაკავშირებით, მტკიცებულება მიუთითებს, რომ MACE-ის რისკი შემცირებულია პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ეტანერცეპტს იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებენ ტოცილიზუმებს [40] ან ტოფაციტინიბს (იანუს კინაზას ინჰიბიტორი) [19]. თუმცა, სხვა კვლევამ არ აღმოაჩინა არსებითი განსხვავება MACE რისკში პაციენტებს შორის, რომლებიც მკურნალობდნენ ტოფაციტინიბით და ადალიმუმებზე მყოფ პაციენტებს შორის [49]. ათეროსკლეროზის პათოგენეზში უკვე განხილული მექანიზმების პარალელურად, B- უჯრედების გააქტიურება მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს Th1-ის ხელშეწყობას, რომელსაც აქვს პროათეროგენული გავლენა და IL-17-ის დონის

შემცირება. კვლევამ აჩვენა, რომ როგორც B1 (IgM ანტისხეულების წარმოების გზით) ასევე B2-უჯრედები ათეროსკლეროზის განვითარების ფაქტორებია. გარდა ამისა, B უჯრედები ხელს უწყობენ სხვადასხვა ციტოკინების სეკრეციას, მათ შორის IL-6, IL-8, IL-10 და TNF- α [24]. ანტი-CD20 თერაპია, B2 უჯრედების მიზნობრივად, ანელებს ათეროსკლეროზის პროგრესირებას [117]. ზოგიერთი მტკიცებულება მიუთითებს ანტი-CD20 თერაპიის ანტიათეროგენულ ეფექტზე. თავგებში, ანტი-CD20 წამლის შეყვანამ გამოიწვია ინფარქტის ზომის შემცირება და გულის რემოდელირების გაძლიერება [124]. რიტუქსიმაბი, მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც მიმართულია CD20-ზე, ფუნქციონირებს B2 უჯრედების შემცირებით და აჩვენა ეფექტურობა რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობაში, რაც იწვევს კლინიკური სიმპტომების გაუმჯობესებას და დაავადების პროგრესირების შენელებას. იგი ითვლება მეორე რიგის ბიოლოგიურ მკურნალობად იმ სიტუაციებისთვის, როდესაც სხვა bDMARD-ები წარუმატებელი აღმოჩნდა [114]. ნაჩვენებია, რომ რიტუქსიმაბით თერაპია მნიშვნელოვნად ამაღლებს HDL-ს და ამცირებს ApoB/ApoA1 თანაფარდობას, თუმცა საერთო ქოლესტერინი და ტრიგლიცერიდები უფრო მაღალი იყო ორ კვლევაში [83,93]. ამის საპირისპიროდ, სხვა კვლევებმა არ აჩვენა HDL ან ტრიგლიცერიდების ცვლილებები, ხოლო TC და LDL მნიშვნელოვანი ზრდა [90,93]. ამ ურთიერთგამომრიცხავი შედეგების გამო, საჭიროა დამატებითი გამოკვლევები რიტუქსიმაბის ზემოქმედების გასარკვევად ლიპიდურ პროფილებზე. სამ კვლევაში [8,77,90], არ შეინიშნებოდა მნიშვნელოვანი გავლენა B ან პულისის ტალღის სიჩქარეზე, თუმცა ერთმა კვლევამ მიუთითა ინტიმა-მედიის სისქის გაზრდაზე [8]. გაძლიერებული გულ-სისხლძარღვთა რისკი რიტუქსიმაბის თერაპიით შეიძლება გამოწვეული იყოს ანთებითი მდგომარეობის შემცირებით და ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებით [5183,93]. ლიტერატურის მიხედვით, მწვავე გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების რისკის შემცირება, როგორცაა მიოკარდიუმის ინფარქტი, რიტუქსიმაბის მკურნალობისას მსგავსია ანტი-TNF- α პრეპარატების გამოყენებისას [129]. T უჯრედები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმუნურ პასუხში

ათეროსკლეროზის დროს; აბატაცეპტი აჩვენებს პერსპექტიულ პერსპექტივებს გულ-სისხლძარღვთა რისკის პრევენციისთვის, ვინაიდან T უჯრედების კოსტიმულაცია CD28-CD80/86-ით აუცილებელია ათეროსკლეროზის პროცესის დაჩქარებისთვის [29]. აბატაცეპტით ჩატარებულმა კვლევებმა, გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორების შეფასებისას, არ აჩვენა ცვლილებები SC, ტრიგლიცერიდებში, LDL-C ან HDL-C-ში [86,90 Saito, K.; აბატაცეპტით ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა LDL-C-ის ზრდა, ხოლო სხვა კვლევებმა აჩვენა HDL-C-ის გაუმჯობესება, როგორც რაოდენობრივად, ასევე ხარისხობრივად [20,104

არ იყო მნიშვნელოვანი ცვლილებები ინტიმა-მედიის სისქეში [76,90] ან არტერიულ წნევაში [90] და BMI ავლენდა ზრდის ტენდენციას; მიუხედავად ამისა, ინსულინის წინააღმდეგობა გაიზარდა [126]. აბატაცეპმა აჩვენა უფრო დიდი კარდიოპროტექტორული ეფექტი TNF- α ინჰიბიტორებთან შედარებით [55,136]; ჯინი და სხვ. მათ მიმოხილვაში [16] აღნიშნეს, რომ პაციენტებს, რომლებიც იღებდნენ აბატაცეპტს, აღენიშნებოდათ MACE-ის 28%-ით შემცირებული რისკი ანტი-TNF- α თერაპიასთან შედარებით და MACE-ის 36%-ით გაზრდილი რისკი ტოცილიზუმაბისგან განსხვავებით; სხვა კვლევამ გამოავლინა ეს მახასიათებელი მხოლოდ დიაბეტიან პაციენტებში [57]. მოწოდებული ინფორმაციის თანახმად, რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებს ემუქრებათ განსაკუთრებით მაღალი გულ-სისხლძარღვთა რისკი, რასაც მოწმობს 17 კვლევის მეტა-ანალიზი, რომელშიც მონაწილეობდა 124,894 რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტი, რომელმაც დაადასტურა მიოკარდიუმის ინფარქტის ან ინსულტის მაღალი რისკი [79]. EULAR გვიჩვენებს, რომ პაციენტებს, რომელთა დაავადების ხანგრძლივობა 10 წელზე მეტია, დადებითი რევმატოიდული ფაქტორების და/ან ციტრულინირებული ცილის ანტისხეულების მქონე პაციენტებისთვის, სახსარგარე გამოვლინებებთან ერთად, გულ-სისხლძარღვთა რისკი უნდა გაიზარდოს 1,5-ჯერ. ამ პაციენტებში გაზრდილი გულ-სისხლძარღვთა რისკი არ შეიძლება მიეკუთვნებოდეს მხოლოდ ჩვეულებრივი კარდიოვასკულური რისკ-ფაქტორების არსებობას. კვლევებმა აჩვენა,

რომ რევმატოიდული ართრიტი არის დამოუკიდებელი რისკფაქტორი გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისათვის, ამალღებული ანთებითი დონეებით, რაც ხელს უწყობს ათეროსკლეროზის სწრაფ განვითარებას. დაავადების მენეჯმენტთან ერთად, რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების ეფექტური ზრუნვა ასევე მოითხოვს ანთების და გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორების მართვას. იმის გათვალისწინებით, რომ რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირებს აქვთ მიოკარდიუმის ინფარქტის 70%-ით მეტი ალბათობა და უეცარი სიკვდილის უფრო მაღალი შემთხვევა, ვიდრე ზოგად პოპულაციაში, ათეროსკლეროზი უნდა იყოს მკურნალობის ფოკუსირებული სფერო, რომელიც მიმართულია არა მხოლოდ რემისიის მიღწევაში, არამედ გულ-სისხლძარღვთა რისკის შემცირებაზე. ამ პაციენტთა პოპულაციაში გულ-სისხლძარღვთა რისკის შერბილება რჩება გადაუჭრელ აუცილებლობად, მიუხედავად გავრცელებული სამკურნალო საშუალებების ცნობილი სასარგებლო და მავნე ზემოქმედებისა.

ბიოლოგიური მკურნალობის დროული დაწყება ხანგრძლივი და თანმიმდევრული გამოყენებით დადასტურებულია, რომ ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა ავადობას და სიკვდილიანობას რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირებში. მიუხედავად ამისა, ჯერ კიდევ დასადგენია, აქვს თუ არა ბიოლოგიურ თერაპიას კარდიოპროტექტორული და ანტიათეროსკლეროზული სარგებელი, გარდა მისი ანთების საწინააღმდეგო თვისებებისა. სხვადასხვა ბიოლოგიური მედიკამენტების გავლენა არტერიული წნევის რეგულაციაზე, მეტაბოლურ სინდრომზე ან BMI-ზე, ენდოთელიუმის ფუნქციონირებაზე და არტერიულ სიმტკიცეზე ან ათეროსკლეროზულ დეპოზიტებზე რჩება ბუნდოვანი, რაც წარმოადგენს კვლევის ახალ გზებს. ამიტომ, რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირები არიან რთული პაციენტები, რომლებიც საჭიროებენ მულტიდისციპლინურ მიდგომას, განსაკუთრებით იმის გამო, რომ სტანდარტული გულ-სისხლძარღვთა რისკის ფაქტორებისა და დაავადების სპეციფიკური ანთების ურთიერთქმედება ზრდის გულ-სისხლძარღვთა რისკს. სიფრთხილეს საჭირო მედიკამენტების

დანიშვნისას, რომლებიც ზრდის გულ-სისხლძარღვთა რისკს (როგორცაა COX-2 ინჰიბიტორები, გლუკოკორტიკოიდები, ლეფლუნომიდი); აუცილებელია გულ-სისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორების განხილვა (მაგ. ანტიჰიპერტენზიული და ჰიპოლიპიდემიური თერაპია უნდა დაიცვას დადგენილი გაიდლაინებით), მიაღწიოს დაავადების რემისიას, ეფექტურად მართოს სისტემური ანთება, რაოდენობრივად შეფასდეს გულ-სისხლძარღვთა რისკი და გამოავლინოს ათეროსკლეროზი ადრეულ ეტაპზე, და დაუყოვნებლივ დაიწყოს მიზნობრივი ბიოლოგიური თერაპია შესაბამის პაციენტებში.

III კლინიკური კვლევის დიზაინი

3.1 კლინიკური კვლევის მასალა:

კვლევა მოიცავდა სულ 90 ქალს, რომელთაც დიაგნოსტირებული ჰქონდათ რევმატოიდული ართრიტი, რომლებიც ავლენდნენ დაავადების მაღალ აქტივობას ($\text{DAS28-ESR} \geq 5.2$). პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 53.4 წელი, დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა ≥ 5 წ. და $\text{DAS28-ESR} \leq 6.2$. პაციენტების უმეტესობა დადებითი იყო რევმატოიდულ ფაქტორზე (RF) და ანტისხეულებზე ციკლური ციტრულინირებული პეპტიდის მიმართ (ანტი-CCP), სტეინბროკერის რადიოლოგიური სტადიით $\geq \text{II}$. სახსრების ფუნქციური უკმარისობის საშუალო ქულა HAQ იყო 1.77. რევმატოიდული ართრიტის ექსტრასახსროვანი თავისებურებები აღინიშნებოდა 31 პაციენტში (27%), მათ შორის: 12 (3,72%) რევმატოიდული კვანძები, 11 (3,41%) ნეიროპათია, 5 (1,55%) დერმატოვასკულიტი (ეროზიულ-წყლულოვანი ვასკულიტი, ფრჩხილის სისხლჩაქცევა, ციფრული არტერიტი), 2 (0,62%) პლევრიტი/პერიკარდიტი, 1 (0,31%) თვალის დაზიანება. თანმხლები კარდიო-ვასკულარული დაავადებები აღინიშნებოდა 40 პაციენტს (36%), მათ შორის: 24 (9,6%) არტერიული ჰიპერტენზია, 23 (9,2%) გულის იშემიური დაავადება, 8 (3,2%) სტენოკარდია, 11 (4,4%) გულის უკმარისობის სინდრომი, 18 (7,2%), სხვადასხვა არითმია 4 (1,6%), გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა 13 (5,2%).

კვლევაში ჩართულები იყვნენ 18 წელზე მეტი ასაკის ავადმყოფები, რომლებმაც წარმატებით გაიარეს კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები და გადიოდნენ გადიოდნენ ამბულატორიულად კლინიკურ კარდიოლოგიის ინსტიტუტსა და საჭიროების შემთხვევაში სტაციონარულ მკურნალობას სსიპ გ. აბრამიშვილის სახელობის გორის სამხედრო ჰოსპიტალში - 2018-2023 წწ.

3.2 კვლევაში პაციენტების ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები:

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები:

1. პაციენტის თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე;
2. 18 წელზე მეტი ასაკი.
3. რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზით დადასტურებული პაციენტები (დიაგნოზი დადასტურებულია ამერიკის რევმატოლოგიური კოლეჯის 2010 (ACR) და ევროპის რევმატოლოგიური ლიგის (EULAR) კლასიფიკაციის კრიტერიუმებით);
4. პაციენტები, რომელთა დიაგნოზი დადასტურებულია 5 წელზე მეტიხნის განმავლობაში;
5. ზომიერი და მძიმე აქტიური რევმატოიდული ართრიტი მქონე პაციენტები, რომელთაც მკურნალობდნენ დაავადების მოდიფიკაციის ანტირევმატიული საშუალებებით (როგორცაა მეტოტრექსატი), მაგრამ ქონდათ არაადექვატური პასუხი.

გამორიცხვის კრიტერიუმები:

1. კვლევაში მონაწილეობაზე უარის თქმა;
2. სარქელოვანი პათოლოგიები;
3. გულის უკმარისობის მაღალი ხარისხი;
4. ონკოლოგიური დაავადებები;
5. ინფექციური დაავადებები;
6. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება;
7. ტუბერკულოზი;
8. ორგანოების ტრანსპლანტაციის შემდგომი პერიოდი;
9. ალერგიული რეაქციებით დატვირთული ანამნეზი;
10. 60 წელზე მეტი ასაკი.

11. მონაწილეებს არ უნდა ქონოდათ ვაქცინაცია ჩატარებული კვლევაში ჩართვამდე 30 დღით ადრე.
12. ღრმა ვენების თრომბოზი ანფილტკების თრომბოემბოლია ანამნეზში.
13. ბოლო 6 თვის განმავლობაში ანამნეზში არ უნდა ყოფილიყო: მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი, მწ. კორონარული სინდრომი, კორონარებზე ჩატარებული ანგიოპლასტიკა, ქრ არაკომპენსირებული გულის უკმარისობა, ან გულის უკმარისობის III-IV ფუნ. კლ. (NYHA).
14. თირკმლის ქრ. ან მწვავე უკმარისობა.
15. ღვიძლის უკმარისობა ან მასში მიმდინარე მწვავე პროცესი.
16. მწვავე ან ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტები.
17. მორეციდივე ჰერპეს ზოსტერი ან მარტივი ჰერპესი;
18. პაციენტები ფსიქიატრიული დარღვევებით;
19. პაციენტები რაიმე ფორმის იმუნოდეფიციტური მდგომარეობით;

3.3. პაციენტების ჯგუფებში განაწილება:

70 პაციენტი კვალიფიცირებული იყო ზემო აღნიშნული კრიტერიუმების საფუძველზე და დაყოფილი იყო 3 ჯგუფად:

I ჯგუფი - მოიცავდა პაციენტებს ($n=10$), 19 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი $45,2 \pm 9,3$ წ), რომლებიც გადიოდნენ რევმატოიდული ართრიტის სტანდარტულ სამკურნალობას (პაციენტები ღებულობდნენ მეტოტრექსატს იღებდნენ 10-25მგ კვირაში, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს ემატებოდა ტკივილისას და საჭიროების შემთხვევაში მკურნალობას ემატებოდა სტეროიდები).

II ჯგუფი - მოიცავდა პაციენტებს ($n=20$), 25 წ-დან 57 წ-მდე (საშუალო ასაკი $48,4 \pm 6,3$ წ), რომლებიც სტანდარტულ თერაპიის გარდა მკურნალობდნენ სამედიცინო იმუნო-ბიოლოგიური აგენტით - მონიკლონალურ ანტისხეულებს - რიტუქსიმაბს. რიტუქსიმაბით მკურნალობა ტარდებოდა 1000 მგ, ი.ვ. ინფუზიის გზით, რომელსაც მოყვება მეორე 1000 მგ-ის ინფუზია ორი კვირის შემდეგ, ხოლო შემდეგი ინფუზია 16 კვირის გასვლის შემდეგ.

III ჯგუფი - მოიცავდა პაციენტებს, რომლებსაც უტარდებოდათ TNF- α -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობა სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად, ეს კოჰორტა დაიყო 2 ქვეჯგუფად:

IIIა ქვეჯგუფი - ($n=20$), ასაკი მერყეობდა 20 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი $50,1 \pm 2,1$ წ), რომლებსაც სტანდარტულ მკურნალობასთან ერთად ვაძლევდით დამატებით ინფლიქსიმაბს. მკურნალობა ჩატარდა შემდეგი სქემის მიხედვით 3 მგ/კგ მკურნალობის დასაწყისი, მე-2, მე-6, მე-14, მე-22, მე-30 კვირაში.

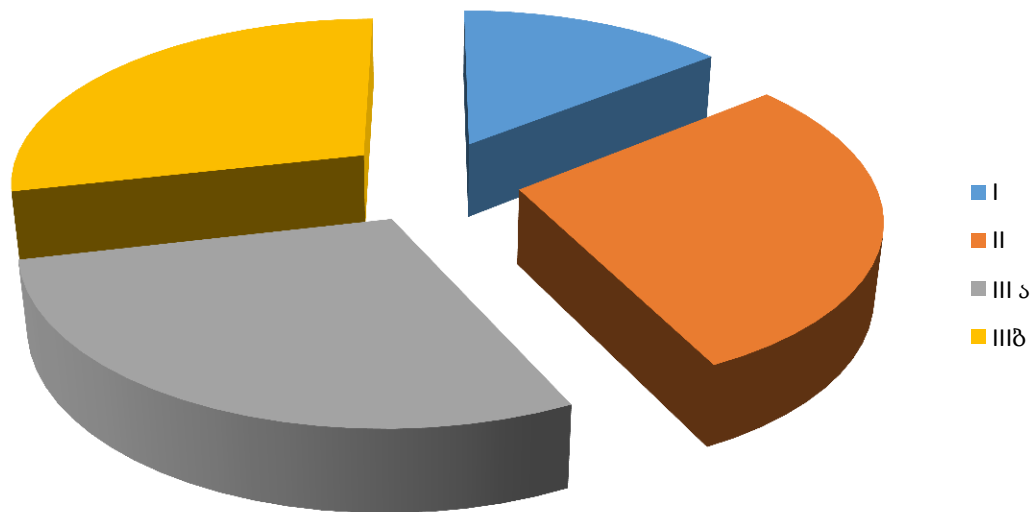
IIIბ ქვეჯგუფი - მოიცავდა პაციენტებს ($n=20$), ასაკი მერყეობდა 27 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი $44,3 \pm 5,4$ წ), რომლებიც იყვნენ რეზისტენტული

ინფლიქსიმაზის მიმართ და გადიოდნენ სტანდარტულ მკურნალობას ადალიმუმბთან ერთად. პაციენტები იღებდნენ ადალიმუმბს 40 მგ კანქვეშა ინექციით ყოველ ორ კვირაში.

ცხრილი #1. პაციენტების განაწილება ჯგუფების მიხედვით:

მონაცემები	I	III ა		III ბ
	ჯგუფი	II ჯგუფი	ქვეჯგუფი	ქვეჯგუფი
n	10	20	20	20
ასაკი	45,2±9,3წ	48,4±6.3წ	50,1±2.1წ	44,3±5.4წ

პაციენტების ჯგუფებში განაწილება



დიაგრამა #1. პაციენტების განაწილება ჯგუფების მიხედვით

3.4. კლინიკური კვლევის მეთოდები და მეთოდოლოგია:

კვლევა ჩატარდა 30 კვირის განმავლობაში. რევმატოიდული ართრიტის ფუნდამენტური კვლევების პარალელურად, პაციენტებზე ჩატარდა შემდეგი კლინიკური, ლაბორატორიული ტესტები: ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევა, არტერიული წნევის გაზომვა, საძილე არტერიების დუპლექს სკანირება, სისხლძარღვთა კედლის ანატომიურ-მორფოლოგიური და მექანიკური მახასიათებლების გაზომვა (ინტიმა-მედიის სისქე, დამყობა, ჭიმვადობა, რემოდელირების ინდექსი), დოპლერ-ექოკარდიოსკოპია, სისხლში ლიპიდური პროფილის (საერთო ქოლესტერინის, HDL- Cholesterol, LDL- Cholesterol, TG, ათეროგენობის ინდექსის), CRP, RF, D ვიტამინი, Ca სისხლში და სისხლის კლინიკური ანალიზი. აღნიშნული კვლევები ტარდებოდა კვლევის დაწყებამდე და 30 კვირის შემდეგ.

არტერიული წნევის გაზომვა ხდებოდა ვერცხლისწყლის სფიგმანომეტრით 5mmHg-მდე პაციენტის მჯდომარე და მწოლიარე მდგომარეობაში 10 წუთიანი ინტერვალებით.

ელექტროკარდიოგრაფიული კვლევა ხდებოდა - 12 არხიან ელექტროკარდიოგრაფის აპარატით - Dostupno Fokuda 7202 6. Kanalni EKG Aparat Fokuda (იაპონია).

საძილე არტერიების დუპლექსური სკანირება ჩატარდა Fuji arietta 750 მოწყობილობა (იაპონია-იტალია) გადამყვანის ზონდის გამოყენებით 5-18 MHz სიხშირით. ინტიმა-მედიის სისქის მნიშვნელობები მმ-ში დაფიქსირდა სამ წერტილში თითოეული მხრიდან: 10 მმ-ზე საძილე ნათურამდე საერთო საძილე არტერიაზე; 5-10 მმ კრანიალურად ბოლქვიდან; ხოლო შიდა საძილე არტერიაზე ბიფურკაციისგან 10 მმ მანძილზე. საშუალო ინტიმა-მედიის სისქე გამოითვლებოდა სამი მნიშვნელობის საფუძველზე თითოეული მხრიდან. გასქელებული ინტიმა-

მედიის სისქე შეესაბამებოდა მნიშვნელობებს 0,9-დან 1,2 მმ-მდე, ხოლო $IMT \geq 1,2$ მმ-ის მნიშვნელობები ინტერპრეტირებული იყო, როგორც ათეროსკლეროზული ფოლაქებად.

არტერიული კედლის ელასტიური თვისებების შესაფასებლად ციფრული მოცულობითი პულსის ინდიკატორები დაფიქსირდა Pulse Trace აპარატის მიერ (Micro Medical, დიდი ბრიტანეთი). გაანალიზებული იყო სიხისტის ინდექსი (SI, მ/წმ) და პულსის ტალღის ასახვის ინდექსი (RI, %). არტერიული სიხისტის მნიშვნელობის შეფასების შეუძლებლობის შემთხვევაში („ხისტი არტერიები“) დაფიქსირდა მაქსიმალური მნიშვნელობები SI-სთვის (20 მ/წმ) და RI-სთვის (90%).

გულის დუპლექსური სკანირება ჩატარდა Fuji arietta 750 მოწყობილობა (იაპონია-იტალია) გადამყვანის ზონდის გამოყენებით 1-5 MHz სიხშირით. ფასდებოდა მარცხენა პარკუჭის სისტოლურ/დიასტოლური ზომა და განდვნის ფრაქცია EF%.

C-რეაქტიული ცილა (CRP) - კვლევა ტარდება Cobas c -111 Roche, ანალიზატორზე კოლორიმეტრიული მეთოდით (საფრანგეთი).

RF (რევმატოიდული ფაქტორი) და ASO (ანტისტრეპტოლიზინი) - კეთდება აგლუტინაციის მეთოდით.

ლიპიდური სპექტრი - (CHOL, HDLC, LDLC, TG, AI) - კვლევა ტარდება Cobas c -111 Roche ანალიზატორზე (საფრანგეთი). მნიშვნელობები შეფასდა კოლორიმეტრიული მეთოდით. დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინის ქოლესტერინის (LDL-C) მნიშვნელობები გამოთვლილი იყო ფრიდვალდის ფორმულის გამოყენებით $TG \geq 400$ მგ/დლ-ზე დაბალი კონცენტრაციით ($LDL-C = TC - [HDL-C + TG/2.19]$ მმოლ/ლ-ში). ათეროგენულ და ანტიათეროგენულ ლიპოპროტეინებს შორის კორელაციის დასადგენად გამოითვალა

ათეროგენურობის ინდექსი (AI): $(TC-HDL-C)/HDL-C$: დონე >4 ასახავს ლიპოპროტეინების ათეროგენულობას.

D ვიტამინი - კვლევა ტარდება - cobas e 411 – Roche (HITACHI) (ტოკიო/იაპონია).

კალციუმი სისხლში - კვლევა ტარდება - VITROS 350 Ortho-Clinical Diagnostics (a Jonsoc and Jonson Compani) – USA; cobas e 111- Roche (ტოკიო/იაპონია).

სისხლის საერთო ანალიზი - კვლევა ტარდება SYSMEX XN-550 ანალიზატორზე (იაპონია/საფრანგეთი).

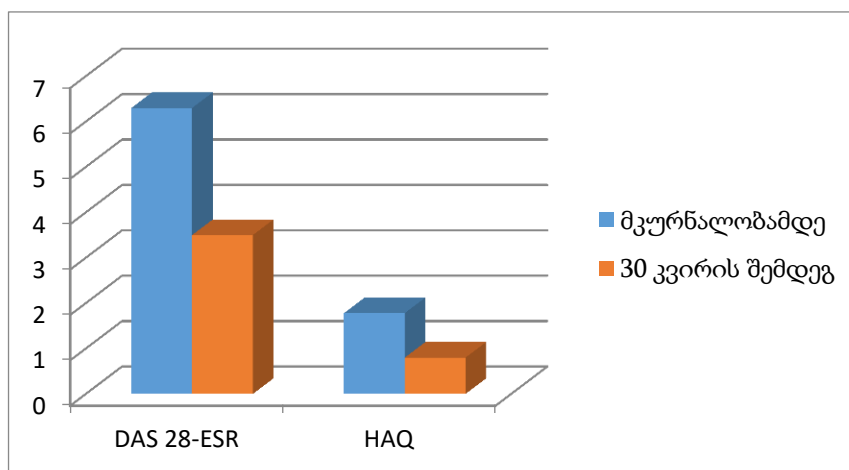
სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS 15.0 პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით. კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტი გამოიყენეს ყველა პარამეტრის განაწილების შესამოწმებლად. მონაცემები, რომლებიც მიჰყვება ნორმალურ განაწილებას ნაჩვენები იყო, როგორც $M \pm m$. არაჩვეულებრივად განაწილებულ ცვლადებს შორის სხვაობის სტატისტიკური მნიშვნელოვნება შემოწმდა Mann-Whitney-ის U კრიტერიუმით (არაპარამეტრული მეთოდი). შესატყვისი ნიმუშები გაანალიზდა Wilcoxon Z-კრიტერიუმით. პროცენტებს შორის განსხვავებების მნიშვნელობა შემოწმდა chi-კვადრატის ტესტით ან ფიშერის ზუსტი ტესტით. უწყვეტ ცვლადებს შორის კავშირი გაანალიზდა სპირმენის რანგის კორელაციის კოეფიციენტით. განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ ითვლებოდა $P < 0.05$.

3.5. კლინიკური კვლევის შედეგები:

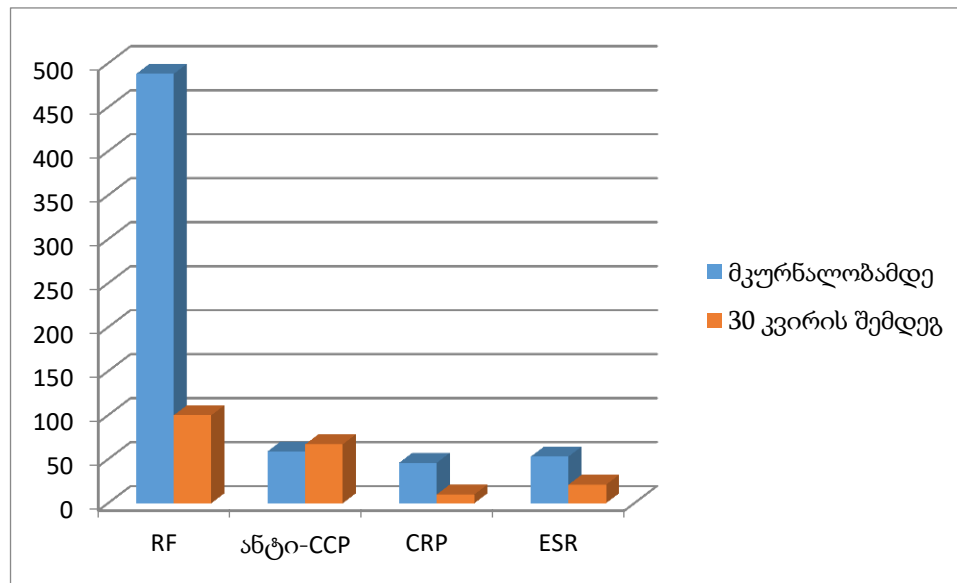
II ჯგუფში სადაც პაციენტები სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდა რიტუქსიმაბს, მკურნალობიდან 30 კვირის შემდეგ ჩატარებული კვლევებითა და კითხვარების შეფასებების დროს გამოიკვეთა შემდეგი ცვლილებები: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები (დიაგრამა 2-5), RF, CRP და ESR კონცენტრაციები მნიშვნელოვნად დაბალი იყო II ჯგუფში I ჯგუფთან შედარებით ([ცხრილი #2](#)).

პარამეტრები	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი II (n = 20)	ჯგუფი II (n = 20)2
	საბაზისო	30 კვ შემდეგ	საბაზისო	30 კვ შემდეგ
DAS 28-ESR	6.2 ± 0.3	5.6 ± 0.3	6.3 ± 0.12	3,5 ± 0,1
HAQ ქულა	1,80 ± 0,1	1,35 ± 0,16	1,78 ± 0,09	0,80 ± 0,07
RF, სე/მლ	392 ± 179	243 ± 109	488 ± 138	100 ± 34
ანტი-CCP, U/mL	64 ± 12	59 ± 12	70 ± 6	67 ± 7
CRP, მგ/ლ	28 ± 7	24 ± 10	46 ± 6	10 ± 3
ESR, მმ/სთ	60 ± 7	47 ± 6	53 ± 3	21 ± 3

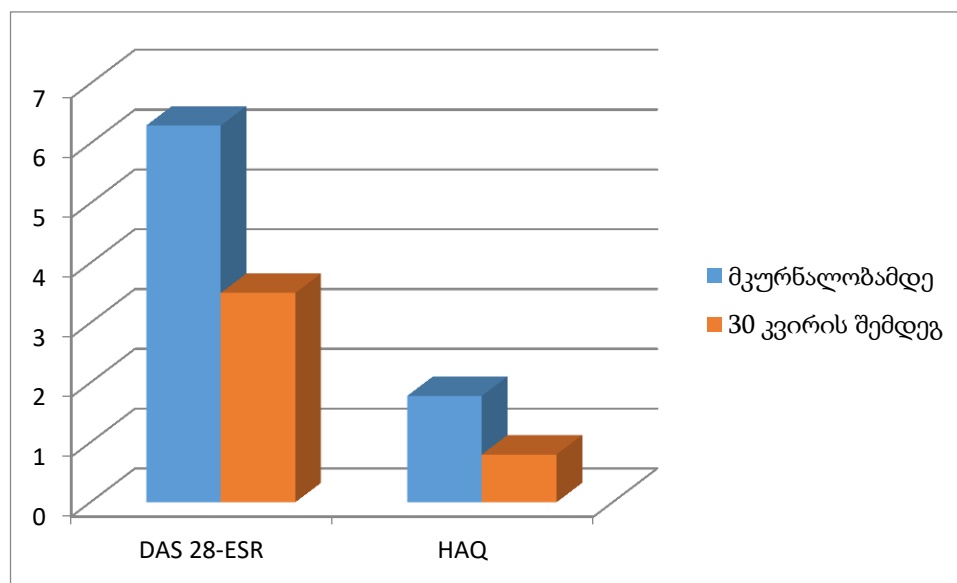
ცხრილი #2: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში სტანდარტულ მკურნალობასა და რიტუქსიმაბის თერაპიაზე



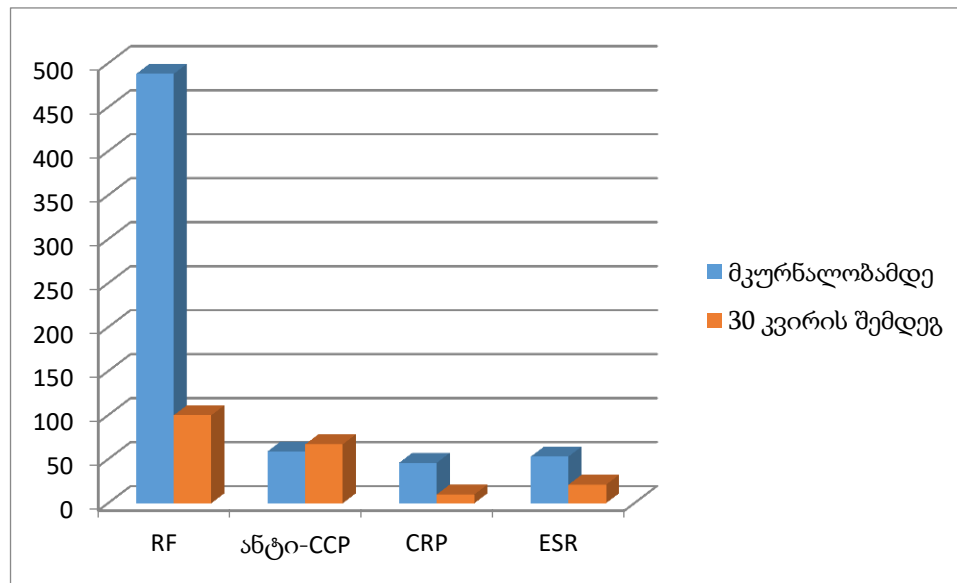
დიაგრამა #2. DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - I ჯგუფში სტანდარტულ მკურნალობის ფონზე



დიაგრამა #3. RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში
- I ჯგუფში სტანდარტულ მკურნალობის ფონზე



დიაგრამა #4. DAS 28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - II ჯგუფში რიტუქსიმაზამით მკურნალობის ფონზე

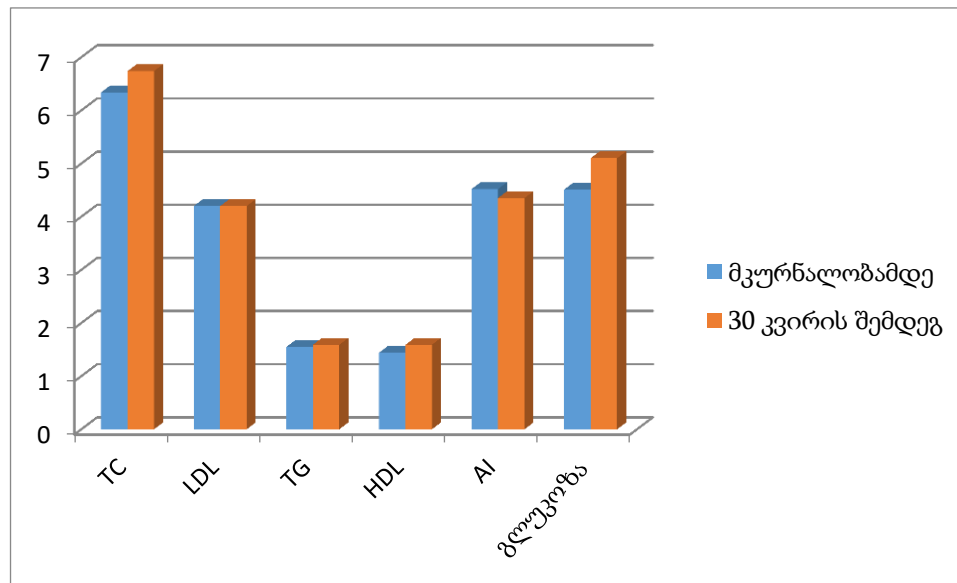


დიაგრამა #5. RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში
- II ჯგუფში რიტუქსიმაბით მკურნალობის ფონზე

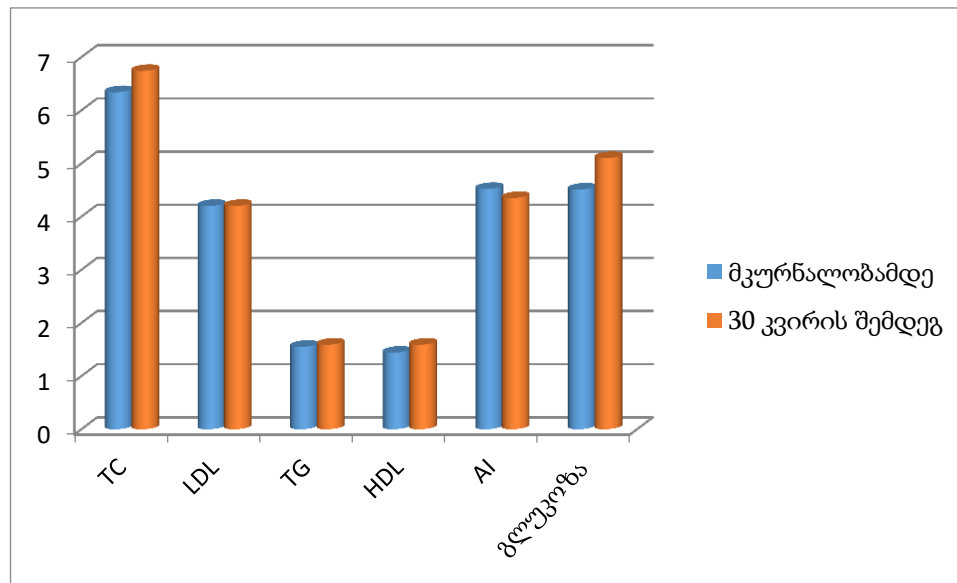
II ჯგუფმა აჩვენა საერთო ქოლესტერინის (9%) და HDL- ქოლესტერინის (23%) შესამჩნევი ზრდა, ხოლო LDL-ქოლესტერინისა და ტრიგლიცერიდების მონაცემების მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე, რამაც გამოიწვია ათეროსკლეროზული ინდექსის 14%-ით შემცირება ([ცხრილი #3, დიაგრამა 6,7](#)). II ჯგუფში არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ვარიაციები სისხლში უზმოზე გლუკოზის, საწ, დაწ და BMI მონაცემების I ჯგუფთან შედარებით (დიაგრამა 8,9).

პარამეტრები	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი II (n = 20)	ჯგუფი II (n = 20)
	საბაზისო	30 კვ შემდეგ	საბაზისო	30 კვ შემდეგ
TC, მმოლ/ლ	6.34 ±0.5	6.74 ±0.5	5.64 ±0.2	6.15 ±0.2
LDL-C, მმოლ/ლ	4.2 ±0.5	4.2 ±0.5	3.61 ±0.2	3.73 ±0.2
TG, მმოლ/ლ	1.55 ±0.2	1.59 ±0.3	1.33 ±0.1	1.36 ±0.1
HDL-C, მმოლ/ლ	1.44 ±0.1	1.59 ±0.1	1.42 ±0.1	1.73 ±0.1
AI	4.52 ±0.4	4.35 ±0.4	4.14 ±0.2	3.78 ±0.2
უზმოზე გლუკოზა, მმოლ/ლ	4.51 ±0.1	5.1 ±0.1	4.87 ±0.1	4.96 ±0.1
საწ, mmHg	112 ±2.8	125 ±2.4	119 ±2.8	119 ±2.4
დაწ, mmHg	71 ±1.3	76 ±1.3	74 ±1.3	74 ±1.3
BMI, კგ/მ ²	23.8 ±1.3	22.6 ±1.3	24.8 ±0.6	24.5 ±0.7

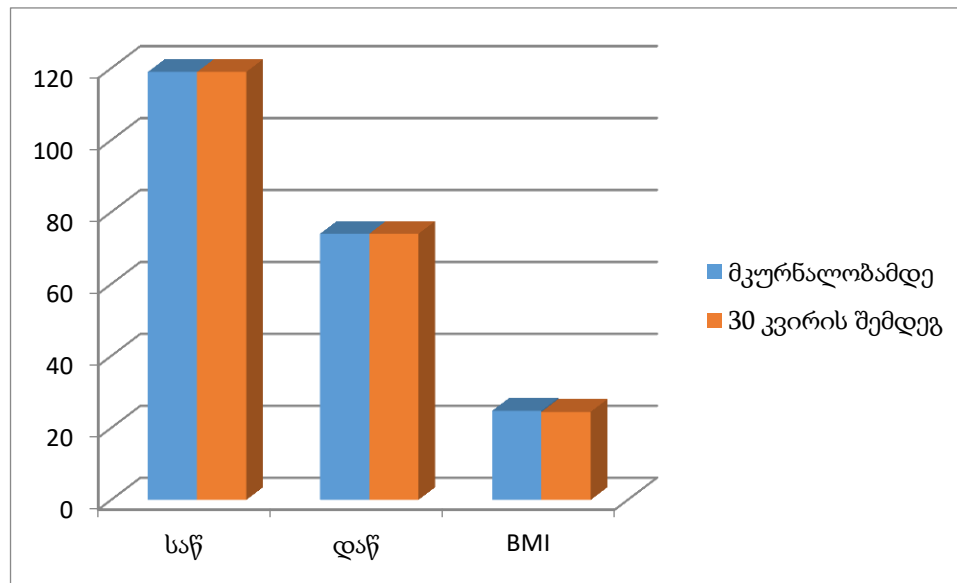
ცხრილი #3. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის, გლუკოზის დონის, სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს



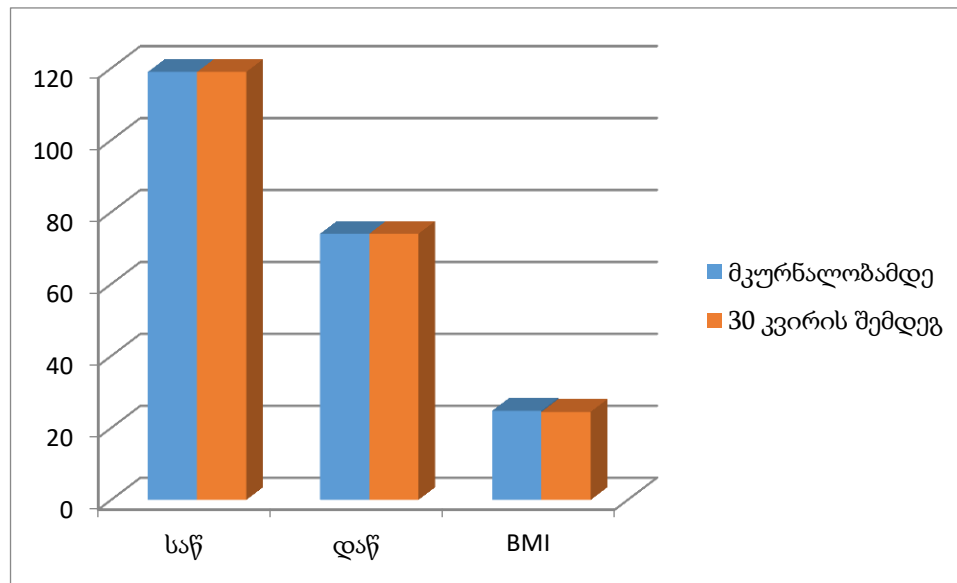
დიაგრამა #6. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის და გლუკოზის დინამიკა I ჯგუფში - სტანდარტული თერაპიის დროს



დიაგრამა #7. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის და გლუკოზის დინამიკა II ჯგუფში - რიტუქსიმაზის თერაპიის დროს



დიაგრამა # 8. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა I ჯგუფში - სტანდარტული თერაპიის დროს

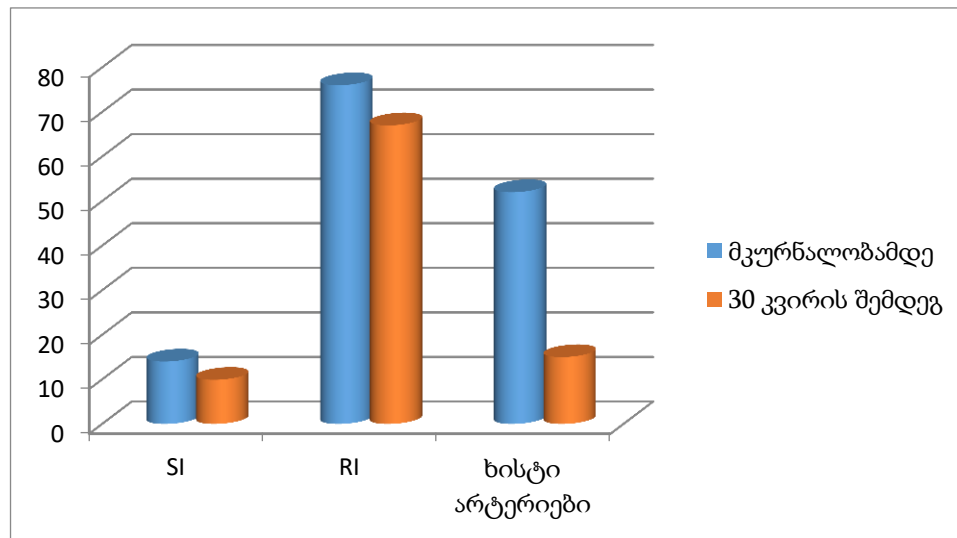


დიაგრამა # 9. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა II ჯგუფში - რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს

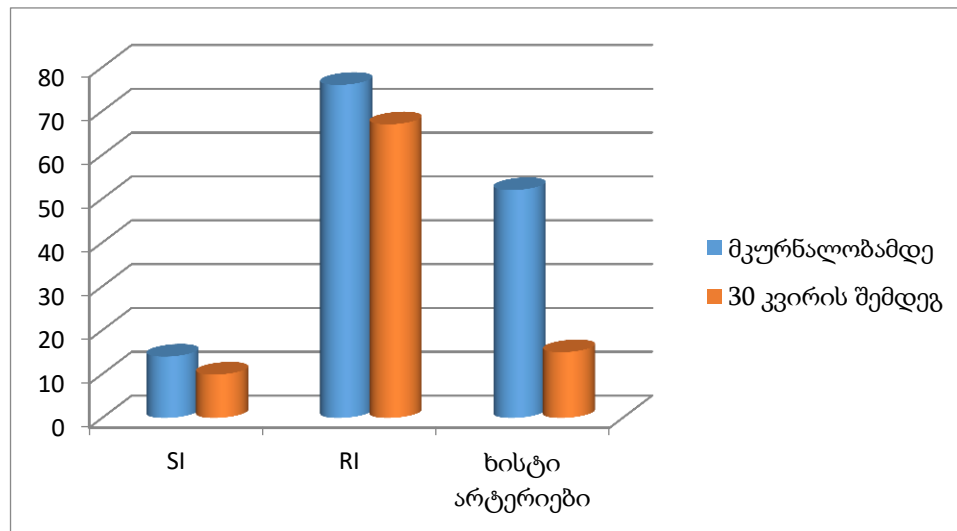
სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის და სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში II ჯგუფში რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს აჩვენა დადებითი შედეგები. რიტუქსიმაბის თერაპიამ გამოიწვია არტერიების კედლების გაძლიერებული ელასტიური თვისებები II ჯგუფში: ძირითადი არტერიების სიხისტის ინდექსი (SI) შემცირდა 57%-ით, ხოლო არტერიოლების არეკვლის ინდექსი (RI) დაეცა 24%-ით. გარდა ამისა, "მალიან ხისტი" არტერიების გაჩენა შემცირდა 3,5-ჯერ, ხოლო I ჯგუფში არ დაფიქსირებულა არტერიული სიხისტის პარამეტრების შესამჩნევი ცვლილებები (ცხრილი #4, დიაგრამა 10,11). დასასრულს, შესამჩნევი ცვლილებები ინტიმა-მედიის სისქეში (IMT) შეინიშნებოდა II ჯგუფში 30 კვირის განმავლობაში: საშუალო IMT დაეცა 11%-ით, ხოლო პიკური IMT შემცირდა 9%-ით (ცხრილი #4, დიაგრამა 12,13).

პარამეტრები	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი II (n = 20)	ჯგუფი II (n = 20)
	საბაზისო	30 კვ შემდეგ	საბაზისო	30 კვ შემდეგ
SI, მ/წმ	12 ± 3	12 ± 3	14,7 ± 0,9	9.9 ± 0.9
RI, %	68 ± 2	75 ± 2	76,5 ± 3	67 ± 3
ხისტი არტერიები, %	28	36	52	15
IMT min, მმ	0,77 ± 0,02	0,73 ± 0,03	0,77 ± 0,03	0,69 ± 0,02
IMTmax, მმ	0,93 ± 0,04	0,92 ± 0,04	0,97 ± 0,03	0,87 ± 0,02

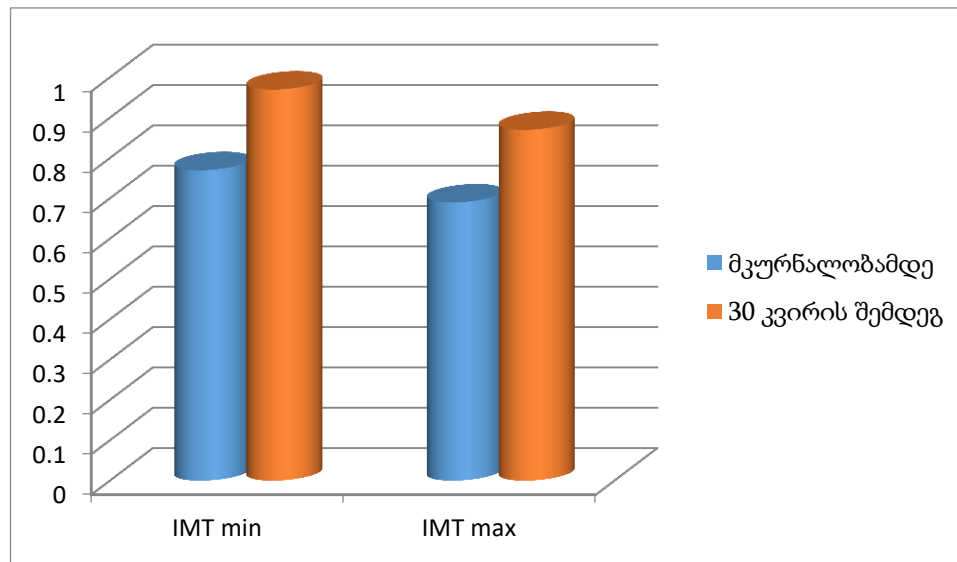
ცხრილი #4. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიული სიხისტისა და კაროტიდების ინტიმა-მედიის სისქის დინამიკა რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს



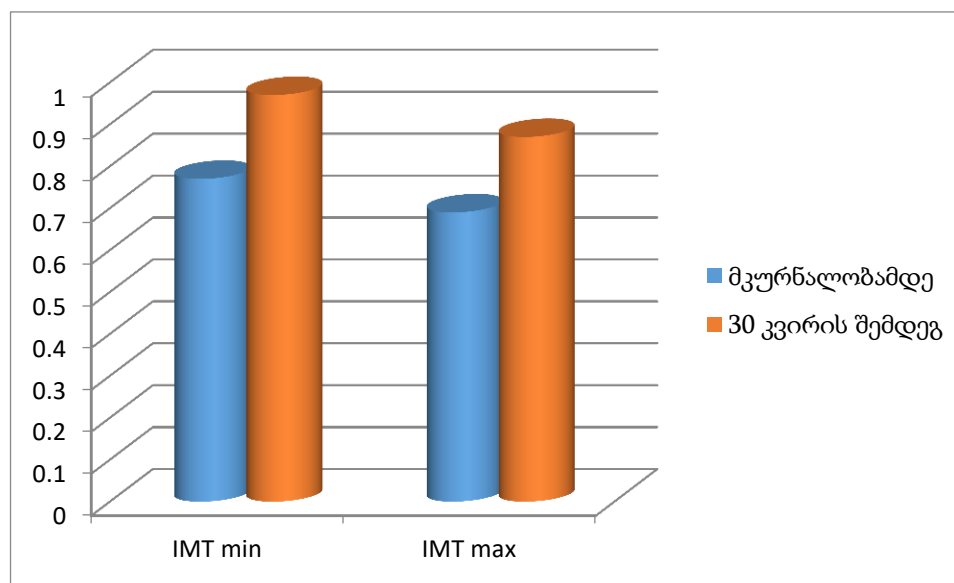
დიაგრამა #10. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიების ელასტიურობის მაჩვენებლები I ჯგუფში - სტანდარტული თერაპიის დროს



დიაგრამა #11. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიების ელასტიურობის მაჩვენებლები II ჯგუფში - რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს



დიაგრამა #12. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ინტიმა-მედიას სისქის მონაცემები
I ჯგუფში - სტანდარტული თერაპიის დროს

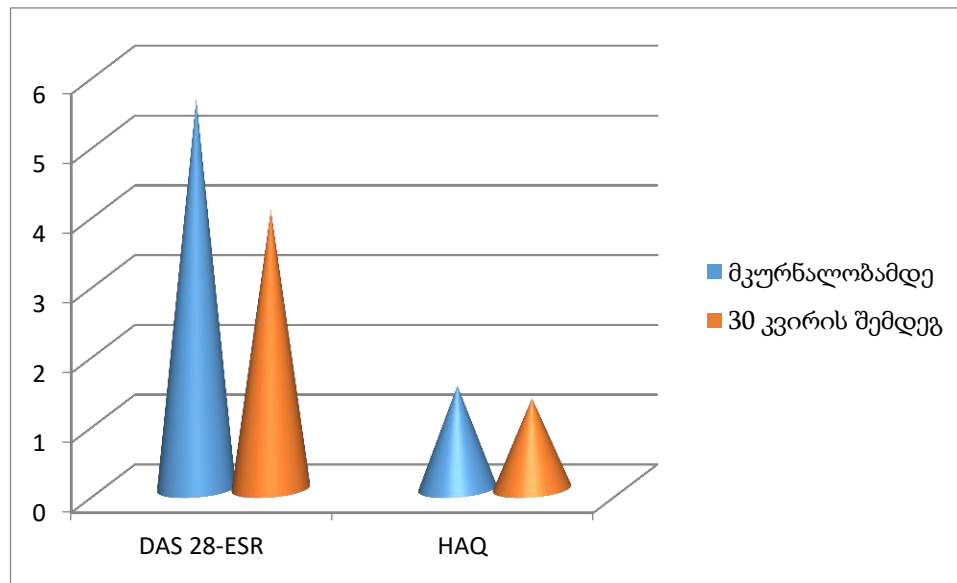


დიაგრამა #13. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ინტიმა-მედიას სისქის მონაცემები II ჯგუფში - რიტუქსიმაბის თერაპიის დროს

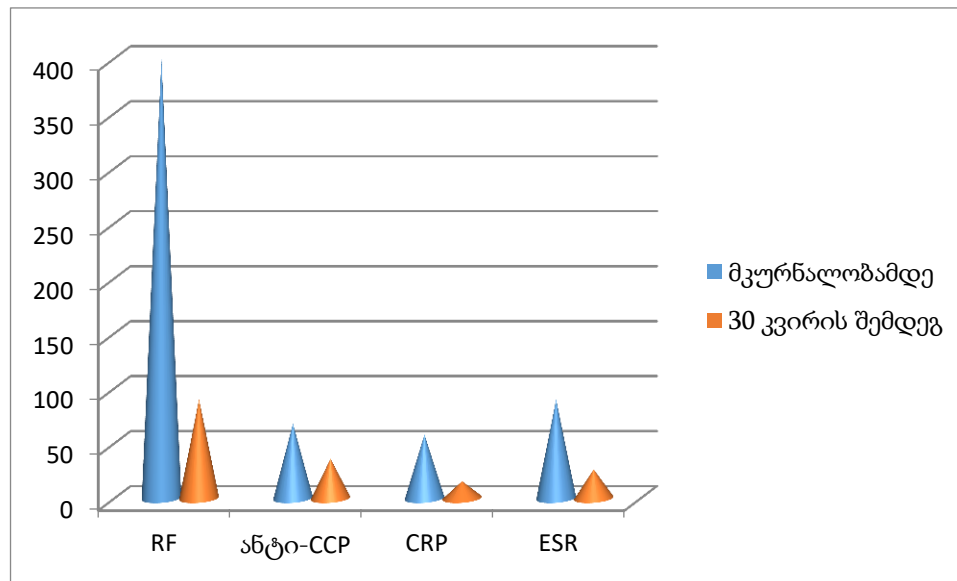
III ა ქვეჯგუფში სადაც პაციენტები სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდა ინფლაქსიმას, მკურნალობიდან 30 კვირის შემდეგ ჩატარებული კვლევებითა და კითხვარების შეფასებების დროს გამოიკვეთა შემდეგი ცვლილებები: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობების, RF, CRP და ESR კონცენტრაციების მნიშვნელოვანი შემცირება III ჯგუფის ა ქვეჯგუფში ვიდრე პაციენტებში რომლებიც მხოლოდ სტანდარტულ თერაპიაზე იმყოფებოდნენ (I ჯგუფი) ([ცხრილი #5, დიაგრამა 14.15](#)).

პარამეტრები	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი IIIა (n = 20)	ჯგუფი III ა (n = 20)2
	საბაზისო	30 კვ შემდეგ	საბაზისო	30 კვ შემდეგ
DAS 28-ESR	6.2 ± 0.3	5.6 ± 0.3	6.0 ± 0.11	3,1 ± 0,1
HAQ ქულა	1,80 ± 0,1	1,35 ± 0,16	1,72 ± 0,06	0,60 ± 0,07
RF, სე/მლ	392 ± 179	243 ± 109	450 ± 138	87 ± 36
ანტი-CCP, U/mL	64 ± 12	59 ± 12	60 ± 4,1	52 ± 7
CRP, მგ/ლ	28 ± 7	24 ± 10	50 ± 6	29,8 ± 1,6
ESR, მმ/სთ	60 ± 7	47 ± 6	72 ± 4	30,7 ± 2

ცხრილი #5: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში ინფლაქსიმით თერაპიაზე



დიაგრამა #14. DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - III ა ჯგუფში ინფლექსიმავით მკურნალობის ფონზე

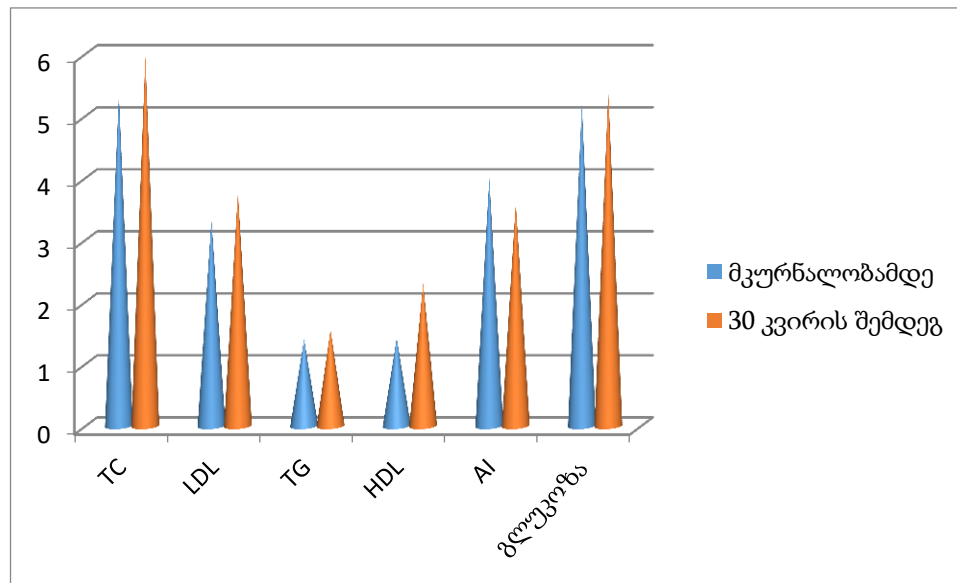


დიაგრამა #15. RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - III ა ჯგუფში ინფლექსიმაზით მკურნალობის ფონზე

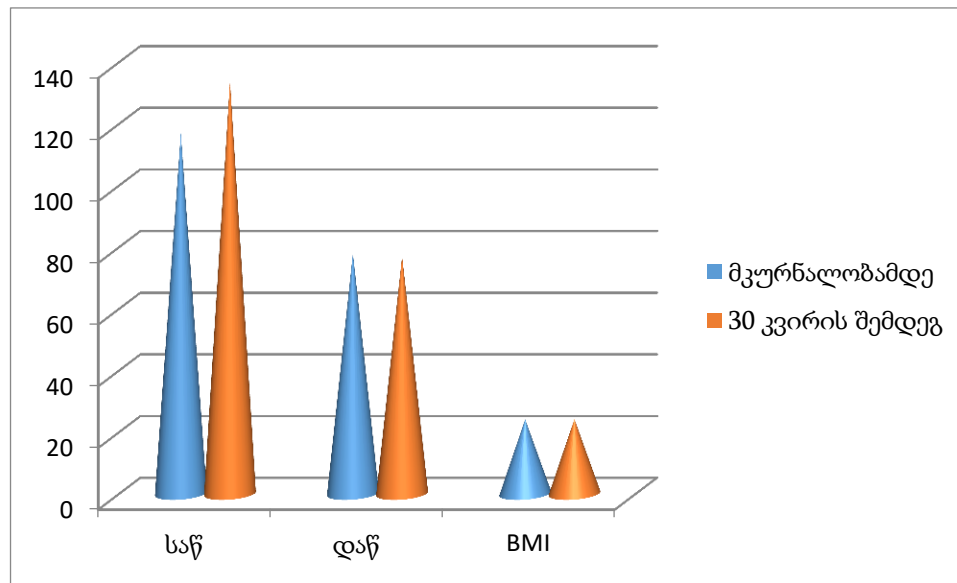
RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - III ა ჯგუფი ინფლექსიმაზით მკურნალობის ქვეშ III ა ქვეჯგუფში, ინფლექსიმაზით თერაპიის 30 კვირის შემდეგ, საშუალო საერთო ქოლესტერინის დონე გაიზარდა 25%-ით ($p < 0.001$), LDL-ქოლესტერინი 24-0.00 ქოლესტერინი 24%-0.01%-ით ($p < 0.001$); CRP დონის შემცირებამ 30 კვირაზე აჩვენა შეზღუდული კორელაცია HDL-ქოლესტერინის მატებასთან ($r = -0.47$, $p = 0.005$) (ცხრილი #6, დიაგრამა 16,17). III A ჯგუფში, უზმოზე სისხლში გლუკოზის, უზმოზე სისხლში შაქრის და BMI მონაცემები აჩვენებდა უმნიშვნელო მატებას I ჯგუფთან შედარებით.

პარამეტრები	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი IIIa (n = 20)	ჯგუფი IIIa (n = 20)
	საბაზისო	30 კვ შემდეგ	საბაზისო	30 კვ შემდეგ
TC, მმოლ/ლ	6.34 ±0.5	6.74 ±0.5	5.64 ±0.2	7,3 ±0.2
LDL-C, მმოლ/ლ	4.2 ±0.5	4.2 ±0.5	3.61 ±0.2	4,6 ±0.2
TG, მმოლ/ლ	1.55 ±0.2	1.59 ±0.3	1.33 ±0.1	3,0 ±0.1
HDL-C, მმოლ/ლ	1.44 ±0.1	1.59 ±0.1	1.42 ±0.1	2,3 ±0.1
AI	4.52 ±0.4	4.35 ±0.4	4.14 ±0.2	3.4 ±0.2
უზმოზე გლუკოზა, მმოლ/ლ	4.51 ±0.1	5.1 ±0.1	4.87 ±0.1	5,2 ±0.1
საწ, mmHg	112 ±2.8	125 ±2.4	119 ±2.8	125 ±2.4
დაწ, mmHg	71 ±1.3	76 ±1.3	74 ±1.3	85 ±1.3
BMI, კგ/მ ²	23.8 ±1.3	22.6 ±1.3	24.8 ±0.6	25,2 ±0.7

ცხრილი #6. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის, გლუკოზის დონის, სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა ინფიქსიამბით თერაპიის დროს



დიაგრამა #16. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის და გლუკოზის დინამიკა III ა ჯგუფში - ინფლექსიმაბით მკურნალობის ფონზე

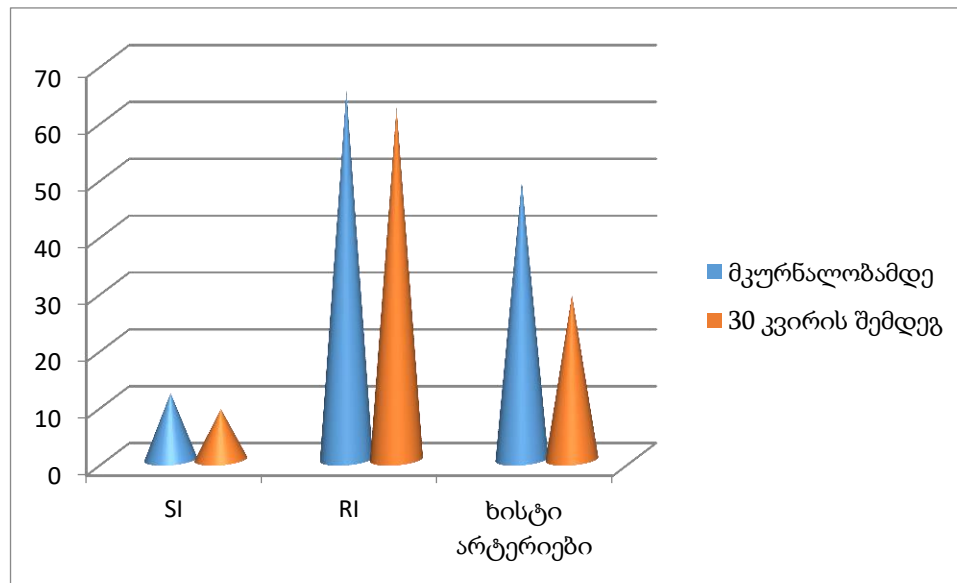


დიაგრამა # 17. რევმატიდულ ართრიტიან პაციენტებში სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა III ა ჯგუფში - ინფლექსიმაბით მკურნალობის ფონზე

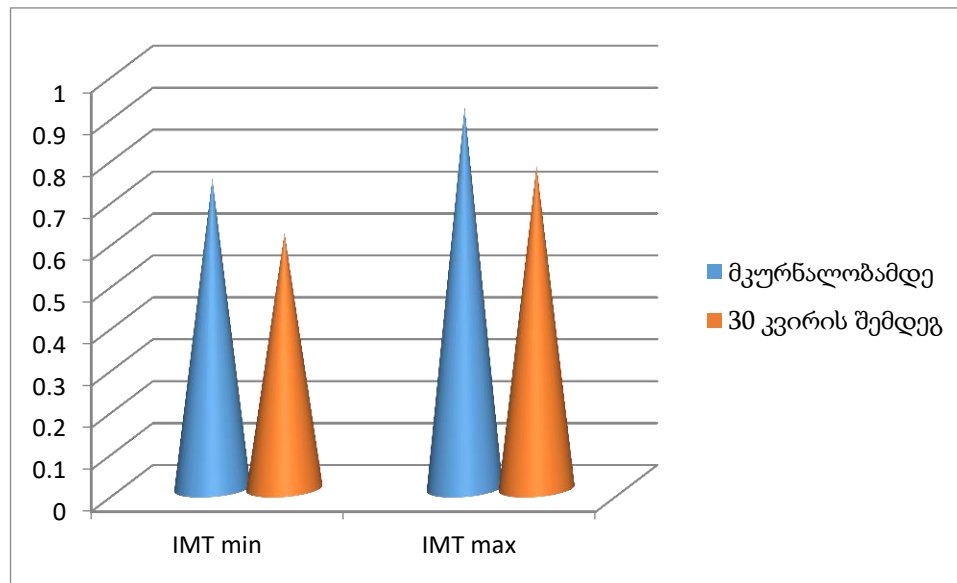
პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ ინფლექსიმაბს 30 კვირის შემდეგ, აღნიშნებოდათ ათეროსკლეროზის შესამჩნევი გაუარესება, რაც გამოიხატება ინტიმური მედიის სისქის გაზრდით და ათეროსკლეროზული ფოლაქების შემდგომი განვითარებით, განსხვავებით იმ პაციენტებისგან, რომლებიც გადიოდნენ სტანდარტულ თერაპიას, სადაც დაფიქსირდა იგივე მაჩვენებლების მცირე მატება I ჯგუფში. პაციენტებმა, რომლებიც მკურნალობდნენ ინფლექსიმაბით 30 კვირის შემდეგ, აჩვენეს ათეროსკლეროზის მნიშვნელოვანი გაუარესება ინტიმა-მედიის სისქის ზრდით და შემდგომი ათეროსკლეროზული ფოლაქების არსებობით იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც მკურნალობდნენ სტანდარტული თერაპიით, ამ I ჯგუფში დაფიქსირდა იგივე პარამეტრების უმნიშვნელო მატება. კვლევის განმავლობაში არტერიული წნევის ციფრების სტატისტიკურად სარწმუნო გადახრა არ დაფიქსირებულა, რაც მნიშვნელოვანია, რადგან ის გავლენას ახდენს პულსის ტალღის სიცქარეზე ([ცხრილი #7](#), [დიაგრამა18,19](#)).

პარამეტრები	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი IIIა (n = 20)	ჯგუფი IIIა (n = 20)
	საბაზისო	30 კვ შემდეგ	საბაზისო	30 კვ შემდეგ
SI, მ/წმ	12 ± 3	12 ± 3	12,3 ± 0,7	7.2 ± 0.5
RI, %	68 ± 2	75 ± 2	70,2 ± 3	64 ± 3,1
ხისტი არტერიები, %	28	36	47	18
IMT min, მმ	0,77 ± 0,02	0,73 ± 0,03	0,66 ± 0,03	0,62 ± 0,02
IMTmax, მმ	0,93 ± 0,04	0,92 ± 0,04	0,95 ± 0,03	0,78 ± 1,13

ცხრილი #7. რევმატოიდულ ათრორტიან პაციენტებში არტერიული სიხისტისა და კაროტიდების ინტიმა-მედიის სისქის დინამიკა ინფლაქსიმაზით თერაპიის დროს



დიაგრამა #18. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიების ელასტიურობის მაჩვენებლები III ა ჯგუფში - ინფლექსიმაბით მკურნალობის ფონზე

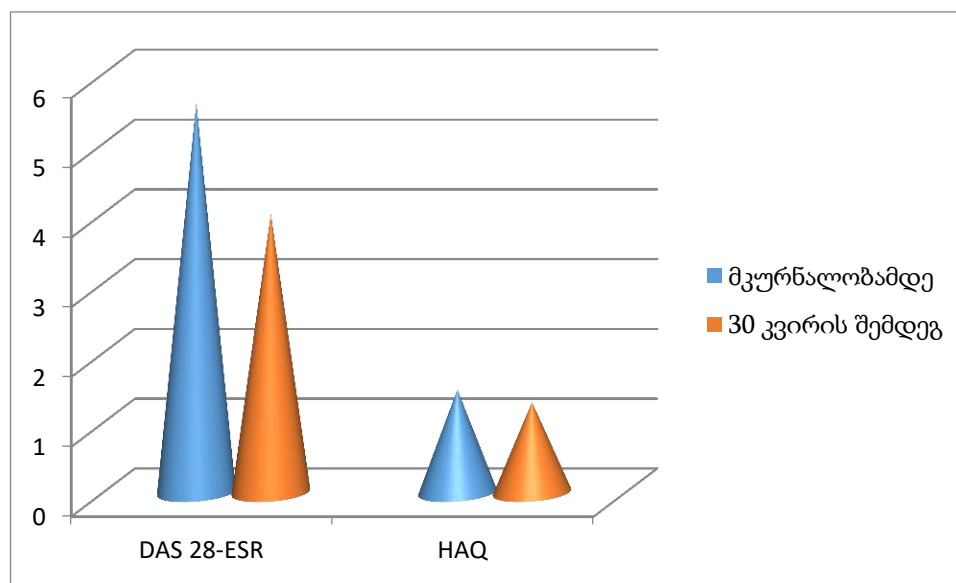


დიაგრამა #19. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ინტიმა-მედიას სისქის მონაცემები III ა ჯგუფში - ინფლექსიმით მკურნალობის ფონზე

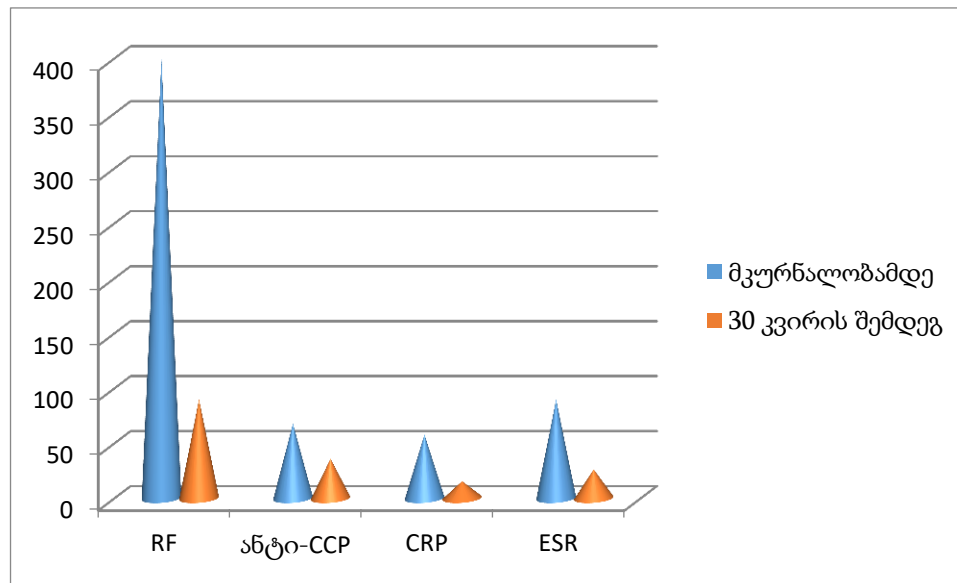
III ბ ქვეჯგუფში სადაც პაციენტები სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდა ადალიმუმებს, მკურნალობიდან 30 კვირის შემდეგ მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR კონცენტრაციები, როგორც საწყის მონაცემებთან შედარებით, ასევე I ჯგუფის პაციენტებთან შედარებით ([ცხრილი #8](#), [დიაგრამა 20,21](#)).

პარამეტრები	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი IIIბ (n = 20)	ჯგუფი III ბ (n = 20)
	საბაზისო	30 კვ შემდეგ	საბაზისო	30 კვ შემდეგ
DAS 28-ESR	6.2 ± 0.3	5.6 ± 0.3	5,6 ± 0.11	4,0 ± 0,1
HAQ ქულა	1,80 ± 0,1	1,35 ± 0,16	1,48 ± 0,06	1,3 ± 0,07
RF, სე/მლ	392 ± 179	243 ± 109	400 ± 138	90 ± 36
ანტი-CCP, U/mL	64 ± 12	59 ± 12	68± 4,1	36 ± 7
CRP, მგ/ლ	28 ± 7	24 ± 10	58 ± 6	15,6± 1,6
ESR, მმ/სთ	60 ± 7	47 ± 6	90 ± 4	26,3 ± 2

ცხრილი #8: DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები, RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში ადალიმუმით თერაპიაზე



დიაგრამა #20. DAS28-ESR და HAQ ქულის მნიშვნელობები რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - III ზ ჯგუფში ადალიმუმებით მკურნალობის ფონზე



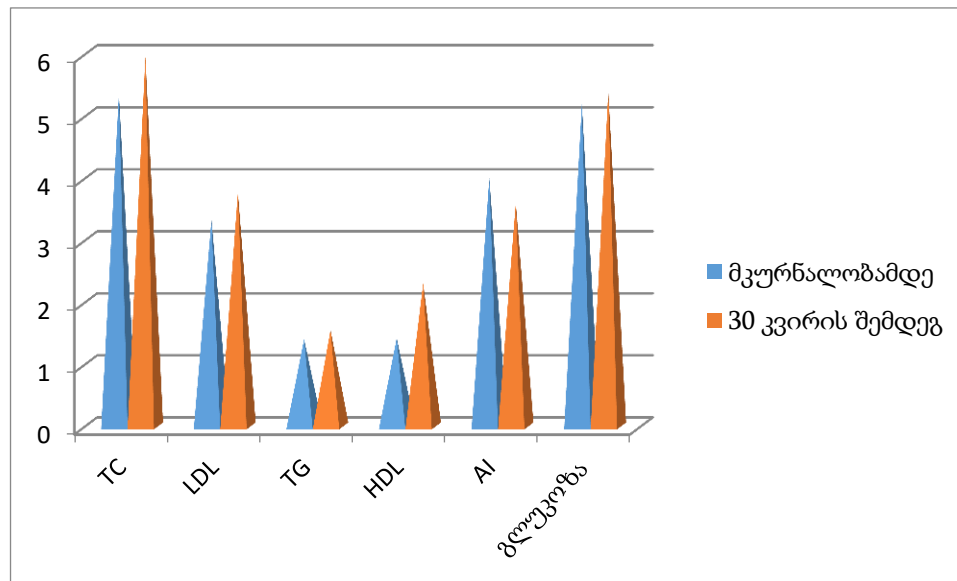
დიაგრამა #21. RF, CRP და ESR-ის დინამიკა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში - III ბ ჯგუფში ადალიმუმებით მკურნალობის ფონზე

III ბ ქვეჯგუფში ადალიმუმებით თერაპიის 30 კვირის შემდეგ: მთლიანი ქოლესტერინი, LDL ქოლესტერინი, HDL ქოლესტერინი ყველა მონაცემი გაიზარდა, მაგრამ არ ყოფილა მნიშვნელოვანი ცვლილებები LDL-ის და HDL-ს მონაცემების თანაფარდობას შორის. არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილება ტრიგლიცერიდების დონეზე ($P=0.55$). დაავადების აქტივობა შესამჩნევად შემცირდა საწყისი შეფასებიდან 30 კვირის შემდეგ. არ იყო შესამჩნევი განსხვავება სისხლში უზმოზე გლუკოზის, უზმოზე სისხლში შაქრის, სისხლში შაქრის უზმოზე და BMI მეტრიკაში I ჯგუფთან შედარებით (ცხრილი #9, სურათი 22,23).

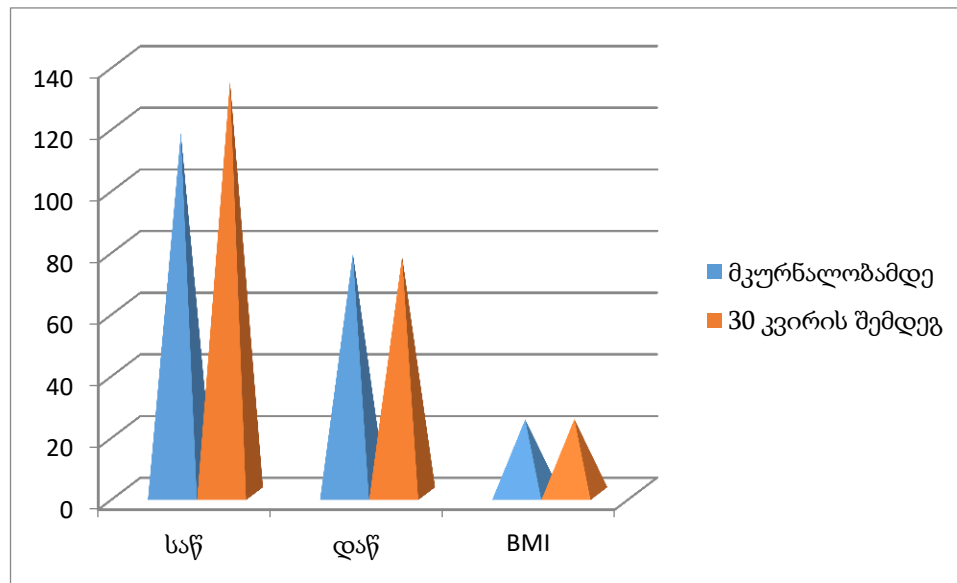
პარამეტრები	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი IIIბ (n = 20)	ჯგუფი IIIბ (n = 20)
	საბაზისო	30 კვ შემდეგ	საბაზისო	30 კვ შემდეგ
TC, მმოლ/ლ	6.34 ±0.5	6.74 ±0.5	5.36 ±0.2	5,96 ±0.2
LDL-C, მმოლ/ლ	4.2 ±0.5	4.2 ±0.5	3.33 ±0.2	3,77 ±0.2
TG, მმოლ/ლ	1.55 ±0.2	1.59 ±0.3	1.43 ±0.1	1,55 ±0.1
HDL-C, მმოლ/ლ	1.44 ±0.1	1.59 ±0.1	1.42 ±0.1	2,3 ±0.1
AI	4.52 ±0.4	4.35 ±0.4	4 ±0.2	3.6 ±0.2
უზმოზე გლუკოზა, მმოლ/ლ	4.51 ±0.1	5.1 ±0.1	5,2 ±0.1	5,4 ±0.1
საწ, mmHg	112 ±2.8	125 ±2.4	117 ±2.8	134 ±2.4
დაწ, mmHg	71 ±1.3	76 ±1.3	78 ±1.3	77 ±1.3
BMI, კგ/მ ²	23.8 ±1.3	22.6 ±1.3	24.1 ±0.6	24,2 ±0.7

ცხრილი #9. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის, გლუკოზის დონის, სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა ადალიმუმებით თერაპიის დროს

საძილე არტერიები ინტიმა-მედიის კვლევის დროს არ იქნა ნაპოვნი სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები, საწყის შედეგებსა და სტანდარტულ თერაპიასთან პლიუს ადალიმუმებით მკურნალობიდა 30 კვირის შემდეგ. (ცხრილი #10, დიაგრამა 24,25). ამიტომ, სუბკლინიკური ათეროსკლეროზის მნიშვნელოვანი მორფოლოგიური პროგრესირება არ დაფიქსირებულა ადალიმუმებით ნამკურნალებ რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში.



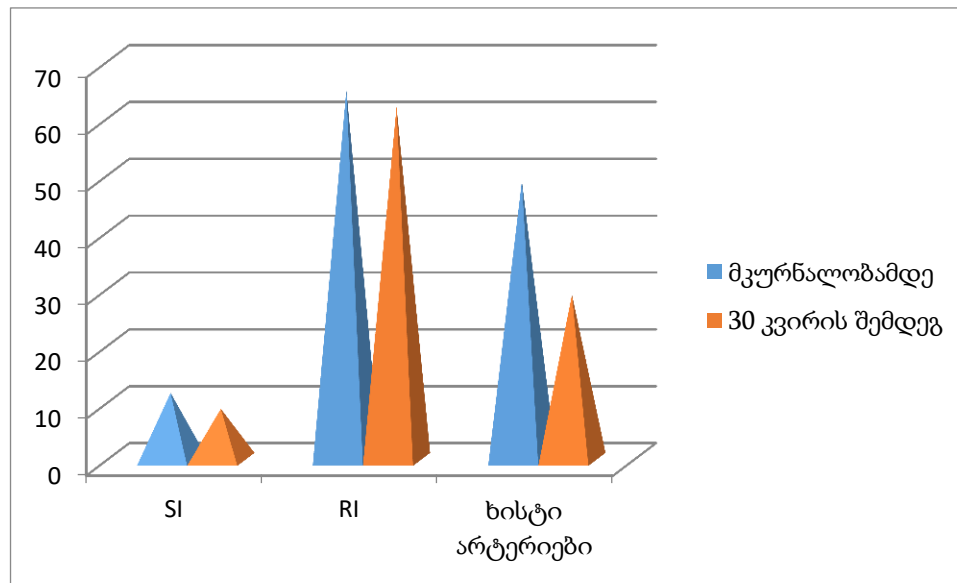
დიაგრამა #22. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ლიპიდური პროფილის და გლუკოზის დინამიკა III ზ ჯგუფში ადალიმუმებით მკურნალობის ფონზე



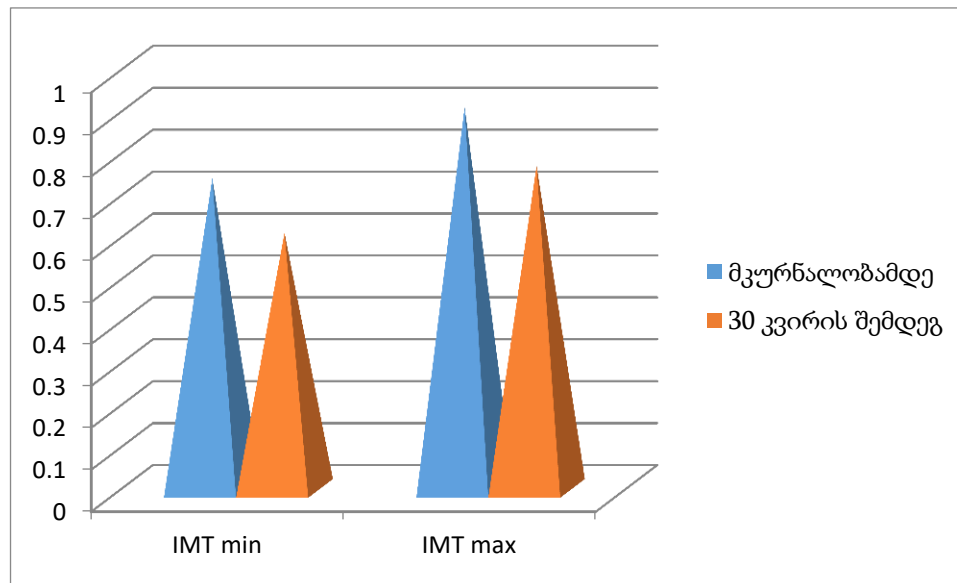
დიაგრამა # 23. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში სისტოლური არტერიული წნევის, დიასტოლური არტერიული წნევის, სხეულის მასის ინდექსის დინამიკა III ბ ჯგუფში ადალიმუმებით მკურნალობის ფონზე

პარამეტრები	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი I (n = 10)	ჯგუფი IIIბ (n = 20)	ჯგუფი IIIბ (n = 20)
	საბაზისო	30 კვ შემდეგ	საბაზისო	30 კვ შემდეგ
SI, მ/წმ	12 ± 3	12 ± 3	11,7 ± 0,7	8,9 ± 0.5
RI, %	68 ± 2	75 ± 2	65 ± 0,25	62 ± 3,2
ხისტი არტერიები, %	28	36	49	29
IMT min, მმ	0,77 ± 0,02	0,73 ± 0,03	0,74 ± 0,80	0,61 ± 0,02
IMTmax, მმ	0,93 ± 0,04	0,92 ± 0,04	0,91 ± 0,03	0,77 ± 1,13

ცხრილი #10. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიული სიხისტისა და კაროტიდების ინტიმა-მედიის სისქის დინამიკა ადალიმუმებით თერაპიის დროს



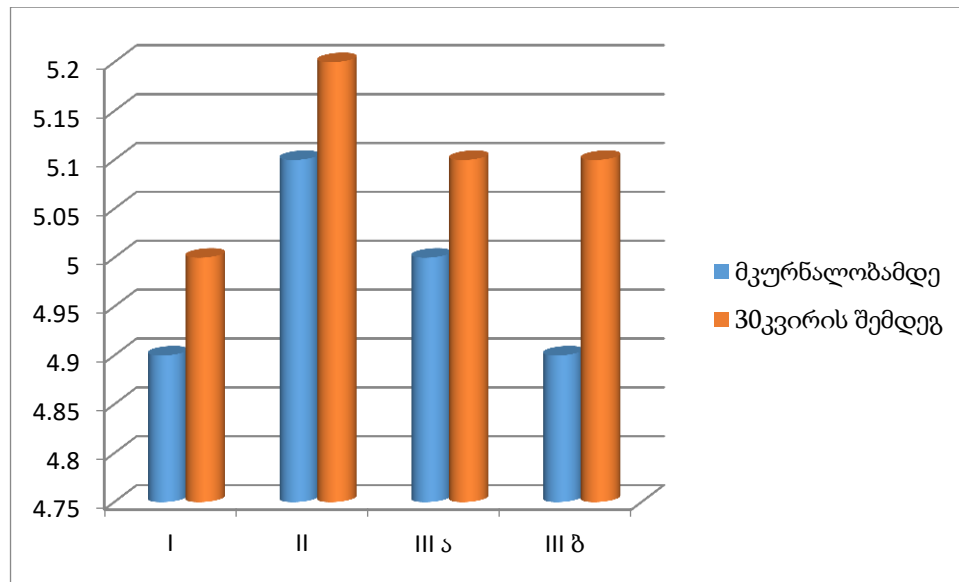
დიაგრამა #24. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში არტერიების ელასტიურობის მაჩვენებლები III ბ ჯგუფში ადალიმუმებით მკურნალობის ფონზე



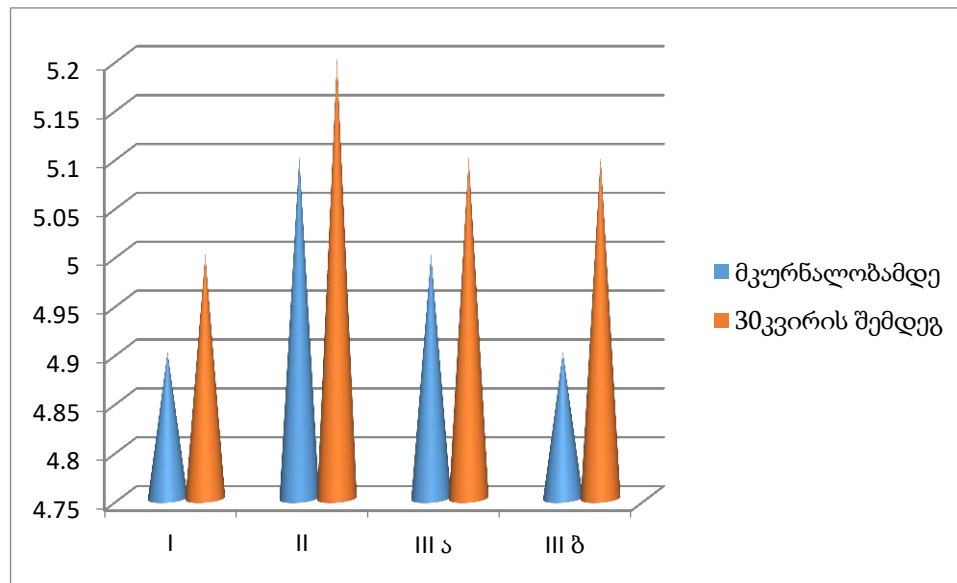
დიაგრამა #25. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში ინტიმა-მედიას სისქის მონაცემები III ზ ჯგუფში ადალიმუმებით მკურნალობის ფონზე

ინტიმა-მედიის სისქის გაზომვები რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებისთვის III B ჯგუფში, ისევე როგორც II და III ჯგუფების A და B ქვეჯგუფებში, აჩვენა განდევნის ფრაქციის უმნიშვნელო შემცირება და მარცხენა პარკუჭის ზომის ზრდა საწყისთან შედარებით, თუმცა ეს ცვლილებები არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი და არ იყო ცვლილება გულის უკმარისობის მძიმე ფუნქციურ კლასში. შესწავლა (დიაგრამა #26,27). ყველა პაციენტს აჩვენა სისხლში კალციუმის და D ვიტამინის მკვეთრად შემცირებული დონე, მონაცემები პირდაპირ კავშირშია დაავადების სიმძიმეზე (დიაგრამა 28,29).

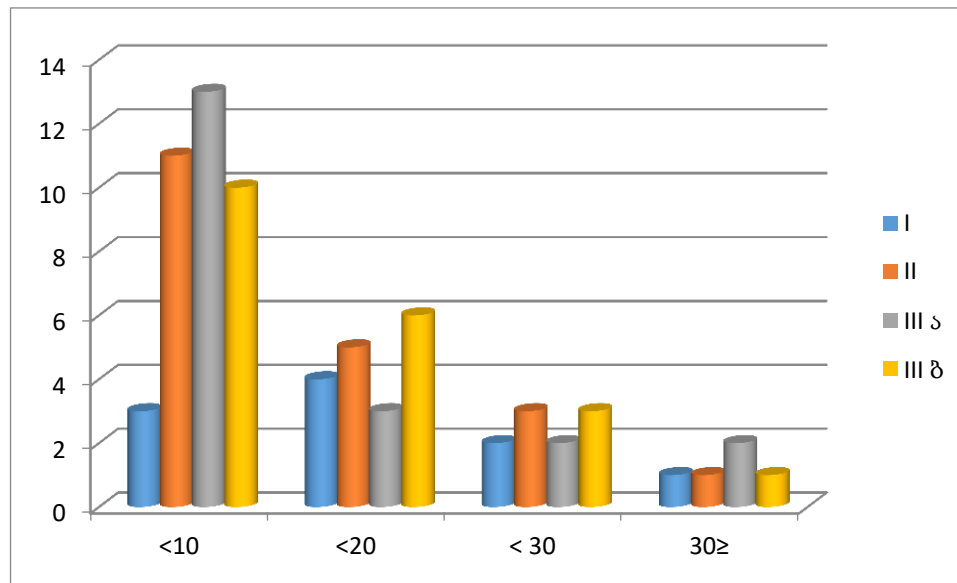
ელექტროკარდიოგრაფიულმა შეფასებებმა გამოავლინა ექსტრასისტოლური არითმია მხოლოდ 3 პაციენტში III ჯგუფიდან და 2 პაციენტში II ჯგუფიდან, რაც საჭიროებს კარდიოლოგის კონსულტაციას და ანტიარითმული პრეპარატების დანერგვას; თუმცა, ეს არ იყო რომელიმე პაციენტის გამორიცხვის კრიტერიუმი.



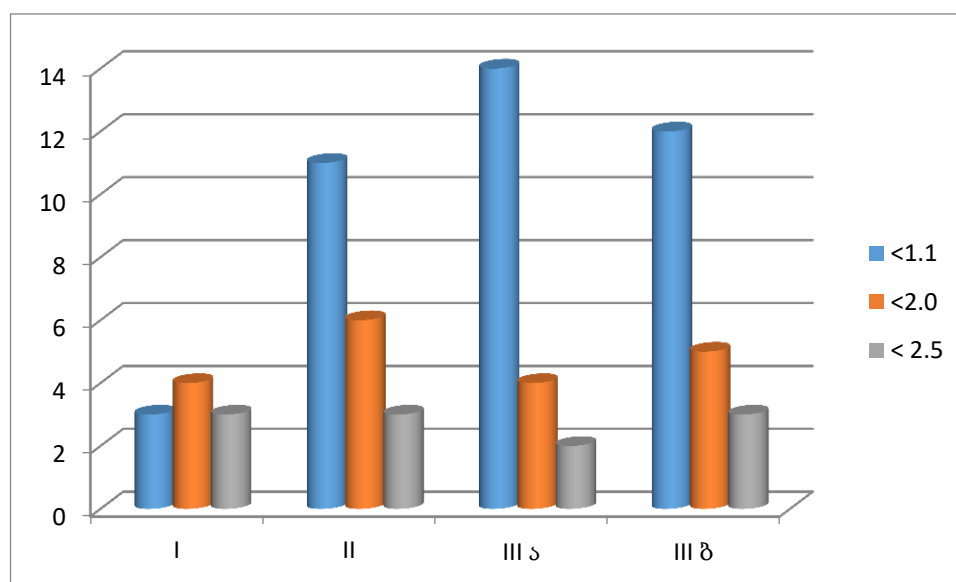
დიაგრამა #26. განდევნის ფრაქციის მონაცემები ჯგუფების მიხედვით



დიაგრამა #27. მარცხენა პარკუჭის ზომების მონაცემები ჯგუფების მიხედვით



დიაგრამა #28. დ ვიტამინის მონაცემები ჯგუფების მიხედვით.



დიაგრამა #29. კალციუმის მონაცემები ჯგუფების მიხედვით.

VI. კლინიკური კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

კლინიკური კვლევების შედეგები და მათი შეფასებები მიუთითებს, რომ რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირებში სისტემური ანთების მართვა განიხილება, როგორც ეფექტური მიდგომა გულ-სისხლძარღვთა რისკის ფაქტორების შეცვლისა და პრევენციისთვის. ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ გლუკოკორტიკოიდების ზომიერი დოზები (7,5 მგ/დღეზე მეტი) ზრდის HDL და გულ-სისხლძარღვთა პრობლემებს ათეროგენული ინდექსის გაზრდის გარეშე. თუმცა, ამ ძლიერი ანთების საწინააღმდეგო აგენტების გრძელვადიანი გამოყენება დაკავშირებულია უამრავ გვერდით მოვლენებთან, რაც ზღუდავს მათ სარგებელს. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტების მკურნალობისთვის გამოყენებული ანტი-TNF- α აგენტები, უფრო უსაფრთხოა სისხლძარღვთა მოვლენების რისკის გასაკონტროლებლად, დღემდე არსებულ სტანდარტულ მედიკამენტებთან შედარებით, ხოლო ანტი-TNF- α აგენტების აუტანლობის შემთხვევაში, სხვა ბიოლოგიურ აგენტებზე გადასვლა მიზანშეწონილია და ანტი-CD20 თერაპია (რიტუქსიმაბი) ეს არის პერსპექტივა, როგორც უსაფრთხო და ეფექტური ალტერნატიული მედიკამენტი.

ჩვენი კლინიკური კვლევები აჩვენებს, რომ რიტუქსიმაბის მკურნალობა ანელებს ათეროსკლეროზის განვითარებას რევმატოიდული ართრიტის მქონე პირებში. რიტუქსიმაბით მკურნალობა იწვევს B ლიმფოციტების შემცირებას, რასაც ხელს უწყობს კომპლემენტის სისტემა, ანტისხეულზე დამოკიდებული ციტოტოქსიურობა და აპოპტოზი. თუმცა, არსებობს B-ლიმფოციტების ორი განსხვავებული ქვეტიპი, რომლებსაც აქვთ საპირისპირო ეფექტი ათეროსკლეროზზე: B1-უჯრედები ათეროპროტექტორულია და B2-უჯრედები წარმოადგენს B-უჯრედების პროათეროგენულ ოჯახს. რიტუქსიმაბის თერაპია ამცირებს პროათეროგენულ B2-უჯრედებს და ინარჩუნებს ათეროპროტექტორულ

B1-უჯრედებს, რაც იწვევს T-უჯრედების და მაკროფაგების ინაქტივაციას, ასევე ამცირებს პროანთებითი ციტოკინების და ანტისხეულების გამომუშავებას დაჟანგული LDL-ს მიმართ. B-უჯრედების სელექციური ინჰიბირება ასევე ირიბად მოქმედებს ენდოთელიუმის ფუნქციაზე და ახდენს სისხლძარღვთა მოვლენების პროფილაქტიკას.

ჩატარებულმა კვლევამ აჩვენა, რომ რიტუქსიმაბის თერაპია ზრდის HDL-ქოლესტერინს 22%-ით და აუმჯობესებს ლიპიდურ პროფილს რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში, რითაც ამცირებს ათეროგენურობის ინდექსს. მიმდინარე კვლევის შედეგები მიუთითებს არტერიული კედლის ელასტიური თვისებების გაუმჯობესებაზე აღნიშნულ პაციენტებში. მთლიანობაში, რიტუქსიმაბის თერაპიის ეფექტები სისხლძარღვთა კედელზე უნდა იქნას განმარტებული პაციენტების ასაკის, ადრე არსებული გულ-სისხლძარღვთა დაავადების და რევმატოიდული ართრიტის ხანგრძლივობისა და აქტივობის გათვალისწინებით.

დღემდე ჩატარებული მრავალრიცხოვანი კვლევებით დადასტურებულია, რომ B-უჯრედების დაქვეითება რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში იწვევს ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებას დაავადების შემცირებული აქტივობის ფონზე (დაბალი DAS28). რიტუქსიმაბით თერაპიის 30 კვირიანმა კვლევამ რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ 20 პაციენტში დაამტკიცა, რომ ბიოლოგიურმა თერაპიამ შეიძლება არა მხოლოდ გააუმჯობესოს ენდოთელიუმის ფუნქცია, არამედ შეამციროს კაროტიდის IMT და შეამციროს ათეროსკლეროზის პროგრესირება. ჩვენი კვლევის შედეგები ადასტურებს, რომ რიტუქსიმაბის თერაპიას ააქვს დადებითი ეფექტი სუბკლინიკურ ათეროსკლეროზზე უკვე 30 კვირაში, რაც ასოცირდება IgM RF-ის შემცირებასთან, ეს უკანასკნელი კი - გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობის დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორია.

თრომბოციტების გააქტიურება, ინტერლეიკინ-6-ის და TNF- α -ს ჭარბი გამომუშავება, რასაც მოყვება კორონარული სპაზმი და ათეროსკლეროზული ფოლაქების რღვევა დაკავშირებულია სისხლძარღვოვანი გართულებების განვითარებასთან. სისხლძარღვთა ამ არასასურველი მოვლენების განვითარების ყველაზე მნიშვნელოვანი მამოძრავებელი ფაქტორია ადრე არსებული აშკარა ან ჩუმად გულ-იშემიური დაავადება, რომელიც საჭიროებს გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების ყოვლისმომცველ შეფასებას ანტი-CD20 თერაპიის დაწყებამდე. ჩვენი კვლევის დროს არ დაფიქსირებულა რიტუქსიმაბის მოქმედების არასასურველი ეფექტები გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს, იმასთან, რომ კვლევაში არ იყო ჩართული მწვავე იშემიით დაავადებული პირები.

რიტუქსიმაბით მკურნალობა მკვეთრად ამცირებს სისტემურ ანთებას, აძლიერებს ლიპიდურ პროფილებს და ათეროგენულ ინდექსს, ამცირებს კაროტიდულ IMT-ს და ზრდის არტერიის კედლის ელასტიურობას რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა მწვავე პირობების გარეშე. ჩვენი კვლევა მიუთითებს, რომ რიტუქსიმაბი ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების რისკს ამ თვისებების მეშვეობით (სურათი #30-35).

ამ კვლევამ აჩვენა, რომ ანტი-TNF- α მედიკამენტები (ინფლიქსიმაბი და ადალიმუმაბი), რომლებიც ინიშნება რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში 30 კვირის განმავლობაში, ზრდის ტრიგლიცერიდების და HDL დონეებს, ხოლო მთლიანი ქოლესტერინის, LDL და AI დონეები უცვლელი რჩება. მიუხედავად იმისა, რომ ლიპიდების დონე იზრდება, ანტი-TNF- α მედიკამენტები ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა დაავადების ალბათობას, ამცირებს ენდოთელიუმის დისფუნქციას, აძლიერებს HDL ანტიოქსიდანტურ შესაძლებლობებს და აძლიერებს ინსულინის მგრძნობელობას. გარდა ამისა, ანტი-TNF- α თერაპია ამცირებს ანთებას (როგორიცაა CRP დონეები და ESR) და დაკავშირებულია გულ-სისხლძარღვთა დაქვეითებულ რისკებთან (სურათი #30-35).

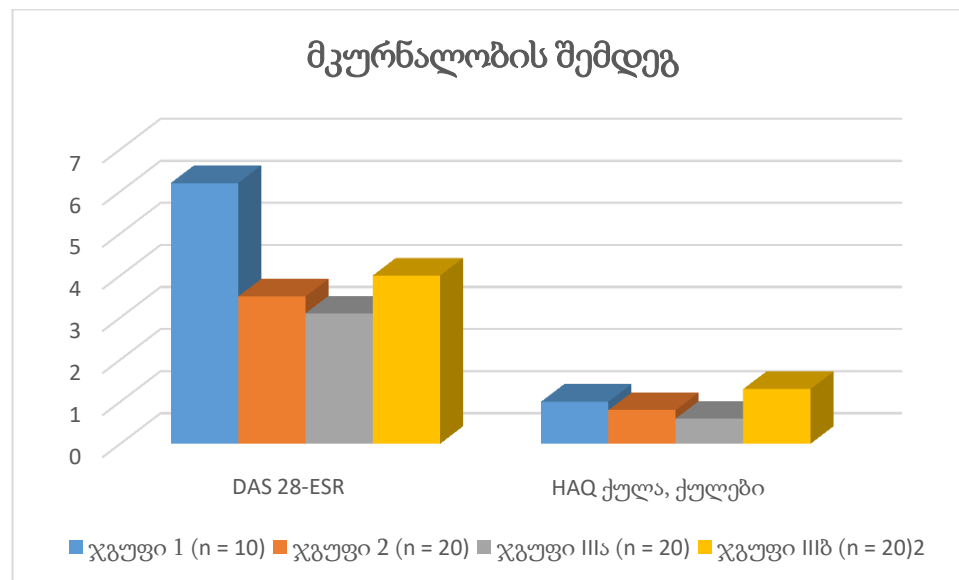
ჩვენი კვლევა რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებზე აჩვენებს ენდოთელური ფუნქციის ხანგრძლივ გაუმჯობესებას TNF- α ინჰიბიტორი ადალიმუმებით მკურნალობის შემდეგ. ამ ქვეჯგუფებში ენდოთელური ფუნქციის გაძლიერება, როგორც ჩანს, არ არის დაკავშირებული ამ ბიოლოგიური აგენტების გავლენას ლიპიდურ პროფილზე. ამ კონტექსტში, მიუხედავად იმისა, რომ დისლიპიდემია მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული ენდოთელიუმის დისფუნქციასთან და ათეროსკლეროზის პროგრესირებასთან, ინფლიქსიმამ მკურნალობამ აჩვენა მთლიანი ქოლესტერინის უმნიშვნელო მატება, HDL და LDL ქოლესტერინის დონეებთან ერთად. მიუხედავად იმისა, რომ კვლევამ არ გამოავლინა რაიმე შესამჩნევი ცვლილება ათეროგენულ ინდექსში საწყის შედეგებთან შედარებით.

ათეროსკლეროზი სულ უფრო განიხილება, როგორც სისხლძარღვთა სისტემის იმუნური სისტემის შუამავლობით გამოწვეული პროცესი და არტერიის კედელში მიმდინარე ანთებითი პროცესი, როგორც ათეროსკლეროზის დაავადების ნაწილი. რევმატოიდული ართრიტის დროს პროანთებითი ციტოკინები და მეტაბოლური დარღვევები, რომლებიც დაკავშირებულია სისტემურ ანთებასთან, შეიძლება ჩართული იყოს ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებაში. ქრონიკულმა ანთებამ შეიძლება გამოიწვიოს ენდოთელური დისფუნქცია, შემდგომი ათეროსკლეროზი და გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების განვითარება. ამასთან დაკავშირებით, ადრეული დიაგნოსტირებულ რევმატოიდული ართრიტიან პაციენტებში ადალიმუმებით მკურნალობამ აჩვენა ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესება, რაც მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული დაავადების კლინიკურ რემისიასთან. ჩვენს კვლევაში არტერიული წნევის შემცირებამ ადალიმუმებით 30 კვირიანი თერაპიის შემდეგ არ მიაღწია სტატისტიკურ სარწმუნო მნიშვნელობას, აღსანიშნავია, რომ საშუალო სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევა შემცირდა პაციენტებში, რომლებსაც მკურნალობდნენ ადალიმუმებით საწყისთან შედარებით.

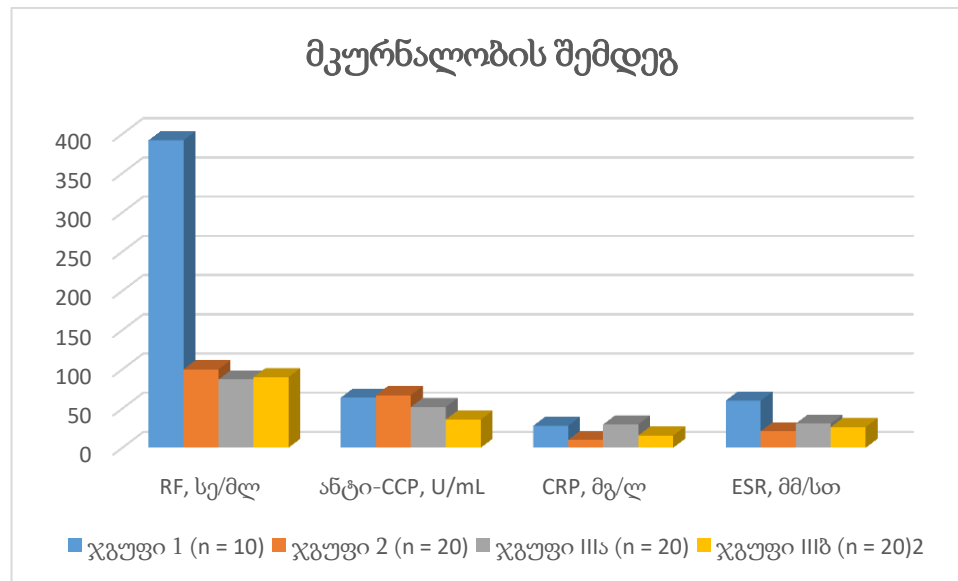
საძილე არტერიების ინტიმა-მედიის სისქე (IMT) არის სუბკლინიკური ათეროსკლეროზის ერთ-ერთი მარკერი და კარდიო-ვასკულარული გართულებების პროგნოზირებადი რისკ-ფაქტორი რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში. ამის გამო, როგორც უკვე განვიხილეთ, წინამდებარე კვლევის შედეგად მიღებული კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი შედეგი იყო საძილე არტერიების IMT-ის ზრდის მნიშვნელოვანი შემცირება ადალიმუმბის თერაპიის 30 კვირის შემდეგ. საერთო საძილე არტერიის მაღალი გარჩევადობის B რეჟიმის ულტრაბგერითმა კვლევამ გამოავლინა ძლიერი კორელაცია კაროტიდულ IMT-სა და სისტემური ანთების მარკერებს შორის როგორც II ჯგუფში, ასევე III ა და III ბ ქვეჯგუფებში. აღნიშნული აძლიერებს ანტი-TNF- α ბლოკატორების თერაპიის პოტენციურ სარგებლიანობას, რათა შეამციროს დაჩქარებული ათეროსკლეროზი, რომელიც აღინიშნება რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში (დიაგრამა #30-35).

ანტი-TNF- α პრეპარატი ინფლიქსიმაბი, არის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ბიოლოგიური პრეპარატი, რომელიც გამოიყენება რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ. ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგად - ინფლიქსიმაბის მკურნალობამ აჩვენა რამდენიმე გაუმჯობესება რევმატოიდული ართრიტის პროგნოზში, კერძოდ, უპირატესობები იქნა ნაპოვნი ინვალიდობის ინდექსის (მაგ., HAQ) და დაავადების აქტივობის შემცირებაში (მაგ., DAS 28). გაუმჯობესება იქნა აღმოჩენილი არა მხოლოდ გლობალურ შეფასებაზე, ტკივილის ევოლუციაზე და დაღლილობაზე, არამედ სეროლოგიურ მარკერებზე, როგორიცაა CRP დონის გაუმჯობესება და ენდოთელური დისფუნქციის გაუმჯობესება. ზოგადად უფრო ხშირად ფიქსირდება ინფლიქსიმაბით მკურნალობის რამდენიმე გვერდითი ეფექტი: ინფექციის განვითარების უფრო მაღალი რისკი, გულის შეგუბებითი უკმარისობის ფუნქციური კლასის გაუარესებისა და არტერიული სიხისტესთან არასოცირებული გაუარესებული

ფაქტორები, აღნიშნული მოვლენები ჩვენ კვლევაში არ დაფიქსირებულა, რაც აიხსნება კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებით.



დიაგრამა #30 . DAS 28 და HAQ ქულები მკურნალობის შედეგ
ჯგუფების მიხედვით



**დიაგრამა #31. ანთების მარკერების მონაცემები მკურნალობის შემდეგ
ჯგუფების მიხედვით**

მონაცემები ათეროსკლეროზის განვითარების შესახებ - პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ ინფლიქსიმავით მწირია ლიტერატურაში. ჩვენმა კვლევამ აჩვენა უმნიშვნელო მატება საერთო და HDL ქოლესტერინისა, სხვა მონაცემების გაუმჯობესების ხარჯზე, ასევე გაუმჯობესდა კლინიკური პარამეტრები: შეფასებული DAS 28 ქულით ორივე ქვეჯგუფისთვის. მეორეს მხრივ, არ იქნა აღმოჩენილი განსხვავებული მნიშვნელობები ორივე ქვეჯგუფში, ინვალიდობის ინდექსა (მაგ., HAQ) და CRP დონეების მონაცემებს შორის.

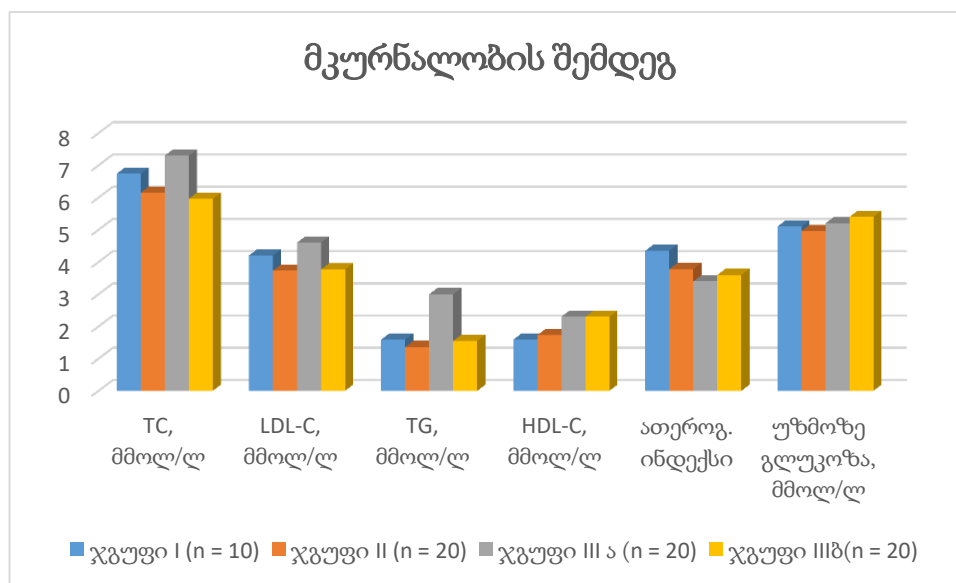
ჩვენს კვლევაში, რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებმა, რომლებიც იღებდნენ ინფლიქსიმავს, აჩვენეს უსიმპტომო ათეროსკლეროზის მცირე გაუარესება, შეფასებული IMT-ით და ათეროსკლეროზული დაფების მცირე ზრდა, განსხვავებით სტანდარტული თერაპიებით ნამკურნალებებისგან. სავარაუდოა, რომ III ჯგუფში ათეროსკლეროზის პროგრესირება შეიძლება დაკავშირებული იყოს სხვა ჩვეულებრივი ათეროსკლეროზული რისკ-

ფაქტორების პოტენციურ ზემოქმედებასთან, რომლებიც არ იყო ჩართული ჩვენს კვლევაში. თუმცა, მიუხედავად იმისა, რომ არ არსებობს მონაცემები ტრადიციული ათეროსკლეროზული რისკ-ფაქტორების გავლენის შესახებ, ჩვენ უნდა განვიხილოთ კიდევ ორი მნიშვნელოვანი ასპექტი: პირველი, ის უნდა დავუკავშიროთ ლიპოპროტეინების შეცვლილ მეტაბოლიზმს მკურნალობის დროს. ასევე შეგვიძლია განვიხილოთ, რომ რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულების ლეტალურ გამოსავამზე, გავლენას ახდენს ათეროთრომბოზი. ამიტომ, ამ მიზეზით, პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ ინფლიქსიმავით, შეიძლება აჩვენოს IMT-ის და ასიმპტომური ფოლაქების უფრო მნიშვნელოვანი ზრდა. ჩვენ შეიძლება ვივარაუდოთ გულ-სისხლძარღვთა არასასურველი გართულება - გულის უკმარისობის ხარისხის გაზრდა - რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ინფლიქსიმავით შეიძლება იყოს ინფლიქსიმავზე დაფუძნებული მკურნალობის კლასობრივი ან დოზადამოკიდებული ეფექტი, ან შეიძლება ასოცირებული იყოს ათეროთრომბოზის გაზრდილ სიხშირესთან რომელიმე სისხლძარღვთა რეგიონში (დიაგრამა #30-35).

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში ინფლიქსიმავით მკურნალობა იწვევს პულსის ტალღის სიგრძის უფრო დიდ შემცირებას, ვიდრე მხოლოდ მეთოტრექსატით მკურნალობას. ეს შეიძლება მიეკუთვნებოდეს ანთების სწრაფ და წარმატებულ შემცირებას სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორი- α ინჰიბიტორების მეშვეობით, რაც აფერხებს ათეროსკლეროზის პროგრესირებას სისხლძარღვთა ფუნქციის გაძლიერებით. არტერიული წნევა რჩებოდა სტაბილური კვლევის განმავლობაში, რაც მნიშვნელოვანია, რადგან ის გავლენას ახდენს პულსის ტალღის სიჩქარეზე. აღსანიშნავია ისიც, რომ ლიტერატურული მონაცემებით 12 თვის შემდეგ პაციენტებმა, რომლებიც მკურნალობდნენ ინფლიქსიმავით, აჩვენეს ათეროსკლეროზის უმნიშვნელო გაუარესება ინტიმა-მედიის სისქის ზრდით და შემდგომი ათეროსკლეროზული ფოლაქების არსებობით იმ პაციენტებთან

შედარებით, რომლებიც მკურნალობდნენ ტრადიციულად და აჩვენეს იგივე პარამეტრების უმნიშვნელო მატება (დიაგრამა #30-35).

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის მიხედვით რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობდნენ ადალიმუმებით, ლიპიდების დონე და აპოლიპოპროტეინების მონაცემები მნიშვნელოვნად გაიზარდა, მაგრამ არ იყო მნიშვნელოვანი ცვლილებები LDL/HDL ქოლესტერინის თანაფარდობაში ან apoB/apoA1 თანაფარდობაში. შემცირებული ანთება ასოცირებული იყო apoA1-ის მატებასთან და apoB-ის აპოA1-ის გაუმჯობესებულ თანაფარდობასთან, თუმცა უფრო დიდი კვლევებია საჭირო ამ ასოციაციების ბუნების შემდგომ შესაფასებლად. ათეროსკლეროზი, გაზომილი როგორც IMT, მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა ადალიმუმებით მკურნალობის 30 კვირის შემდეგ. დაფიქსირდა IMT-ის სავარაუდო ზრდა 0.02 მმ-ით, რომელიც არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. არ იყო მნიშვნელოვანი ზრდა საერთო ქოლესტერინის მიმართ HDL ქოლესტერინის თანაფარდობაში ადალიმუმების ჯგუფში. ეს ვარაუდობს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ანთების კონტროლი ზოგადად იწვევს ლიპიდების დონის მატებას რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, TNF-ისა და ინტერლეიკინ-6-ის ინჰიბირების ეფექტები ამ კონტექსტში განსხვავებულია (დიაგრამა #30-35).

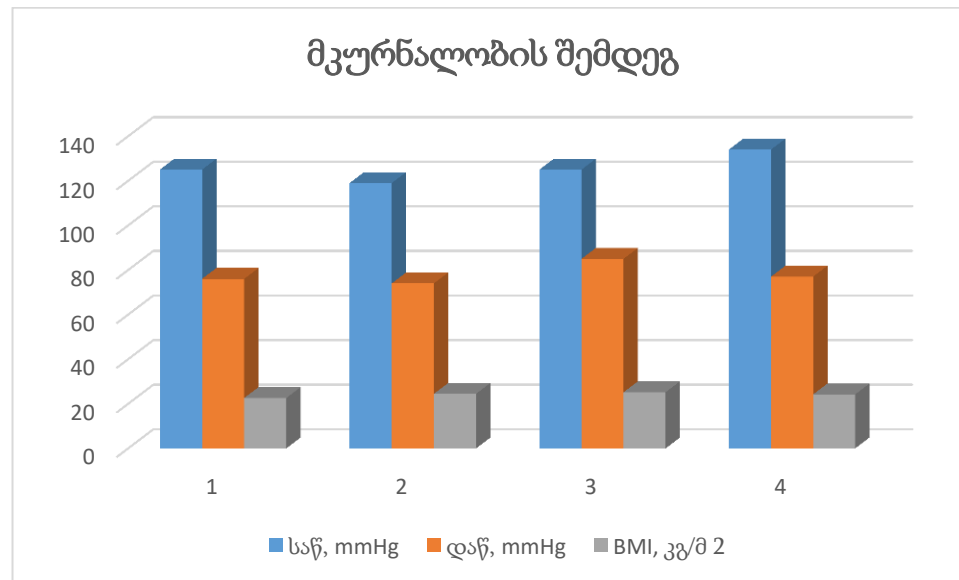


დიაგრამა #32. ლიპიდური სპექტრის ცვლილებები ჯგუფების მიხედვით მკურნალობის შემდეგ

HDL ქოლესტერინს და მის მთავარ აპოლიპოპროტეინს, apoA1, აქვს რამდენიმე სავარაუდო ათეროპროტექტორული ფუნქცია. ჩვენ შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ ანთების ხანგრძლივმა კონტროლმა შეიძლება გამოიწვიოს ათეროგენული ინდექსების გაუმჯობესება და ათეროსკლეროზის შემცირება, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს კარდიო-ვასკულური დაავადებების შემცირება.

ასევე უნდა აღვნიშნეთ სისხლძარღვთა ენდოთელური აქტივაციის მარკერების შემცირებული მონაცემები ადალიმუმაბის მკურნალობის 30 კვირის შემდეგ. უფრო მეტიც, ადალიმუმაბის დაწყება რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებიც ადრე რეფრაქტერულნი იყვნენ სხვა TNF ინჰიბიტორის (ანუ ინფლიქსიმაბის) მიმართ, დაკავშირებულია ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებასთან. ასეთი სისხლძარღვოვანი ცვლილებები შეიძლება

უფრო მეტად იყოს რელევანტური კარდიო-ვასკულური დაავადებების რისკების შემცირებასთან ანტი-TNF მკურნალობის მოკლევადიანი ეფექტებისთვის.

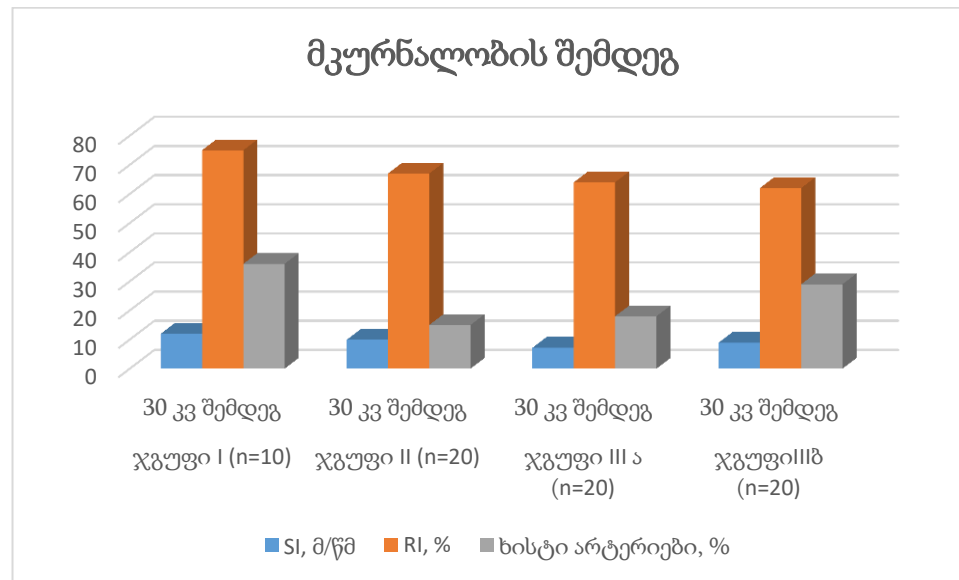


დიაგრამა #33. საწ, დაწ და BMI-ის ცვლილებები ჯგუფების მიხედვით
მკურნალობის შემდეგ

30 კვირა ადალიმუმებით მკურნალობის შეიძლება იყოს ძალიან მოკლე დრო IMT-ის ცვლილების გამოსავლენად და აქედან გამომდინარე ამ შედეგის დასკვნები არ არის მოულოდნელი.

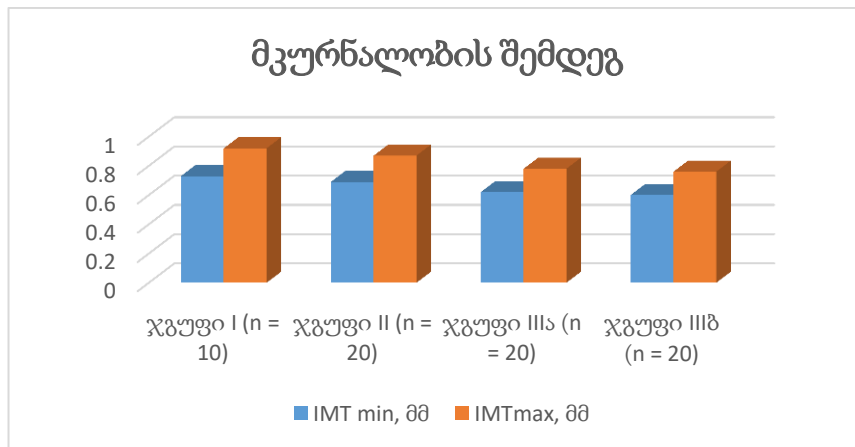
ჩვენი კვლევის საბოლოო შედეგებიდან გამომდინარე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებიც იწყებენ ადალიმუმებით მკურნალობას 30 კვირის განმავლობაში, შრატში ლიპიდების და აპოლიპოპროტეინების დონე გაიზარდა ათეროგენული პროფილის და IMT-ის მნიშვნელოვანი ცვლილებების გარეშე. მიუხედავად იმისა, რომ შემცირებული ანთება დაკავშირებულია პოტენციურად სასარგებლო apoA1-ის მატებასთან, სხვა

მექანიზმებით უნდა აიხსნას უარყოფითი კავშირი ანტი-TNF მკურნალობასა და კარდიოვასკულარულ მოვლენებს შორის.



დიაგრამა #34. SI,RI და ხისტო არტერიების ცვლილებები ჯგუფების მიხედვით მკურნალობის შემდეგ

რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტების ჯგუფში, რომლებსაც აქვთ რეფრაქტერობა დაავადების მოდიფიცირებული ანტირევმატული საშუალებებით თერაპიის მიმართ, კვლევამ აჩვენა ენდოთელური ფუნქციის მუდმივ გაუმჯობესებას TNF- α ანტაგონისტის ადალიმუმაბის მკურნალობის შემდეგ. ასევე, არ დაფიქსირებულა სუბკლინიკური ათეროსკლეროზის პროგრესირება ადალიმუმაბის თერაპიის შემდეგ, ანტი-TNF- α მონოკლონური ანტისხეულ-ინფლიქმებით მკურნალობასთან შედარებით. აღნიშნულ პაციენტებში ენდოთელური ფუნქციის გაუმჯობესება, როგორც ჩანს, დამოუკიდებელია ლიპიდურ პროფილზე ამ ბიოლოგიური აგენტების ზემოქმედებისგან, მიუხედავად იმისა, რომ დისლიპიდემია, მჭიდროდ არის დაკავშირებული ენდოთელური დისფუნქციის და ათეროსკლეროზის განვითარებასთან.



დიაგრამა #35. ინტიმა მედიას ცვლილებები ჯგუფების მიხედვით

მკურნალობის შემდეგ

ამ პაციენტებში ენდოთელური ფუნქციის გაძლიერებაზე, როგორც ჩანს, გავლენას არ ახდენს ამ ბიოლოგიური აგენტების გავლენა ლიპიდურ პროფილზე, მიუხედავად იმისა, რომ დისლიპიდემია მტკიცედ არის დაკავშირებული ენდოთელიუმის დისფუნქციასთან და ათეროსკლეროზის პროგრესირებასთან. სურათი #35 ვარიაციები ინტიმის მედიაში სამკურნალო ჯგუფის მიხედვით ვიტამინი D გადამწყვეტია ადამიანის იმუნური სისტემის სათანადო ფუნქციონირებისთვის. ეს ვიტამინი აუცილებელია იმუნური პასუხის განვითარებისთვის. მას გააჩნია ანთების საწინააღმდეგო და იმუნომარეგულირებელი მახასიათებლები და თამაშობს როლს იმუნური სისტემის დაცვის გააქტიურებაში. ვიტამინი D ცნობილია იმუნური უჯრედების აქტივობის გაძლიერების უნარით, როგორცაა T უჯრედები და მაკროფაგები, რომლებიც იცავს ჩვენს სხეულს გარე პათოგენებისგან. იმუნური სისტემის სწორი ფუნქციონირება დიდწილად დამოკიდებულია D ვიტამინზე, რადგან ამ ვიტამინის დაბალი დონე დაკავშირებულია ინფექციების და სხვადასხვა იმუნური დარღვევების მაღალ რისკთან. D ვიტამინის აქტიური ფორმა ცნობილია კალციუმის მეტაბოლიზმზე მისი ზემოქმედებით, ასევე ძვლის ფორმირებასა და მინერალიზაციაზე.

V. დასკვნები:

1. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში მკურნალობის მიზნით B-ლიმფოციტების CD20-ის ქიმერული მონოკლონური ანტისხეულებით თერაპია მნიშვნელოვნად თრგუნავს სისტემურ ანთებას, აუმჯობესებს ლიპიდურ პროფილს და ათეროგენურობის ინდექსს, ამცირებს კაროტიდულ IMT-ს და აუმჯობესებს არტერიული კედლის ელასტიურ თვისებებს, რითაც ამცირებს კარდიო-ვასკულარული დაავადებების რისკს.

2. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში მკურნალობის მიზნით TNF- α ანტაგონისტების გამოყენებას შეუძლია შეამციროს ყველა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკი, ისინი ავლენენ მიოკარდიუმის სხვადასხვა დამცავ მექანიზმს, მათ შორის: ქოლესტერინის ტრანსპორტირების ხელშეწყობას, გლუკოზის მეტაბოლიზმის გაუმჯობესებას, ადჰეზიის მოლეკულების დაქვეითებას და სისხლის კოაგულაციურ თვისებებზე სისტემური ანთების უარყოფითი ეფექტების შემცირებას.

3. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში მკურნალობის მიზნით TNF- α ანტაგონისტების გამოყენება აუმჯობესებს ენდოთელურ ფუნქციას. აღნიშნული დამოუკიდებელია ლიპიდურ პროფილზე ამ ბიოლოგიური აგენტების ზემოქმედებისგან. მიუხედავად იმისა, რომ დისლიპიდემია ასევე მჭიდროდ არის დაკავშირებული ენდოთელური დისფუნქციის და ათეროსკლეროზის განვითარებასთან.

4. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში მკურნალობის მიზნით TNF- α ანტაგონისტების გამოყენება, მიუხედავად აღნიშნული მედიკამენტების გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე დადებითი ზეგავლენისა,

აუარესებენ გულის უკმარისობის ხარისხს, ამიტომ არ არის რეკომენდირებული გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში მათი გამოყენება.

5. ბიოლოგიური მედიკამენტებით კომბინირებული თერაპია მნიშვნელოვნად თრგუნავს სისტემურ ანთებას, ზეგავლენას ახდენს ლიპიდურ პროფილს და ათეროგენურობის ინდექსზე, ამცირებს კაროტიდულ IMT-ს და აუმჯობესებს არტერიული კედლის ელასტიურ თვისებებს, ხოლო აღნიშნული თვისებებით ისინი ამცირებს კარდიო-ვასკულარული დაავადებების რისკს.

VI პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. რევმატიზმის საწინააღმდეგო სხვადასხვა საშუალებებს აქვთ განსხვავებული გავლენა რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა რისკზე და მათი დადებითი და უარყოფითი მხარეები განსხვავებულია.
2. სხვადასხვა მედიკამენტების უპირატესობები და უარყოფითი მხარეები ოპტიმალური მკურნალობის პრინციპის მიხედვით სხვადასხვაა, პაციენტებისთვის შესაფერისი ინდივიდუალური მკურნალობის გეგმები უნდა შეფასდეს სპეციფიკური პირობების მიხედვით და მოხდეს შესაბამისი ანტირევმატიზმის მკურნალობის არჩევისას.
3. რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის პროცესში, გარდა რევმატოლოგისა, აუცილებლად უნდა იყოს ჩართული კარდიოლოგი, რათა სრულყოფილად შეფასდეს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების რისკები და მათი გათვალისწინებით მოხდეს მკურნალობის ტაქტიკისა და სტრატეგიის შერჩევა.
4. რევმატოიდული ართრიტის ტრადიციული თერაპიისადმი მდგრადი ფორმების მკურნალობაში B-ლიმფოციტების CD20-ის ქიმერული მონოკლონური ანტისხეულების და TNF- α ანტაგონისტების გამოყენება აუმჯობესებს დაავადების მართვას და მნიშვნელოვნად ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა გართულებების რისკს.
5. რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის დროს მნიშვნელოვანია შევისწავლოთ D ვიტამინისა და კალციუმის მონაცემები სისხლში და მოვახდინოთ მათი კორექცია, რათა შევამციროთ გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების განვითარების რისკები.

3. დასკვნითი ნაწილი

VII. გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Ait-Oufella, H.; Herbin, O.; Bouaziz, J.D.; Binder, C.J.; Uyttenhove, C.; Laurans, L.; Taleb, S.; Van Vre, E.; Esposito, B.; Vilar, J.; et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J. Exp. Med.* 2010, 207, 1579–1587.
2. Angel, K.; Provan, S.A.; Fagerhol, M.K.; Mowinckel, P.; Kvien, T.; Atar, D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: A controlled study. *Am. J. Hypertens.* 2012, 25, 644–650.
3. Avina-Zubietta, J.; Thomas, J.; Sadatsafavi, M.; Lehman, A.; Lacaille, D. Risk of incident Cardiovascular Events in Patients with rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann. Rheum. Dis.* 2012, 71, 1524–1529.
4. Baghdadi, L.R.; Woodman, R.J.; Shanahan, E.M.; Mangoni, A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015, 10, e0117952.
5. Baker, J.; Sauer, B.; Teng, C.C.; Michael, G.; Cannon, G.W.; Said, I.; Cannella, A.; Bryant, R.; Michaud, K.; Caplan, L.; et al. Initiation of disease-modifying therapies in rheumatoid arthritis is associated with changes in blood pressure. *J. Clin. Rheumatol.* 2018, 24, 203–209.
6. Baker, J.F.; Billing, E.; Michaud, K.; Ibrahim, S.; Caplan, L.; Cannon, G.W.; Stokes, A.; Majithia, V.; Mikuls, T.R. Weight loss, the obesity paradox, and the risk of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015, 67, 1711–1717.
7. Batun-Garrido, J.A.J.; Salas-Magana, M.; Juarez-Rojop, I.E. Association between leptin and IL-6 concentrations with cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2018, 37, 631–637.

8. Benucci, M.; Saviola, G.; Manfredi, M.; Sarzi-Puttini, P.; Atzeni, F. Factors correlated with improvement of endothelial dysfunction during rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics* 2013, 7, 69–75.
9. Bergstrom, U.; Jovinge, S.; Persson, J.; Jacobsson, L.T.H.; Turesson, C. Effects of treatment with adalimumab on blood lipid levels and atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2018, 89, 1–6.
10. Biseell, L.A.; Hensor, E.M.A.; Kozera, L.; Mackie, S.L.; Burska, A.N.; Nam, J.L.; Keen, H.; Villeneuve, E.; Donica, H.; Buch, M.H. Improvement in insulin resistance is greater when infliximab is added to methotrexate during intensive treatment of early rheumatoid arthritis-results from the IDEA study. *Rheumatology* 2016, 55, 2181–2190.
11. Boyadzieva, V.V.; Stoilov, N.; Stoilov, R.M.; Tachkov, K.; Kamusheva, M.; Mitov, K.; Petrova, G.I. Quality of life and cost study of rheumatoid arthritis therapy with biological medicines. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 794.
12. Brandao de Resende Guimaraes, M.F.; Rodrigues, C.E.M.; Gomes, K.W.P.; Machado, C.J.; Brenol, C.V.; Krampe, S.F.; Bueno de Andrade, N.P.; Kakehasi, A.M. High prevalence of obesity in rheumatoid arthritis patients: Association with disease activity, hypertension, dyslipidemia and diabetes, a multi-center study. *Adv. Rheumatol.* 2019, 59, 1–9.
13. Broch, K.; Anstensrud, A.K.; Woxholt, S.; Sharma, K.; Tollefsen, I.M.; Bendz, B.; Aakhus, S.; Ueland, T.; Amundsen, B.H.; Damas, J.K.; et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021, 77, 1845–1855.
14. Buch, M.H.; Bingham, S.J.; Bryer, D.; Emery, P. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: Subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology* 2007, 46, 1153–1156.
15. Burmester, G.R.; Lin, Y.; Patel, R.; van Adelsberg, J.; Mangan, E.K.; Graham, N.M.H.; van Hoogstraten, H.; Bauer, D.; Vargas, J.I.; Lee, E.B. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 840–847.
16. Cacciapaglia, F.; Anelli, M.G.; Rinaldi, A.; Fornaro, M.; Lopalco, G.; Scioscia, C.; Lapadula, G.; Iannone, F. Lipids and atherogenic indices fluctuation in rheumatoid

- arthritis patients on long-term tocilizumab treatment. *Mediat. Inflamm.* 2018, 2018, 2453265.
17. Cardiovascular Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis: Accelerated Atherosclerosis, New Biomarkers, and the Effects of Biological Therapy. Submission received: 20 December 2022 / Revised: 10 January 2023 / Accepted: 19 January 2023 / Published: 23 January 2023. *Life* 2023, 13(2), 319; <https://doi.org/10.3390/life13020319>
 18. Carrion, M.; Frommer, K.W.; Perez-Garcia, S.; Muller-Ladner, U.; Gomariz, R.P.; Neumann, E. The Adipokine Network in Rheumatic Joint Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4091.
 19. Charles-Schoeman, C.; Buch, D.H.; Dougados, M.; Bhatt, D.L.; Giles, J.T.; Ytterberg, S.R.; Koch, G.G.; Vranic, I.; Wu, J.; Wang, C.; et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: A post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann. Rheum. Dis.* 2022, 81, 119–129.
 20. Charles-Schoeman, C.; Gugiu, G.B.; Ge, H.; Shahbazian, A.; Lee, Y.Y.; Wang, X.; Furst, D.E.; Ranganath, V.K.; Maldonado, M.; Lee, T.; et al. Remodeling of the HDL proteome with treatment response to abatacept or adalimumab in the AMPLE trial of patients with rheumatoid arthritis. *Arteriosclerosis* 2018, 275, 107–114.
 21. Charles-Schoeman, C.; Lee, Y.Y.; Grijalva, V.; Amjadi, S.; FitzGerald, J.; Ranganath, V.K.; Taylor, M.; McMahon, M.; Paulus, H.E.; Reddy, S.T. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012, 71, 1157–1162.
 22. Chen, C.I.; Wang, L.; Wei, W.; Yuce, H.; Phillips, K. Burden of rheumatoid arthritis among US Medicare population: Co-morbidities, health-care resource utilization and costs. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2018, 2, rky005.
 23. Chen, J.; Li, S.; Shi, J.; Zhang, L.; Li, J.; Chen, S.; Wu, C.; Shen, B. Serum progranulin unrelated with Breg cell levels, but elevated in RA patients, reflecting high disease activity. *Rheumatol. Int.* 2016, 36, 359–364.
 24. Correa, J.E.B.; Cortez, M.A.F.; Uribe, J.A.; Camacho, L.S.R. Comparison of plasma cytokine levels before and after treatment with rituximab in patients with

- rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus-associated polyautoimmunity. *Univ. Med.* 2018, 59, 21–36.
25. Cross, M.; Smith, E.; Hoy, D.; Carmona, L.; Wolfe, F.; Vos, T.; Williams, B.; Gabriel, S.; Lassere, M.; Johns, N.; et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 1316–1322.
 26. Crowson, C.S.; Rollefstad, S.; Ikdahl, E.; Kitas, G.D.; van Riel, P.L.C.M.; Gabriel, S.E.; Matteson, E.L.; Kvien, T.K.; Douglas, K.; Sandoo, A.; et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018, 77, 48–54.
 27. Daien, C.I.; Fesler, P.; du Cailar, G.; Daien, V.; Mura, T.; Dupuy, A.M.; Cristol, J.P.; Ribstein, J.; Combe, B.; Morel, J. Etanercept normalises left ventricular mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013, 72, 881–887.
 28. Emery, P.; Rondon, J.; Parrino, J.; Lin, Y.; Pena-Rossi, C.; van Hoogstraten, H.; Graham, N.M.H.; Liu, N.; Paccaly, A.; Wu, R.; et al. Safety and tolerability of subcutaneous sarilumab and intravenous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019, 58, 849–858.
 29. Ewing, M.M.; Karper, J.C.; Abdul, S.; de Jong, R.C.M.; Peters, H.A.B.; de Vries, M.R.; Redeker, A.; Kuiper, J.; Toes, R.E.M.; Arens, R.; et al. T-cell co-stimulation by CD28-CD80/86 and its negative regulator CTLA-4 strongly influence accelerated atherosclerosis development. *Int. J. Cardiol.* 2013, 168, 1965–1974.
 30. Fatel, E.C.S.; Rosa, F.T.; Simao, A.N.C.; Dichi, I. Adipokines in rheumatoid arthritis. *Adv. Rheumatol.* 2018, 58, 25
 31. Feagan, B.G.; Marabani, M.; Wu, J.J.; Faccin, F.; Spronk, C.; Castaneda-Hernandez, G. The challenges of switching therapies in an evolving multiple biosimilars landscape: A narrative review of current evidence. *Adv. Ther.* 2020, 37, 4491–4518.
 32. Findeisen, K.E.; Sewell, J.; Ostor, A.J.K. Biological therapies for rheumatoid arthritis: An overview for the clinician. *Biologics* 2021, 15, 343–352.
 33. Fleischmann, R.; Genovese, M.C.; Lin, Y.; St John, G.; van der Heijde, D.; Wang, S.; Gomez-Reino, J.J.; Maldonado-Cocco, J.A.; Stanislav, M.; Kivitz, A.J.; et al. Long-

- term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: An integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology* 2020, 59, 292–302.
34. Frommer, K.W.; Vasile, M.; Muller-Ladner, U.; Neumann, E. The Adipokine Omentin in Late-stage Rheumatoid Arthritis and Endstage Osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2017, 44, 539–541.
 35. Gabay, C.; Emery, P.; van Vollenhoven, R.; Dikranian, A.; Alten, R.; Pavelka, K.; Klearman, M.; Musselman, D.; Agarwal, S.; Green, J.; et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013, 381, 1541–1550.
 36. Gabay, C.; McInnes, I.B.; Kavanaugh, A.; Tuckwell, K.; Klearman, M.; Pulley, J.; Sattar, N. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Trial* 2016, 75, 1806–1812.
 37. Ganguly, P.; Alam, S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr. J.* 2015, 14, 6.
 38. Garcia-Gomez, C.; Martin-Martinez, M.A.; Castaneda, S.; Sanchez-Alonso, F.; Uriarte-Ecenarro, M.; Gonzalez-Juanatey, C.; Romera-Baures, M.; Santos-Rey, J.; Pinto-Tasende, J.A.; Quesada-Masachs, E. Lipoprotein(a) concentrations in rheumatoid arthritis on biologic therapy: Results from the cardiovascular in rheumatology study project. *J. Clin. Lipidol.* 2017, 11, 749–756.
 39. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories. *Lancet* 2018, 392, 1736–1788.
 40. Giles, J.T.; Sattar, N.; Gabriel, S.; Ridker, P.M.; Gay, S.; Warne, C.; Musselman, D.; Brockwell, L.; Shittu, E.; Klearman, M.; et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2019, 72, 31–40.
 41. Gonzalez-Juanatey, C.; Vasquez-Rodriguez, T.R.; Miranda-Fillooy, J.A.; Gomez-Acebo, I.; Testa, A.; Garcia-Porrua, C.; Sanchez-Andrade, A.; Llorca, J.; Gonzalez-Gay, M.A. Anti-TNF-alpha-adalimumab therapy is associated with persistent improvement of endothelial function without progression of carotid intima-media wall

- thickness in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapy. *Mediat. Inflamm.* 2012, 2012, 674265.
42. Greco, D.; Gualtierotti, R.; Agosti, P.; Adorni, M.P.; Ingegnoli, F.; Rota, M.; Bernini, F.; Meroni, P.L.; Ronda, N. Anti-atherogenic modification of serum lipoprotein function in patients with rheumatoid arthritis after tocilizumab treatment, a pilot study. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2157.
 43. Haagsma, C.J.; Blom, H.J.; van Riel, P.L.C.M.; van't Hof, M.A.; Giesendorf, B.A.J.; van Oppenraaij-Emmerzaal, D.; van de Putte, L.B.A. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1999, 58, 79–84.
 44. Hadwen, B.; Stranges, S.; Barra, L. Risk factors for hypertension in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Autoimmune Dis.* 2021, 20, 102786.
 45. Hannawi, S.; Haluska, B.; Marwick, T.H.; Thomas, R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: A critical role for inflammation. *Arthritis Res. Ther.* 2007, 9, R116.
 46. Hannawi, S.M.A.; Hannawi, H.; Al Salmi, I. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Literature review. *Oman Med. J.* 2021, 36, e262.
 47. Henning, R.J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: A review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2021, 11, 504–529.
 48. Hitchon, C.A.; Boire, G.; Haraoui, B.; Keystone, E.; Pope, J.; Jamal, S.; Tin, D.; Throne, C.; Bykerk, V.P. Self-reported comorbidity is common in early inflammatory arthritis and associated with poorer function and worse arthritis disease outcomes: Results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Rheumatology* 2016, 55, 1751–1762.
 49. Hoisnard, L.; Vegas, L.P.; Dray-Spira, R.; Weill, A.; Zureik, M.; Sbidian, E. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: A nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2022, 74.
 50. Houge, I.S.; Hoff, M.; Thomas, R.; Videm, V. Mortality is increased in patients with rheumatoid arthritis or diabetes compared to the general population—The Nord-Trøndelag health study. *Sci. Rep.* 2020, 10, 3593.

51. Hsue, P.Y.; Scherzer, R.; Grunfeld, C.; Imboden, J.; Wu, Y.; Del Puerto, G.; Nitta, E.; Shigenaga, J.; Schnell Heringer, A.; Ganz, P.; et al. Depletion of B-cell rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J. Am. Heart Assoc.* 2014, 3, e001267.
52. Huse, C.; Anstensrud, A.K.; Michelsen, A.E.; Ueland, T.; Broch, K.; Woxholt, S.; Yang, K.; Sharma, K.; Tollefsen, I.M.; Bendz, B.; et al. Interleukin-6 inhibition in ST-elevation myocardial infarction: Immune cell profile in the randomised ASSAIL-MI trial. *Lancet* 2022, 80, 104013.
53. Jagpal, A.; Navarro-Millan, I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018, 2, 10.
54. Jang, D.; Lee, A.H.; Shin, H.Y.; Song, Y.R.; Park, J.H.; Kang, T.B.; Lee, S.R.; Yang, S.H. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2791.
55. Jin, Y.; Kang, E.H.; Brill, G.; Desai, R.J.; Kim, S.C. Cardiovascular risk after initiation of abatacept versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients with and without baseline cv disease. *J. Rheumatol.* 2018, 45, 1240–1248.
56. Jones, G.; Sebba, A.; Lowenstein, M.B.; Calvo, A.; Gomez-Reino, J.J.; Siri, D.A.; Tomsic, M.; Alecock, E.; Woodworth, T.; Genovese, M.C. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69, 88–96.
57. Kang, E.H.; Jin, Y.; Brill, G.; Lewey, J.; Patorno, E.; Desai, R.J.; Kim, S.C. Comparative cardiovascular risk of abatacept tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with and without diabetes mellitus: A multidatabase cohort study. *J. Am. Heart Assoc.* 2018, 24, e001393.
58. Karger, A.B.; Steffen, B.T.; Nomura, S.O.; Guan, W.; Garg, P.K.; Szklo, M.; Budoff, M.J.; Tsai, M.Y. Associations between homocysteine and vascular calcification incidence, prevalence, and progression in the MESA Cohort. *J. Am. Heart Assoc.* 2020, 9, e013934.
59. Karpouzas, G.A.; Orsmeth, S.R.; Hernandez, E.; Budoff, M.J. Biologics may prevent cardiovascular events in rheumatoid arthritis by inhibiting coronary plaque formation and stabilizing high-risk lesions. *Arthritis Rheumatol.* 2020, 72, 1467–1475.

60. Katsushima, M.; Minamino, H.; Shirakashi, M.; Onishi, A.; Fujita, Y.; Yamamoto, W.; Onizawa, H.; Tsuji, H.; Watanabe, R.; Murakami, K.; et al. High plasma homocysteine level is associated with increased prevalence of non-remission state in rheumatoid arthritis: Findings from the KURAMA cohort. *Mod. Rheumatol.* 2022, roac106.
61. Kawashiri, S.Y.; Kawakami, A.; Yamasaki, S.; Imazato, T.; Iwamoto, N.; Fujikawa, K.; Aramaki, T.; Tamai, M.; Nalamura, H.; Ida, H.; et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2011, 31, 451–456.
62. Kerola, A.M.; Rollefstad, S.; Semb, A.G. Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: Impact of inflammation and antirheumatic treatment. *Eur. Cardiol.* 2021, 16, e18.
63. Kim, B.J.; Lim, B.S.; Kang, J.H. Plasma homocysteine and coronary artery calcification in Korean men. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2015, 22, 478–485.
64. Kirkham, B.W.; Wasko, M.C.; Hsia, E.C.; Fleischmann, R.M.; Genovese, M.C.; Matteson, E.L.; Liu, H.; Rahman, M.U. Effects of golimumab, an anti-tumor necrosis factor- α human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 161–169.
65. Kume, K.; Amano, K.; Yamada, S.; Hatta, K.; Amano, K.; Ohta, H.; Kuwaba, N. Tocilizumab improves arterial stiffness as well as other biologics with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis—An open label, randomized cohort multi center study. *J. Radiol.* 2015, 4, 186.
66. Kume, K.; Amano, K.; Yamada, S.; Hatta, K.; Ohta, H.; Kuwaba, N. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: An open-label randomized controlled trial. *J. Rheumatol.* 2011, 38, 2169–2171.
67. Kypreos, K.E.; Bitzur, R.; Karavia, E.A.; Xepapadaki, E.; Panayiotakopoulos, G.; Constantinou, C. Pharmacological management of dyslipidemia in atherosclerosis: Limitations, challenges and therapeutic opportunities. *Angiology* 2018, 70, 1–13.
68. Lazzarini, P.E.; Capecchi, P.L.; Bisogno, S.; Galeazzi, M.; Marcolongo, R.; Pasini, F.L. Reduction in plasma homocysteine level in patients with rheumatoid arthritis given pulsed glucocorticoid treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 63, 694–695.

69. Lee, J.L.; Sinnthurai, P.; Buchbinder, R.; Hill, C.; Lassere, M.; March, L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: A prospective national cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2018, *20*, 171.
70. Lei, Y.; Li, X.; Gao, Z.; Liu, Y.; Zhang, B.; Xia, L.; Lu, J.; Shen, H. Association Between Adiponectin and Clinical Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *J. Interferon Cytokine Res.* 2020, *40*, 501–508.
71. Liao, K.P.; Liu, J.; Lu, B.; Solomon, D.H.; Kim, S.C. Associations between lipid levels and major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis compared to non-rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015, *67*, 2004–2010.
72. Ljung, L.; Rantapaa-Dahlqvist, S.; Jacobsson, L.T.H.; Askling, J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, *75*, 2087–2094.
73. London, M.G.; Muriden, K.D.; Hewitt, J.V. Serum cholesterol in rheumatic diseases. *Br. Med. J.* 1963, *1*, 1380–1383.
74. Low, A.S.L.; Symmons, D.P.M.; Lunt, M.; Mercer, L.K.; Gale, C.P.; Watson, K.D.; Dixon, W.G.; Hyrich, K.L. Relationship between exposure to tumor necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, *76*, 654–660.
75. Lu, B.; Hiraki, L.T.; Sparks, J.A.; Malspeis, S.; Chen, C.-Y.; Awosogba, J.A.; Arkema, E.V.; Costenbader, K.H.; Karlson, E.W. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: A prospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, *73*, 1914–1922.
76. Mathieu, S.; Couderc, M.; Glace, B.; Pereira, B.; Tournadre, A.; Dubost, J.J.; Soubrier, M. Effects of 6 months of abatacept treatment on aortic stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics* 2013, *7*, 259–264.
77. Mathieu, S.; Pereira, B.; Dubost, J.J.; Lusson, J.R.; Soubrier, M. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. *Rheumatology* 2012, *51*, 1107–1111.
78. McInnes, I.B.; Thompson, L.; Giles, J.T.; Bathon, J.M.; Salmon, J.E.; Beaulieu, A.D.; Coddling, C.E.; Carlson, T.H.; Delles, C.; Lee, J.S.; et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, *74*, 694–702.

79. Meune, C.; Touze, E.; Trinquart, L.; Allanore, Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2010, *103*, 253–261.
80. Myasoedova, E.; Crowson, C.S.; Kremers, H.M.; Roger, V.L.; Fitz-Gibbon, P.D.; Therneau, T.M.; Gabriel, S.E. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: The impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2011, *70*, 482–487.
81. Myasoedova, E.; Gabriel, S.E.; Matteson, E.L.; Davis, J.M., 3rd; Therneau, T.M.; Crowson, C.S. Decreased cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis (RA) in recent years: Dawn of a new era in cardiovascular disease in RA? *J. Rheumatol.* 2017, *44*, 732–739.
82. Neumann, E.; Hassali, R.; Ohl, S.; Lange, U.; Frommer, K.W.; Muller-Ladner, U. Adipokines and autoimmunity in inflammatory arthritis. *Cells* 2021, *10*, 216.
83. Novikova, D.S.; Popkova, T.V.; Lukina, G.V.; Luchikhina, E.L.; Karateev, D.E.; Volkov, A.V.; Novikov, A.A.; Aleksandrova, E.N.; Nasonov, E.L. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J. Korean Med. Sci.* 2016, *31*, 202–207.
84. O'Neill, F.; Charakida, M.; Topham, E.; McLoughlin, E.; Patel, N.; Sutill, E.; Kay, C.W.M.; D'Aiuto, F.; Landmesser, U.; Taylor, P.C.; et al. Anti-inflammatory treatment improves high-density lipoprotein function in rheumatoid arthritis. *Heart* 2017, *103*, 766–773.
85. Panoulas, V.F.; Douglas, K.M.J.; Smith, J.P.; Stavropoulos-Kalinoglou, A.; Metsios, G.S.; Nightingale, P.; Kitas, G.D. Transforming growth factor- β 1 869T/C, but not interleukin-6-174G/C, polymorphism associates with hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009, *48*, 113–118.
86. Pappas, D.A.; John, A.; Curtis, J.A.; Reed, G.W.; Greenberg, J.D.; Shewade, A.; Solomon, D.H.; Kremer, J.M.; Soomers, T. Effect of biological agents on lipid and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013, *72*, 49.
87. Patrick, D.M.; Van Beusecum, J.P.; Kirabo, A. The role of inflammation in hypertension: Novel concepts. *Curr. Opin. Physiol.* 2021, *19*, 92–98.

88. Popa, C.; van Tits, L.J.H.; Barreta, P.; Lemmers, H.L.M.; van den Hoogen, F.H.J.; van Riel, P.L.C.; Radstake, T.R.D.J.; Netea, M.G.; Roest, M.; Stalenhoef, A.F.H. Anti-inflammatory therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2009, *68*, 868–872.
89. Powell-Wiley, T.M.; Poirier, P.; Burke, L.E.; Despres, J.-P.; Gordon-Larsen, P.; Lavie, C.J.; Lear, S.A.; Ndumele, C.E.; Neeland, I.J.; Sanders, P.; et al. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021, *143*, e984–e1010.
90. Provan, S.A.; Berg, I.J.; Berner Hammer, H.; Mathiessen, A.; Kvien, T.K.; Semb, A.G. The impact of newer biological disease modifying anti-rheumatic drugs on cardiovascular risk factors: A 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. *PLoS ONE* 2015, *10*, e0130709.
91. Raffeiner, B.; Botsios, C.; Sfriso, P.; Ometto, F.; Bernardi, L.; Todesco, S.; Punzi, L. Efficacy of low dose etanercept in maintaining clinical and radiological remission in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010, *69*, 102.
92. Ramos, A.L.; Redeker, I.; Hoffmann, F.; Callhoff, J.; Zink, A.; Albrecht, K. Comorbidities in patients with rheumatoid arthritis and the association with patient-reported outcomes: Results of claims data linked to questionnaire survey. *J. Rheumatol.* 2019, *46*, 564–571.
93. Raterman, H.G.; Levels, H.; Voskuyl, A.E.; Lems, W.F.; Dijkmans, B.A.; Nurmohamed, M.T. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann. Rheum. Dis.* 2013, *72*, 560–565.
94. Ridker, P.M.; Everett, B.M.; Thuren, T.; Mac Fayden, J.G.; Chang, W.H.; Ballantyne, C.; Fonseca, F.; Nicolau, J.; Koenig, W.; Anker, S.D.; et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* 2017, *377*, 1119–1131.
95. Ridker, P.M.; Rifai, N.; Pfeffer, M.; Sacks, F.; Braunwald, E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000, *101*, 2149–2153.

96. Robinson, C.; Tsang, L.; Solomon, A.; Woodiwiss, A.J.; Gunter, S.; Mer, M.; Hsu, H.C.; Gomes, M.; Norton, G.R.; Millen, A.M.E.; et al. Nesfatin-1 and visfatin expression is associated with reduced atherosclerotic disease risk in patients with rheumatoid arthritis. *Peptides* 2018, *102*, 31–37.
97. Rodriguez-Carrio, J.; Alperi-Lopez, M.; Lopez, P.; Lopez-Mejias, R.; Alonso-Castro, S.; Abal, F.; Ballina-Garcia, F.J.; Gonzalez-Gay, M.A.; Suarez, A. High triglycerides and low HDL-c lipid profile in rheumatoid arthritis: A potential link among inflammation, oxidative status and dysfunctional HDL. *J. Clin. Lipidol.* 2017, *11*, 1043–1054.
98. Rodriguez-Jimenez, N.A.; Garcia-Gonzalez, C.E.; Ayala-Lopez, K.P.; Trujillo-Hernandez, B.; Aguilar-Chavez, E.A.; Rocha-Munoz, A.D.; Vasquez-Jimenez, J.C.; Olivas-Flores, E.; Salazar-Paramao, M.; Corona-Sanchez, E.G.; et al. Modifications in lipid levels are independent of serum TNF- α in rheumatoid arthritis: Results of an observational 24-weeks cohort study comparing patients receiving etanercept plus methotrexate or methotrexate as monotherapy. *Biomed Res. Int.* 2014, *2014*, 510305.
99. Ronda, N.; Greco, D.; Adorni, M.P.; Zimetti, F.; Favari, E.; Hjeltne, G.; Mikkelsen, L.; Borghi, M.O.; Favalli, E.G.; Gatti, R.; et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: Complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheumatol.* 2015, *67*, 1155–1164.
100. Roubenoff, R.; Dellaripa, P.; Nadeau, M.R.; Abad, L.W.; Muldoon, B.A.; Selhub, J.; Rosenberg, I.H. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997, *40*, 718–722.
101. Roubille, C.; Richer, V.; Starnino, T.; McCourt, C.; McFarlane, A.; Fleming, P.; Siu, S.; Kraft, J.; Lynde, C.; Pope, J.; et al. The effects of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015, *74*, 480–489.
102. Ruiz-Limon, P.; Ortega, R.; de la Rosa, I.A.; Abalos-Aguilera, M.C.; Perez-Sanchez, C.; Jimenez-Gomez, Y.; Peralbo-Santaella, E.; Font, P.; Ruiz-Vilches, D.; Ferrin, G. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis

- patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl. Res.* 2017, 183, 87–103.
103. Safiri, S.; Kolahi, A.; Hoy, D.; Smith, E.; Bettampadi, D.; Mansournia, M.; Almasi-Hashiani, A.; Ashrafi-Asgarabad, A.; Moradi-Lakeh, M.; Qorbani, M.; et al. Global, Regional and National Burden of Rheumatoid Arthritis 1990–2017: A Systematic analysis of The Global Burden of Disease Study 2017. *Ann. Rheum. Dis.* 2019, 78, 1463–1471.
 104. Saito, K.; Hanami, K.; Hirata, S.; Kubo, S.; Nawata, M.; Yamaoka, K.; Nakayamada, S.; Nakano, K.; Tanaka, Y. Comparison of lipid profile including high molecular weight adiponectin (HMW-AN) after treatment with three different biologics in the patients with bio-naïve rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 72, 459.
 105. Saremi, A.; Anderson, R.J.; Luo, P.; Moritz, T.E.; Schwenke, D.C.; Allison, M.; Reaven, P.D. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT). *Atherosclerosis* 2009, 203, 610–614.
 106. Sattar, N.; McInnes, I.B. Debunking the obesity-mortality paradox in RA. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015, 11, 445–446.
 107. Schett, G. Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology* 2018, 57, 43–50.
 108. Schieir, O.; Toseviski, C.; Glazier, R.H.; Hogg-Johnson, S.; Badley, E.M. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 1396–1404.
 109. Senolt, L.; Housa, D.; Vernerova, Z.; Jirasek, T.; Svobodova, R.; Veigl, D.; Anderlova, K.; Muller-Ladner, U.; Pavelka, K.; Haluzik, M. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66, 458–463.
 110. Seong-Kyu, K.; Sang Gyu, K.; Jung-Yoon, C. Association between biological disease modifying anti-rheumatic drugs and incident hypertension in patients with rheumatoid arthritis: Results from prospective nationwide KOBIO Registry. *Medicine* 2020, 99, e19415.
 111. Singht, S.; Fumery, M.; Singh, A.G.; Singh, N.; Prokop, L.J.; Dulai, P.S.; Sandborn, W.J.; Curtis, J.R. Comparative risk of cardiovascular events with biologic and synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid

- arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2020, 72, 561–576.
112. Smole, J.S.; Aletaha, D.; Barton, A.; Burmester, G.R.; Emery, P.; Firestein, G.S.; Kavanaugh, A.; McInnes, I.B.; Solomon, D.H.; Strand, V.; et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2018, 4, 18001.
 113. Smolen, J.S.; Goncalves, J.; Quinn, M.; Benedetti, F.; Lee, J.Y. Era of biosimilars in rheumatology: Reshaping the healthcare environment. *RMD Open* 2019, 5, e000900.
 114. Smolen, J.S.; Landewe, R.B.M.; Bijlsma, J.W.; Burmester, G.R.; Dougados, M.; Kerschbaumer, A.; McInnes, I.B.; Sepriano, A.; van Vollenhoven, R.F.; de Wit, M.; et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, 79, 685–699.
 115. Solomon, D.H.; Curtis, J.R.; Saag, K.G.; Lii, J.; Chen, L.; Harrold, L.R.; Herrinton, L.J.; Graham, D.J.; Kowal, M.K.; Kuriya, B.; et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Comparing TNF- α blockade with nonbiologic DMARDs. *Am. J. Med.* 2013, 126, 9–17.
 116. Spinelli, F.R.; Metere, A.; Barbati, C.; Pierdominici, M.; Iannuccelli, C.; Lucchino, B.; Ciciarello, F.; Agati, L.; Valesini, G.; Di Franco, M. Effect of therapeutic inhibition of TNF on circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis. *Mediat. Inflamm.* 2013, 2013, 537539.
 117. Srikakulapu, P.; McNamara, C.A. B cells and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017, 312, 1060–1067.
 118. Tam, L.S.; Kitas, G.D.; Gonzalez-Gay, M.A. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology* 2014, 53, 1108–1119.
 119. Tam, L.S.; Shang, Q.; Li, E.K.; Wang, S.; Li, R.J.; Lee, K.L.; Leung, Y.Y.; Ying, K.Y.; Ym, C.W.; Kun, E.W.; et al. Infliximab is associated with improvement in arterial stiffness in patients with early rheumatoid arthritis—A randomized trial. *J. Rheumatol.* 2012, 39, 2267–2275.
 120. Tanaka, T.; Narazaki, M.; Kishimoto, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014, 6, a016295.

121. Tekaya, R.; Rouached, L.; Ahmed, H.B.; Tekaya, A.B.; Bouden, S.; Saidane, O.; Bouzid, K.; Mahnoud, I.; Abdelmoula, L. Variation of homocysteine levels in rheumatoid arthritis patients: Relationship to inflammation, cardiovascular risk factors, and methotrexate. *Z. Rheumatol.* 2021, 82, 38–43.
122. Tournadre, A.; Pereira, B.; Dutheil, F.; Giraud, C.; Courteix, D.; Sapin, V.; Frayssac, T.; Mathieu, S.; Malochet-Guinamand, S.; Soubrier, M. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017, 8, 639–646.
123. Tsiantoulas, D.; Diehl, C.J.; Witztum, J.L.; Binder, C.J. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2014, 114, 1743–1756.
124. Tsiantoulas, D.; Sage, A.P.; Mallat, Z.; Binder, C.J. Targeting B cells in atherosclerosis: Closing the gap from bench to bedside. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015, 35, 296–302.
125. Ursini, F.; Leporini, C.; Bene, F.; D'Angelo, S.; Mauro, D.; Russo, E.; De Sarro, G.; Olivieri, I.; Pitzalis, C.; Lewis, M.; et al. Anti-TNF-alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017, 7, 5346.
126. Ursini, F.; Russo, E.; Hribal, M.L.; Mauro, D.; Savarino, F.; Bruno, C.; Tripolino, C.; Rubino, M.; Naty, S.; Grembiale, R.D. Abatacept improves whole body insulin sensitivity in rheumatoid arthritis: An observational study. *Medicine* 2015, 94, e888.
127. Van der Hoek, J.; Boshuizen, H.; Roorda, L.; Tijhuis, G.; Nurmohamed, M.; van den Bos, G.; Dekker, J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: A 15-year prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* 2016, 37, 487–493.
128. Van der Woude, D.; van der Helm-van Mil, A.H.M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018, 32, 174–187.
129. Van Vollenhove, R.F.; Emery, P.; Bingham, C.O.; Keystone, E.C.; Fleischmann, R.M.; Furst, D.E.; Tyson, N.; Collinson, N.; Lehane, P.B. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5 years follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2013, 72, 1496–1502.

130. Venetsanopoulou, A.I.; Pelechas, E.; Voulgari, P.V.; Drosos, A.A. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: The dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol. Int.* 2020, *40*, 1181–1191.
131. Virani, S.S.; Alonso, A.; Aparicio, H.J.; Benjamin, E.J.; Bittencourt, M.S.; Callaway, C.W.; Carson, A.P.; Chamberlain, A.M.; Cheng, S.; Delling, F.N.; et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2021, *143*, e254–e743.
132. Visseren, F.L.J.; Mach, F.; Smulders, Y.M.; Carballo, D.; Koskinas, K.C.; Back, M.; Benetos, A.; Boavida, J.M.; Capodanno, D.; Crawford, C.; et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021, *42*, 3227–3337.
133. Wenzel, U.O.; Ehmke, H.; Bode, M. Immune mechanisms in arterial hypertension. Recent advances. *Cell Tissue Res.* 2021, *385*, 393–404.
134. Wolfe, F.; Michaud, K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012, *64*, 1471–1479.
135. Yu, Z.; Kim, S.C.; Vanni, K.; Huang, J.; Desai, R.; Murphy, S.N.; Solomon, D.H.; Liao, K.P. Association between inflammation and systolic blood pressure in RA compared to patients without RA. *Arthritis Res. Ther.* 2018, *20*, 107.
136. Zhang, J.; Xie, F.; Yun, H.; Chen, L.; Muntner, P.; Levitan, E.B.; Safford, M.M.; Kent, S.T.; Osterman, M.T.; Lewis, J.D.; et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, *75*, 1813–1818.
137. Zhang, S.; Bai, Y.Y.; Luo, L.M.; Xiao, W.K.; Wu, H.M.; Ye, P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: A community-based study. *J. Geriatr. Cardiol.* 2014, *11*, 32–38.
138. Zhao, Q.; Hong, D.; Zhang, Y.; Sang, Y.; Yang, Z.; Zhang, X. Association between anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2015, *94*, 731.

VIII.პუბლიკაციები:

1. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობის გავლენა კარდიო-ვასკულარულ რისკ-ფაქტორებზე - ჟურნალი „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2023 წ. #80-84, გვ 17-20.
2. ბიოლოგიური პრეპარატების მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში - ჟურნალი „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2023 წ. #80-84, გვ 25-33.
3. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობა და კარდიო-ვასკულური ცვლილებები ქართულ პოპულაციაში- ჟურნალი „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2024; 85-89, გვ 12-29.
4. **Biological treatments and cardiovascular changes in the Georgian patient with Rheumatoid arthritis** - Georgian Medical News 2025

IX. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე:

1. ბიოლოგიური პრეპარატების მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში - სამედიცინო განათლების და მტკიცებითი მედიცინის ასოციაციის 31-ე სამედიცინო კონფერენცია - კლინიკური პრაქტიკის საერთაშორისო სტანდარტები 23-26 მაისი 2024 წ ლოპოტა.
2. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობა და კარდიო-ვასკულური ცვლილებები - სამედიცინო განათლების და მტკიცებითი მედიცინის ასოციაციის 32-ე სამედიცინო კონფერენცია - კლინიკური პრაქტიკის საერთაშორისო სტანდარტები 31 აგვისტო-8 სექტემბერი 2024 წ ჩაქვი.
3. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობა და კარდიო-ვასკულური ცვლილებები ქართულ პოპულაციაში- სსიპ გ. აბრამიშვილის სახ. თავდაცვის სამინისტროს გორის სამხედრო ჰოსპიტალის სამეცნიერო კონფერენცია - 10 დეკემბერი 2024 წელი.