

# СТРАТЕГІЯ І ТАКТИКА ДОСЯГНЕНЬ У РЕВМАТОЛОГІЇ XX ст.

**Ключові слова:** Нобелівські лауреати, біологічні агенти, цитокіни, гормональні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, перспективи ревматології.

**Резюме.** У статті проаналізовано основні досягнення у ревматології протягом XX ст. Звернено увагу на фундаментальні дослідження, удостоєні Нобелівських премій, покладених в основу сучасних теорій розвитку і практики лікування при аутоімунних захворюваннях. Проаналізовано шляхи розвитку фармакотерапії нестероїдних протизапальних препаратів, гормональних засобів. Звернено увагу на роль біологічних агентів у лікуванні при ревматичних захворюваннях. Завершується публікація роздумами про можливі перспективи розвитку ревматології та суміжних служб.

*Наші знання подібні до кулі:  
чим вона більша, тим більше  
точок дотикання з невідомим.  
Г. Спенсер*

Як відомо, поняття «стратегія» і «тактика» запозичені з військово-політичної лексики. Що стосується наукових досліджень, то під словом «стратегія» розуміємо фундаментальні знання, які визначають розвиток галузі, наприклад ревматології, на певний історичний період. Поняття «тактика» передбачає практичну діяльність у діагностиці та лікуванні ревматичних захворювань. Фундаментальні дослідження і клінічна медицина тісно взаємопов'язані, часто важко провести чітку межу між теоретичними і практичними аспектами. Ревматологія — це наука, яка значною мірою залежить від досягнень фундаментальних наук. Її розвитку сприяють відкриття в галузі імунології, молекулярної біології, генетики та інших фундаментальних наук. Тому досягнення ревматології слід розглядати на різних рівнях: молекулярному, клітинному, органному та популяційному.

**1. На молекулярному рівні** вивчають аутоантигени, роль факторів росту, інтерлейкінів (ІЛ) та інтерферонів (ІФ), металопротеїназ, молекул адгезії у розвитку аутоімунного запалення, геномні механізми дії різних препаратів, вплив молекулярної будови лікарського засобу на його здатність блокувати ті чи інші рецептори.

**2. Клітинний рівень** вивчає поверхню клітини з її множинними рецепторами, зміни клітинних пулів у вогнищах аутоімунного запалення, тригерні впливи на функцію клітини та ін. Важливе місце серед цих питань займає проблема апоптозу.

**3. Органний рівень** має безпосереднє відношення до клінічної медицини і вивчає поліорганні зміни, характерні в ревматологічній практиці та спонукають лікаря-ревматолога бути універсальним спеціалістом, який поєднує в собі лікаря-нефролога, пульмонолога, невропатолога, гематолога, кардіолога та ін. Рівень цілого організму передбачає аналіз складних кореляцій, які виникають між регуляторними системами організму: 1) центральною і вегетативною нервовою системами; 2) імунною та ендокринною системою; 3) системами енергозабезпечення.

**4. Популяційний рівень** досліджує закономірності поширення ревматичних захворювань у різних регіонах. Відомо, що ревматологічна патологія не однаково поширена у різних популяціях. Так, реактивний артрит часто виявляють у європейців, однак є казуїстикою для населення Японії. Однією з причин цього є значні відмінності у частоті носійства HLA-B27-антигену, який у японців майже не визначають. Хворобу Бехчета частіше реєструють у країнах, через які проходив «великий шовковий шлях» Марко Поло зі сходу (Японія) через Туреччину в країни Східного Середземномор'я. У цих країнах у пацієнтів із хворобою Бехчета, у 3–6 разів частіше, виявляється HLA-B5 і його підтип В-51. Водночас ревматоїдний артрит (РА) і остеоартроз не мають чітких географічних особливостей, вони практично однаково поширені в усьому світі.

Більшість визначних відкриттів, що лягли в основу теорії розвитку і практику лікування аутоімунних захворювань, відзначені Нобелівськими преміями (НП). Хоча ревматологія не входить до кола наук, за які присуджують цю нагороду, однак фундаментальні науки біологія, імунологія, генетика зробили неогігантний внесок у розвиток сучасної ревматології. Протягом XX ст. НП нагороджено близько 50 вчених, роботи яких мали пряме відношення до розкриття механізмів розвитку аутоімунної патології. Згадаймо їх імена (Чолаков В., 1986; Кімакович В.Й. та співавт., 2003).

У 90-ті роки XIX ст. П. Ерліх висунув гіпотезу, що клітина має рецептори, які вловлюють чужорідні тіла, внаслідок чого клітина розпізнає «ворога» при повторній зустрічі. У 1908 р. І. Мечніков і П. Ерліх були нагороджені НП за роботу «Теорії імунітету» (І. Мечніков — клітинна теорія, П. Ерліх — молекулярні механізми імунної реакції).

У 1949 р. Ф. Бернет розробив загальну теорію імунітету, суттю якої є розпізнавання «свого» і «чужого» в боротьбі з чужим, а вже у 1960 р. Ф. Бернета та П.Б. Медавара було нагороджено НП за відкриття явищ набуті імунотолерантності. Потім Р. Портер і Дж. Едельман встановили, що антиген в організмі зв'язується з якоюсь речовиною, яку згодом вони назвали «антитілом» та встановили її структуру — імуноглобулін. У 1972 р. Р. Портера і Дж. Едельмана нагороджено НП за відкриття хіміч-

ної структури антитіл. У 1958 р. Ж. Доссе з клініки Сан-Луї в Парижі відкрив нову систему антигенів, зв'язаних з лейкоцитами — HLA. А через 22 роки Дж. Снелл, Ж. Доссе і Б. Бенацераф були відзначені НП за розвиток імуногенетики (роль HLA у розвитку імунної реакції).

У 1984 р. Г.Ж.Ф. Кьолер, Н.К. Эрне та С. Мільштейн отримали НП за дослідження та розроблення методики виготовлення моноклональних антитіл (діагностика, початок розвитку імунохімії).

У 1986 р. як свідчення визнання відкриттів, що мають фундаментальне значення для розуміння механізмів росту клітин та органів, НП нагородили Р. Леві-Монтальчіні та С. Коен. Ці вчені відкрили фактори стимуляції колоній, фактори росту тромбоцитів, фібробластів, ІЛ-1 і ІЛ-2.

У 1988 р. Г.Б. Елайон, Дж.Г. Хітчінгс і Дж.У. Блек отримали НП за створення антибактеріальних та імунодепресивних препаратів.

За відкриття ключових регуляторів клітинного циклу у 2001 р. Нобелівськими лауреатами стали Л. Хартвелл, Т. Хант, П. Мерс. А в 2002 р. С. Бреннер, Дж. Салстон, Р. Хорвіц були нагороджені НП за «роботу в галузі генетичного регулювання процесу формування органів та програмування клітинної смерті», тобто апоптоз.

Відомо, що одним із найпоширеніших ревматичних захворювань є остеоартроз — одна з «хвороб цивілізації» — як плата людства за науково-технічний прогрес. Водночас саме завдяки цьому прогресу арсенал ревматології поповнюється новими ефективними методами боротьби з різними захворюваннями. Так, враховуючи сучасне розуміння патогенезу остеоартрозу, в лікуванні цього захворювання використовують швидкодіючі та повільнодіючі препарати симптоматичної дії та засоби, що модифікують перебіг захворювання. До останніх належать: 1) діацереїн — інгібітор синтезу та активності протизапального цитокіну ІЛ-1; 2) хондроїтин сульфат і глюкозамін сульфат — препарати, що містять компоненти протеогліканів хряща; 3) гіалуронову кислоту — лінійний глікозаміноглікан для внутрішньосуглобового введення. Крім того, медики ХХ ст. можуть похвалитися своїми досягненнями в ендотезуванні суглобів як одному із ефективних сучасних методів лікування при остеоартрозі.

Для лікування хворих на аутоімунну патологію застосовують гормональні препарати, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), цитостатичні імунодепресанти, зокрема алкілюючі (циклофосфамід), антифолати (метотрексат), тіопурини (азатиоприн), циклоспорин, препарати золота, амінохінолінові похідні (хлорохін, гідроксихлорохін), сульфопохідні (сульфасалазин), блокатори піримідинів (лефлунамід), антибіотики з імуносупресивними властивостями (міноциклін), а також біологічні агенти, поява яких є, без сумнівів, найбільшим досягненням фармакотерапії запальних ревматичних захворювань. До цієї групи препаратів належать моноклональні антитіла, рекомбінантні розчинні рецептори, рекомбінантні білки людини, інгібітори ангиогенезу, ІЛ,

ІФ, фактори росту, генна терапія, колонієстимулюючі фактори, клітинна терапія та ін.

Цікаво згадати з історії медицини, що до ери появи глюкокортикоїдів (ГК) системний червоний вовчак (СЧВ) вважали смертельним захворюванням, летальність внаслідок якого становила 90%. Після того, як у лікарську практику для терапії пацієнтів із СЧВ було впроваджено ГК, летальність зменшилася до 10%. З історії медицини відомо, що кортизон було виділено з кори надниркової залози у 1936 р., а через 16 років Ф. Хенч повідомив про сприятливий вплив гормону при лікуванні пацієнтів із РА. Це стало початком наукового перевороту в ревматології. Гормонотерапію почали широко застосовувати при різних ревматологічних захворюваннях з позитивним ефектом, причому практичні лікарі помітили, що для лікування при системній склеродермії достатньо гормонів у низьких дозах, тоді як при лікуванні СЧВ, особливо вовчакових кризів, чи системних васкулітів позитивний результат з'являється після застосування їх у високих, ударних дозах. Це стало поштовхом для науковців дослідити механізми дії ГК у високих та низьких дозах, що привело до того, що в 1998 р. F. Buttgeriet та співавтори узагальнили і систематизували наявні наукові дані про геномні та негеномні ефекти ГК. Геномний механізм здійснюється шляхом зв'язування специфічних цитоплазматичних рецепторів. Він спостерігається при будь-якій терапевтичній дозі і проявляється через півгодини після утворення комплексу гормону з рецептором. Коли цей комплекс проникає у ядро клітини, змінюється експресія певних генів і через утворення і-РНК опосередковується вплив на синтез білків, зокрема прозапальних ферментів, підвищується продукція регуляторного білка, що блокує транскрипцію генів, які контролюють синтез циклооксигенази (ЦОГ)-2 і NO-синтетази. Регуляторний білок ліпокортин також контролює транскрипцію генів прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-2, ІФ- $\alpha$ , ФНП, колонієстимулюючих факторів (Яременко О.Б., 2002). На відміну від геномних, негеномні ефекти є результатом прямого фізико-хімічного впливу ГК на біологічні мембрани клітин-мішеней. Вони розвиваються при застосуванні високих доз (концентрація >4–10) і проявляються через кілька хвилин або секунд. До негеномних ефектів належать стабілізація клітинних мембран, зниження проникності капілярів, захист клітин від цитотоксичної дії, інгібіція експресії рецепторів до Fc-рецепторів імуноглобулінів.

Ще один виток у науково-практичному розвитку ревматології пов'язаний із синтезом НПЗП. Цікава історія розвитку НПЗП від винайдення 100 років тому ацетилсаліцилової кислоти як антипіричного та анальгетичного засобу, до появи наукових розробок про інгібіцію ізомераз ЦОГ. У процесі вивчення фармакологічних властивостей сучасних НПЗП встановлено, що всі препарати ігнорують обидві ізоформи ЦОГ, хоча і в неоднаковій мірі. При порівнянні результатів експериментальних (інгібіція ЦОГ *in vitro*) і клініко-епідеміологічних (які стосуються частоти НПЗП-гастропатій) досліджень було встановле-

но, що НПЗП, які сильніше пригнічують активність ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота, індометацин, піроксикам), частіше спричиняють ураження кишкового тракту, ніж препарати, які проявляють еквівалентну інгібуючу активність (диклофенак, ібупрофен тощо) і особливо більш селективні щодо ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід та ін.). Ці матеріали у поєднанні з розшифруванням тривимірної просторової структури ЦОГ-1 і ЦОГ-2 і кінетики взаємодії НПЗП з активними центрами цих ферментів, послугували основою для розробки нових лікарських засобів, які селективно пригнічують активність ЦОГ-2. Встановлено, що ЦОГ-2 відрізняється від ЦОГ-1 наявністю додаткової бокової гідрофільної «порожнини», формування якої пояснюють заміною великої молекули ізолейцину в ЦОГ-1 на невелику молекулу валіну в ЦОГ-2. Цікаво, що хімічна структура деяких синтезованих в останні роки НПЗП, більш селективних щодо ЦОГ-2 *in vitro*, відрізняється від структури «традиційних» НПЗП наявністю ригідного бокового ланцюга. Вважають, що останній здатен проникати всередину бокової «порожнини» ЦОГ-2, що і визначає властивість препаратів сильніше пригнічувати активність саме цього ізоферменту. Враховуючи потреби клініцистів, вчені-фармакологи синтезували перші селективні інгібітори ЦОГ-2, так звані коксиби — цефекоксид та рофекоксид, а згодом до них приєдналися вальдекоксид, парекоксид, еторикоксид, які за своїми фармакологічними властивостями не поступалися перед протизапальною активністю диклофенаку, однак навіть при підвищених дозах *in vivo* у 10–100 разів не викликали побічних ефектів з боку кишечника. Поява специфічних інгібіторів ЦОГ-2 спричинила створення нової класифікації НПЗП залежно від впливу останніх на ізоферменти ЦОГ (Lipsky P., 1998):

1. Переважно інгібітор ЦОГ-1 (ЦОГ-1 > ЦОГ-2 в 175 разів)
2. Неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (ЦОГ-2 > ЦОГ-1 *in vitro* в 2–10 разів; *in vivo* — 1:1)
3. Переважні інгібітори ЦОГ-2 (ЦОГ-2 > ЦОГ-1 *in vitro* в 10 разів; *in vivo* — 1:1)
4. Селективні інгібітори ЦОГ-2 (ЦОГ-2 > ЦОГ-1 *in vitro* в 100–10 000 разів; *in vivo* — 10–100 разів).

Таким чином, поява коксибів хоча і не зробила революції в сучасній ревматології, однак дозволила значно підвищити безпеку фармакотерапії хронічного запального процесу і болю. Продовження активних досліджень із синтезу нових коксибів і постійне розширення показань до застосування (онкологія, гінекологія) свідчать про те, що потенційні можливості нового класу НПЗП ще далеко не вичерпані.

Завдяки фундаментальним роботам у галузі молекулярної біології, морфології, фізіології вдалося створити сучасну модель розвитку РА. Лише оглянувшись назад на 20 років, ми розуміємо, який прогрес зробили ревматологи в лікуванні при РА. Так, у 1985 р. РА трактували як повільно прогресуюче захворювання, при якому протягом років з'являються перші рентгенологічні зміни. Згідно з сучасним трактуванням патогенез розвитку раннього РА

дещо відрізняється від пізніх стадій, що зумовлює зміну тактики лікування РА. Так, у патогенезі ранніх стадій РА основне значення має Т-клітинний-макрофагальний механізм із цитокіновим каскадом, а на пізніх стадіях домінують аутономні неімунні механізми, в основі яких лежить утворення генотипово-змінених синовіоцитів, які разом із новоутвореними судинами формують паннус. Отже, відповідно до сучасних теорій базисну терапію при РА необхідно призначати якнайшвидше (не пізніше 3 міс захворювання), тобто до розвитку генних мутацій синовіальних клітин. Традиційна ж стратегія «терапевтичної піраміди», при якій поступово нарощувалась інтенсивність лікування і базисна терапія, починалась достатньо пізно, практично втратила своє значення. Їй на зміну прийшла «пилкоподібна стратегія» — застосування одного або двох швидкодіючих базисних препаратів відразу після встановлення діагнозу, при високій активності захворювання — в комбінації з преднізолоном у низьких дозах. Через кілька місяців, при досягненні клінічного та лабораторного ефекту дозу преднізолону поступово знижують до повної відміни і знижують дозу або відміняють один із базисних препаратів. При загостренні захворювання знову повертаються до початкової схеми. У дослідженні COBRA доведено, що у пацієнтів, які отримували ранню «пилкоподібну» терапію метотрексатом, сульфасалазином і преднізолоном протягом <6 міс, виявлено повільніше рентгенологічне прогресування протягом 5 років, ніж у тих, хто отримував лише монотерапію сульфасалазином.

Оскільки в патогенезі раннього РА важливу роль відіграє цитокіновий каскад, в останні роки велику увагу приділяли вивченню прозапальних цитокінів, що зумовило появу нової групи базисних препаратів — біологічних агентів (Furst D.E., 2002; 2005). Особливістю цих препаратів є їх селективний вплив на найважливіші ланки імунopatогенезу ревматичних захворювань. Центральне місце серед прозапальних цитокінів посідає фактор некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ . Цей цитокін розглядають як прототип сімейства молекул, які, з одного боку, відіграють важливу роль у регуляції диференціювання, росту і метаболізму різних клітин, а з іншого — виступають у ролі медіаторів патологічних імунозапальних процесів при різних захворюваннях людини. Біологічна активність ФНП- $\alpha$  опосередковується зв'язуванням зі специфічними мембранними рецепторами. Зв'язування ФНП- $\alpha$  з відповідними рецепторами приводить до активації факторів транскрипції, які в свою чергу регулюють активність декількох генів, що кодують синтез інших прозапальних цитокінів і медіаторів запалення і індукують програмовану смерть клітин (апоптоз).

ФНП- $\alpha$  виявляє численні імунomodуючі та прозапальні ефекти, більшість з яких можуть мати фундаментальне значення в імунopatології запальних ревматичних захворювань, особливо РА. Прозапальні ефекти ФНП- $\alpha$  залежать перш за все від концентрації цього цитокіну. У низьких концентраціях він збільшує синтез адгезивних молекул

на ендотеліальних клітинах, що дозволяє нейтрофільним гранулоцитам прикріплюватися до стінки судин у місця запалення і визначає трансендотеліальну міграцію лейкоцитів у напрямі до порожнини суглоба. ФНП- $\alpha$  активує респіраторний вибух у нейтрофільних гранулоцитах, кілінгову потенцію фагоцитуючих клітин, стимулюючи вироблення супероксидних радикалів, металопротеїназ (колагеназа, желатиназа, стромелізін), наслідком чого є пошкодження хряща і кістки.

Крім того, ФНП- $\alpha$  посилює синтез лімфокінів хелперними Т-лімфоцитами і стимулює ріст і диференціювання В-клітин. У високих концентраціях він є важливим медіатором розвитку ендотоксин-індукованого септичного шоку. ФНП- $\alpha$  сприяє проліферації Т- і В-лімфоцитів, активації НК-клітин і макрофагів. Він також посилює продукцію простагландинів, які реалізують багато токсичних ефектів ФНП- $\alpha$  та інших прозапальних медіаторів, цитокінів та хемокінів — таких, як фактори активації тромбоцитів, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, RANTES. ФНП- $\alpha$  стимулює утворення нових судин (неоангіогенез) і проліферацію фібробластів — важливих складових у еволюції ревматоїдного пануса.

За даними експериментальних досліджень пригнічення синтезу ФНП- $\alpha$  асоціюється зі зменшенням вираженості ознак запалення при різних формах експериментальних артритів. У трансгенних ліній мишей, які несуть модифікований трансген ФНП- $\alpha$  людини і у яких виявляють гіперекспресію ФНП- $\alpha$ , спонтанно розвивається ерозивний запальний артрит, прогресування якого ефективно контролюється блокадою синтезу ФНП- $\alpha$ .

За даними клінічних досліджень у синовіальній тканині, рідині й сироватці крові у хворих на РА відзначено підвищення концентрації ФНП- $\alpha$  і розчинних рецепторів ФНП- $\alpha$ , що корелює з клінічними ознаками активності ревматоїдного процесу. Блокування синтезу ФНП- $\alpha$  за допомогою моноклональних антитіл приводить до пригнічення синтезу ІЛ-1 та інших прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-6 та ІЛ-8 у культурі синовіоцитів хворих на РА.

Ці клініко-експериментальні дані дозволили вважати, що саме ФНП- $\alpha$  є ключовим медіатором імунозапального процесу при РА, а, отже і найбільш важливою мішенню для протизапальної терапії. На сьогодні антицитокінові препарати віднесено до групи базисних засобів. Це вискоєфективні біологічні агенти, до яких належать химерні моноклональні антитіла до ФНП- $\alpha$  (інфліксимаб), рекомбінантні людські розчинні рецептори ФНП- $\alpha$  (етанерцепт), повні моноклональні антитіла людини до ФНП- $\alpha$  (адалімумаб) і антагоністи рецепторів ІЛ-1 (анакіра). В останні роки з'явилися нові біологічні агенти, ефективність яких ще до кінця не вивчена, а саме — ритуксимаб, абатацепт (CTLA4-Ig) тощо. Розроблено ряд нових інгібуєчих ІЛ-1 агентів. Вони включають рекомбінантні форми ІЛ-1 рецепторів II типу (ІЛ-1 RII), ІЛ-1 Trap (рекомбінантна молекула, яка складається з ІЛ-1 RI і ІЛ-1 допоміжного білка, прикріпленого до людського IgG Fc) та інгібітор ІЛ-1 конвертуючого фермента. Зараз

проводять клінічні дослідження, дані яких свідчать про безпеку та ефективність моноклональних антитіл до рецепторів ІЛ-6 (MRA), ІЛ-15 (HuMax-IL-15) і CD<sub>2</sub>-рецепторів (амевів). У процесі досліджень виявляють агенти, що блокують хемокіни і молекули адгезії: антитіла до ІЛ-18, моноклональні антитіла до гуманізованих антиінтегринів avb 3 (MEDI-522) і анти-VCAM антитіла.

Суттєвою перевагою біологічних агентів є те, що відповідь макроорганізму на застосування цих препаратів розвивається досить швидко (1–4 тиж) порівняно з традиційними базисними препаратами (1–6 міс). Їх рекомендують використовувати для лікування при РА, резистентного до інших базисних засобів. Доведено ефективність ФНП- $\alpha$ -блокуючих агентів при лікуванні пацієнтів із ювенільним РА, псоріатичним артритом та анкілозним спондилітом (категорія доказовості А). Відомо, що цю групу препаратів використовували для лікування при хворобі Стілла у дорослих, увеїті при хворобі Бехчета, артеріїті Такаясу, синдромі Шегрена, гранулематозі Вегенера, поліміозиті (рівень доказовості С). Ці препарати можуть бути ефективними при названих патологіях, однак для формування остаточних рекомендацій необхідні подальші дослідження.

Інші біологічно активні агенти, такі як ІЛ-1-блокуючі (анакіра), можна використовувати для лікування при активному РА як у монотерапії, так і в комбінації з метотрексатом (рівень доказовості А).

На сьогодні не рекомендують використовувати ІЛ-1-блокуючі агенти як препарати першого ряду у лікуванні при РА, насамперед у зв'язку з їх високою вартістю. Також анакірну використовують для лікування при ювенільному РА, СЧВ та хворобі Стілла у дорослих (рівень доказовості D).

Таким чином, впровадження у клінічну практику біологічних агентів — це найбільше досягнення в лікуванні при РА в останні десятиліття. На фоні застосування інгібіторів ФНП- $\alpha$  вдається досягти вираженого клінічного поліпшення навіть у пацієнтів, резистентних до інших базисних протиревматичних препаратів, сповільнити рентгенологічне прогресування суглобової деструкції, попередити розвиток незворотних уражень органів і навіть *restitutio ad integrum* при ранньому початку терапії. Особливо перспективною вважають комбінацію біологічних агентів з метотрексатом та іншими хімічними (циклоспорин А) чи біологічними препаратами.

Однак клініцисти завжди мають пам'ятати про існування широкої цитокінової мережі та великої кількості мішеней, що не дозволяє точно передбачити токсичність і кінцеву ефективність препарату. Недоліком біологічних агентів є їх короткий період півжиття (розчинні рецептори) та необхідність кон'югації з Fc-фрагментом Ig чи полімеризація з етиленгліколом (для Fab anti ФНП). Слід пам'ятати про плейотропний ефект протизапальних цитокінів: відомо, що введення ІЛ-10 підвищує експресію рецепторів ФНП. Ще одним суттєвим недоліком антицитокінової терапії є необхідність повторних курсів, надзвичайно висока ціна препаратів та невідомі віддалені клінічні наслідки.

Аналіз основних теоретичних і практичних досягнень у ревматології за останні десятиліття спо-

нукає до роздумів про можливі перспективи розвитку цієї галузі. Актуальними і реальними видаються такі напрями:

1. Стандартизація нових технологій ранньої діагностики уражень опорно-рухового апарату (УЗД, МРТ), впровадження в практику діагностики на рівні молекулярних змін.

2. Біологічні методи лікування, можливо, займуть провідне місце в ревматології, хоча для того необхідно здешевити ці препарати і дати відповідь на ряд запитань:

- Яка оптимальна доза ФНП-блокуючих агентів?
- Чи варто замінювати один ФНП-блокуючий агент іншим для отримання кращої відповіді чи зменшення вираженості побічної дії?
- Чи можна ФНП-блокуючі агенти використовувати самостійно чи з іншим хворобомодифікуючим засобом (не метотрексатом)?
- Чи існують предиктори позитивної відповіді та токсичності ФНП-блокуючих агентів?
- Чи існує зв'язок між тривалістю прийому ФНП-блокуючих агентів та динамікою рентгенологічних змін?
- Який результат лікування ФНП-блокуючими агентами пацієнтів з активним РА без рентгенологічних змін та з мінімальною активністю РА, але з вираженою деструкцією суглобів?
- Чи доцільно використовувати ці засоби в дозі нижчій, ніж рекомендовано АСР, для сповільнення рентгенологічного прогресування у пацієнтів з поганою/низькою клінічною відповіддю на лікування?
- Чи можна використовувати ці препарати вагітним та жінкам, які годують грудьми?
- Чи завжди відзначають позитивний ефект від прийому ІЛ-1-блокуючих агентів у пацієнтів, які безуспішно лікувалися ФНП-блокаторами?
- Який вплив ІЛ-1-блокуючих агентів на ювенільний РА та інші ревматичні захворювання, в тому числі остеоартроз?

3. Робота над створенням нових високоефективних засобів для боротьби з «хворобою цивілізації» — остеоартрозом (нові більш ефективні хондропротектори, чи можливо створення нової групи препаратів, що сповільнюють старіння хряща).

4. Щодо української ревматології, то доцільно звернути увагу на ширше впровадження реабілітаційних заходів для хворих із проблемами опорно-рухового апарату; розвиток соціальних служб, спрямованих на психологічну допомогу пацієнтам з ревматологічною патологією, яка часто супроводжується хронічним болем та втратою працездатності; облаштування громадського транспорту, всіх медичних закладів, магазинів, музеїв, театрів тощо пандусами, щоб пацієнти, прикуті до інвалідних візочків, могли вести активний спосіб життя.

### ЛІТЕРАТУРА:

**Кімакович В.Й., Герич І.Д., Куш О.О.** (2003) Лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини: Біограф. нариси. Закарпаття, Ужгород, 419 с.

**Чолаков В.** (1986) Нобелевские премии: ученые и открытия. Мир, Москва, 358 с.

**Шуба Н.М.** (2003) Ревматичні хвороби: реальні можливості модифікації їх клінічного перебігу: Матер. укр. ревматол. школи. Книга, Київ, с. 70–81.

**Яременко О.Б.** (2002) Глюкокортикоїди в ревматології: сучасна номенклатура дозових режимів і раціональне застосування. Укр. ревматол. журн. 3(9): 20–26.

**Buttgereit F., Wehling M., Burmester G.-R.** (1998) A New hypothesis of modular glucocorticoid actions. Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. Arthritis Rheum., 41: 761–767.

**Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al.** (2002) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (May 2002). Ann. Rheum. Dis. Vol. 61, Suppl. II-P.ii2–ii8.

**Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al.** (2005) Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor  $\alpha$  blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist, for the treatment of rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis. Vol. 64, Suppl. IV-P.iv2–iv14.

## СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ДОСТИЖЕНИЙ В РЕВМАТОЛОГИИ XX в.

**М.Б. Джус**

**Резюме.** В статье проведен анализ основных достижений в ревматологии на протяжении XX в. Обращено внимание на фундаментальные исследования, удостоенные Нобелевских премий, положенные в основу современных теорий развития и практики лечения при аутоиммунных заболеваниях. Проанализировано пути развития фармакотерапии нестероидных противовоспалительных и гормональных препаратов. Обращено внимание на роль биологических агентов в лечении при ревматических заболеваниях. Оканчивается публикация размышлениями о возможных перспективах развития ревматологии и смежных служб.

**Ключевые слова:** Нобелевские лауреаты, биологические агенты, цитокины, гормональные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, перспективы ревматологии.

## STRATEGY AND TACTIC OF ACHIEVEMENTS IN RHEUMATOLOGY IN XX CENTURY

**M.B. Dzhus**

**Summary.** The analyses of main achievements in rheumatology of XX century were made. The attention was paid to the fundamental studies that were honored Nobel prix and were the basement of modern theories of development and treatment autoimmune diseases. The analyses of NSAD and hormonal drug pharmacotherapy development were made. Special attention was paid to biological agents in the rheumatic diseases treatment. Finally there are some author's thoughts about ways of rheumatology development in future.

**Key words:** Nobel laureates, biological agents, cytokines, hormonal drags, NSAID.

### Адреса для листування:

Джус Марта Борисівна  
01030, Київ, вул. Пирогова, 5, кв. 6