

Є.М. Нейко
Р.І. Яцишин
О.В. Штефюк

Івано-Франківський
національний медичний
університет

РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Резюме. За даними аналізу літератури висвітлено основні ланки патогенезу ревматоїдного артриту (РА), показано, що гормональний фон має важливе значення в його перебігу. Описані сучасні маркери лабораторної діагностики (чутливість антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду), які дозволяють верифікувати РА на ранніх стадіях з високим ступенем точності. Суттєвий прогрес біотехнологій дозволив впровадити в фармакотерапію РА нову групу препаратів — антагоністів фактора некрозу пухлин- α , за якими майбутнє сучасної ревматології.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, антагоністи ФНП- α , антицитруліновані антитіла, метотрексат.

Протягом останніх років спостерігається підвищена увага вчених всього світу до проблеми ревматичних захворювань. На сьогодні ревматичні захворювання — одна з найпоширеніших патологій у світі. Вони суттєво погіршують якість життя, призводять до значних витрат на охорону здоров'я і негативно впливають на національну економіку, навіть таких багатих країн, як США (Шуба Н.М., 2004), адже у 2005 р. середня вартість лікування хворих на ревматоїдний артрит (РА) у США становила приблизно 10 000 дол. на рік. За поширеністю ревматичні захворювання займають 3-тє місце після хвороб органів кровообігу і травлення і охоплюють понад 4 млн (10%) населення (Коваленко В.Н. (ред.), 2002; Шуба Н.М., 2004). Левову частку ревматологічної патології займає РА — одне з найбільш інвалідизуючих та поширених захворювань сполучної тканини (близько 1% — в світі, 0,4% — в Україні) (Felson D.T. et al., 1995; Коваленко В.М. та співавт., 2002). У світі нараховується близько 63 млн хворих на РА (Гринь В.К. и соавт., 2005). Майже $\frac{1}{3}$ пацієнтів, хворих на РА, протягом 20 років стають інвалідами (Lodder M.C. et al., 2001), а виживаність при тяжкому перебігу вісцеральних проявів протягом 5 років не перевищує 50% (Prior P. et al., 1994). Тільки в Україні налічується близько 125 тис. хворих з цією недугою.

РА — хронічне системне сполучнотканинне захворювання з прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів за типом ерозивно-деструктивного поліартриту (Насонова В.А., Астапенко М.Г., 1989). Співвідношення між жінками і чоловіками, які хворіють на РА, становить 2–3:1, при цьому уражуються представники всіх вікових груп, включаючи дітей та осіб похилого віку, однак пік захворюваності припадає на 30–55 років (Gabriel S.E., 2001). Етіологія РА досі залишається остаточно не з'ясованою. Активно вивчається роль герпесвірусів та вірусу Епштейна — Барр (EBV) (Середюк Н.М., 2006), який персистує в В-лімфоцитах, здатний викликати гуморальну відповідь і, можливо, є тригером імунотоксичного синдрому у хворих на РА (Balandrand N. et al., 2003).

Останнім часом активно дискутується питання патогенезу РА, яке досі недостатньо вивчене. Власне запалення синовіальної оболонки (синовіт) і деструкція хряща — результат агресії з боку цитокінів

та інших медіаторів запалення. Вважають, що у розвитку ревматоїдного синовіту беруть участь три механізми — неімунний, апоптозний та імунотоксичний (Середюк Н.М., 2006).

Безпосередня причина основного прояву РА — деградації хряща й кістки — інфільтрація тканини хряща «трансформованими» пухлиноподібними синовіальними фібробластами. В останні роки інтерес дослідників був сконцентрований на з'ясуванні причин такої трансформації. Одним із можливих механізмів активації вважають головний клітинний сигнальний каскад — онкогенну мережу (oncogene network), за допомогою якої можна докладно описати вплив аберантно активованих послідовностей генів (так званих протоонкогенів — *myb*, *myc*, *sis*, *gas*), які трансформують нормальний клітинний цикл і призводять до інвазивної поведінки синовіальних фібробластів при РА. Це свідчить про можливість Т-незалежних (тобто неімунних) шляхів розвитку РА (Гнилорыбов А.М., 2000). Прямі свідчення значення Т-клітинних механізмів ревматоїдного синовіту підтверджені в дослідженнях на мишах із синдромом комбінованого імунodefіциту (NOD-SCID миші) з пересадженою людською ревматоїдною синовіальною тканиною від хворих з активним перебігом хвороби. Показано, що лікування таких химерних організмів анти-CD20-антитілами приводить до зменшення тканинних Т-клітин на 80–90%, що супроводжується зменшенням продукції інтерлейкіну (ІЛ)-1 β (70%), фактора некрозу пухлин (ФНП)- α (86%), ІЛ-15 (84%) — медіаторів, що виділяють макрофаги й синовіоцити (Гнилорыбов А.М., 2000).

Останнім часом активно вивчається роль апоптозу (запрограмованої клітинної смерті) у проліферації клітин синовіальної оболонки. Запропоновано нову гіпотезу і впроваджено термін «неспецифічний» апоптоз (bystander apoptosis). Синовіальні Т-клітини експресують фенотип, що свідчить про їх «чутливість» до апоптозу (низький рівень Bcl-2, високий рівень Bax Fas-ліганда). Однак частота загибелі Т-клітин у синовії досить низька. Водночас Т-лімфоцити, виділені із синовіальної тканини, погано виживають. Це свідчить про те, що синовія пригнічує Т-клітинний апоптоз і сприяє виживанню Т-лімфоцитів, що, можливо, проходить за участю фібробластів (Гнилорыбов А.М., 2000).

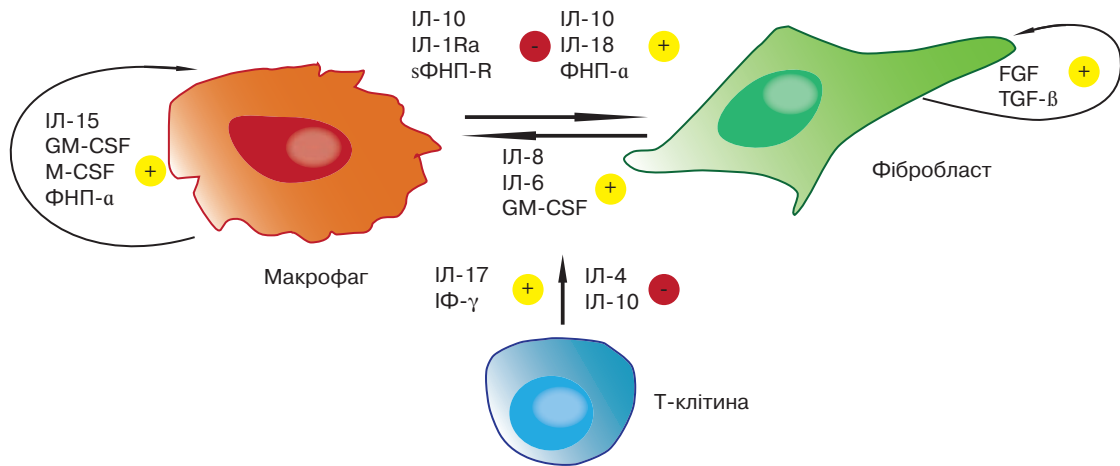


Рис. 1. Цитокиновий ланцюг і його місце в патогенезі РА (адаптовано за: Сучков С.В., Хитров А.Н., Наумова Т.Е. и соавт., 2004)

Основні клітинні й молекулярні взаємодії в синовіальній оболонці при РА регулюються цитокинами (рис. 1). Набір цитокинів у ревматоїдній синовіальній тканині відрізняється від такого при інших аутоімунних захворюваннях. Фібробластні й макрофагальні цитокини – ІЛ (ІЛ-1α, ІЛ-1β, ІЛ-6 та ін.) вдосталь наявні при РА як у синовіальній оболонці, так і в синовіальній рідині. Навпаки, лімфоцитарні цитокини ІЛ-2 і ІЛ-4, інтерферон (ІФ)-γ і ФНП-β присутні в менших кількостях (Гнилорыбов А.М., 2000).

Макрофаги і фібробласти, прилипаючи один до одного в синовіальній оболонці, починають продукувати цитокини, які можуть активувати як один одного так і з'єднані клітини. Знаками (+) і (-) зазначені відповідно запальні й протизапальні цитокини. Процес взаємодії між мезенхімальними й антигенпрезентуючими клітинами не є для РА строго специфічним і автономним, оскільки припинення аницітокінової терапії призводить до нового загострення РА (Сучков С.В. и соавт., 2004).

Важливе значення в перебігу РА має гормональний фон. М. Cutolo (Італія) показав, що клінічні симптоми РА, зумовлені збільшенням продукції прозапальних цитокинів вночі та на світанку, коли рівень кортизолу низький. Існує позитивна часова кореляція між рівнем ІЛ-6 і АКТГ/кортизолу, причому зміна рівнів АКТГ і кортизолу випереджає зміни ІЛ-6 на 1–2 год. Це підтверджується також впливом фізіологічних доз кортизолу на продукцію прозапальних цитокинів. Тридобове голодування при РА підвищує концентрацію вільного і загального кортизолу на 50 і 35% відповідно завдяки значному збільшенню нічної концентрації. Ці результати можуть пояснити успішну терапію РА при довготривалому голодуванні. Іншим важливим гормоном, що впливає на цитокинові ритми, є мелатонін. Він має виражені імуностимулювальні властивості й може збільшувати продукцію прозапальних цитокинів моноцитами і Т-клітинами шляхом впливу на специфічні ядерні рецептори. Мелатонін сприяє розвитку колаген-індукованого артриту у мишей і стимулює продукцію ІЛ-12 і оксиду азоту (NO) синовіальними макрофагами хворих на РА. Нещодавно доведено, що продукція мелатоніну при РА підвищується в нічний час і на світанку, причому його концентра-

ція вища в синовіальній рідині, ніж в сироватці крові. Все це свідчить про те, що мелатонін може відігравати патогенетичну роль при РА і бути задіяним в циркадних ритмах клінічних проявів цього захворювання (Гринь В.К. и соавт., 2005).

Проблема сучасної діагностики РА в останній час набула особливої актуальності у зв'язку зі змінами в стратегії лікування, що передбачає раннє призначення активної терапії (Мурадянц А. и соавт., 2004; Шуба Н.М. и соавт., 2008). Встановлено, що найбільша швидкість наростання рентгенологічних змін в суглобах спостерігається саме в перші 2 роки хвороби. Разом з тим діагноз РА встановлюється не раніше ніж через 13,6±2,8 міс від початку захворювання. При цьому від моменту появи перших симптомів до звернення пацієнта до лікаря в середньому проходить 7,4 міс, а решта 6,2 міс йдуть на верифікацію діагнозу. Причини пізньої діагностики РА — різноманітні клінічні форми перебігу патологічного процесу, відсутність патогномічних симптомів, недостовірність критеріїв Американської ревматологічної асоціації (1987) протягом 1-го року хвороби, а також пізнє звернення і направлення хворих до ревматолога (Мурадянц А. и соавт., 2004).

Діагностичні критерії РА Американської ревматологічної асоціації (1987) (Ганджа І.М. і співавт., 1996):

1. Ранкова скутість протягом 1 год.
2. Артрит ≥3 суглобових зон (набряк м'яких тканин і випіт, виявлені в ≥3 суглобових зонах: праві й ліві міжфалангові, п'ястно-фалангові, ліктьові, колінні, гомілковостопні, плюсне-фалангові суглоби).
3. Артрит суглобів кисті (припухлість променезап'ястних, п'ястно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів).
4. Симетричний артрит (одночасне залучення в патологічний процес тих самих суглобових зон по обидва боки тіла: білатеральне ураження проксимальних міжфалангових, п'ястно-фалангових або плюсне-фалангових суглобів припустиме без абсолютної симетрії).
5. Ревматоїдні вузлики (підшкірні вузлики на виступаючих ділянках кісток, розгинальних поверхнях або біля суглобів, виявлені лікарем).

6. Ревматоїдний фактор у сироватці крові (виявлення аномальної кількості ревматоїдного фактора в сироватці крові будь-яким методом, при якому позитивний результат у контрольній групі людей <5%).

7. Рентгенологічні зміни (типові для РА зміни на рентгенограмі кисті й зап'ястя в передньозадній проекції: ерозії, чіткий остеопороз кісток ураженого суглоба і безпосередньо прилягаючих до нього кісток; зміни, характерні для остеоартрозу, не враховуються).

Критерії 1–4 необхідно спостерігати не менше 6 тиж. За наявності ≥ 4 із 7 критеріїв можна встановити діагноз РА. Чутливість становить 91,2%, специфічність — 89,3%.

Пошук серологічних маркерів раннього РА займає одне з пріоритетних місць у ревматологічних дослідженнях (Мурадянц А. і соавт., 2004). Основним маркером, що входить до числа діагностичних критеріїв РА, є IgM ревматоїдний фактор (РФ), який виявляється у 50–80% пацієнтів із РА в різні періоди хвороби. Проте в дебюті РА частота виявлення IgM РФ значно нижча, ніж у розгорнутій стадії хвороби, коли діагноз можна встановити навіть за клінічною картиною. З іншого боку, збільшення титрів IgM РФ не є достатньо специфічним для діагностики РА, адже виявляється у пацієнтів з іншими аутоімунними ревматологічними захворюваннями, хронічними інфекціями і навіть у здорових людей (Shmerting R.H., Delbanco T.L., 1991; Александрова Е.Н. і соавт., 2004). Тому в останні роки виділений ряд аутоантитіл, які тісно корелюють з РА: антикератинові антитіла, антиперинуклеарний фактор, антитіла до РА-33-антигену, антицитруліновані антитіла (Мурадянц А. і соавт., 2004).

Відносно недавно розроблено імуноферментний метод виявлення антицитрулінованих антитіл з використанням у ролі антигену іммобілізованого на твердій фазі циклічного цитрулінованого пептиду (Александрова Е.Н. і соавт., 2004). Чутливість антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аЦЦП) становить 82%, специфічність — 90% (Александрова Е.Н. і соавт., 2004). Важливим є те, що аЦЦП виявляють у 34–69,4% пацієнтів з РА, серонегативних за РФ. Це є свідченням безсумнівної діагностичної цінності цього серологічного маркера, адже дозволяє запідозрити РА у сумнівних випадках, або у серонегативних за РФ пацієнтів (Борткевич О.П., Білявська Ю.В., 2008). Одночасне виявлення аЦЦП, IgM РФ і IgA РФ дозволяє підвищити специфічність лабораторної діагностики РА до 93% (Александрова Е.Н. і соавт., 2004). Недоліком цих маркерів є складність і дороговизна методик дослідження, що значно обмежує їх використання в практичній медицині (Мурадянц А. і соавт., 2004; Лисенко Г.И. і соавт., 2007).

Незважаючи на те що в кінці ХХ ст. в лікуванні РА досягнуто значного прогресу, фармакотерапія цього захворювання залишається однією з найбільших проблем клінічної медицини. Ще на початку 1980-х років більшість ревматологів розглядали РА як відносно доброякісне захворювання, при якому порушення функції суглобів розвивається повільно навіть за відсутності базисних протизапальних препаратів (БПЗП). Тому лікування РА ґрунтувалося на моделі піраміди, в основі якої знаходилися переважно нестероїдні про-

тизапальні препарати (НПЗП) та глюкокортикостероїди (ГКС) і лише на вершині БПЗП, які призначалися тільки в розгорнутій стадії хвороби, при неефективності НПЗП і ГКС (Насонов Е.Л., 2007а).

Згідно з сучасними принципами базисної терапії РА:

- Застосування БПЗП слід розпочинати одразу після встановлення достовірного діагнозу РА.

- Слід розпочинати терапію з максимально ефективного засобу — метотрексату, лефлуноміду або солей золота (в/м) у разі активного, тяжкого РА або з гідроксихлорину чи сульфасалазину — у разі легкого чи помірноважкого варіантів.

- Після досягнення клінічного покращення стану здоров'я пацієнта лікування БПЗП слід проводити протягом невизначено тривалого періоду — поки буде зберігатися ефект, застосовуючи індивідуальні підтримувальні дози засобу, за умов його задовільної переносимості.

- Необхідний ретельний моніторинг побічних ефектів БПЗП та оцінка активності РА.

- За відсутності поліпшення стану здоров'я пацієнта при досить тривалому застосуванні конкретного БПЗП (як правило, не менше 3 міс) необхідно замінити його іншим.

- Відсутність лікувального ефекту базисної монотерапії примушує вирішувати питання про застосування комбінації БПЗП або застосування антагоністів ФНП- α .

- За необхідності (вона виникає в більшості пацієнтів) БПЗП комбінують із НПЗП або ГКС в низьких дозах п/о (5–10 мг/добу преднізолону) чи депо-формами ГКС в/с — міст-терапія з метою адекватного контролю хвороби в період очікування ефекту. При досягненні ефекту базисного препарату ГКС поступово відміняють (Коваленко В.М. та співавт., 2008).

Лікування РА й досі залишається рутинною і не завжди вдячною справою. Проте безперервні дослідження патогенезу і пошук нових ефективних препаратів, які дозволили б зменшити вираженість симптомів артриту, запобігти деструкції, порушенню функції та деформації суглобів, досягнути ремісії, а також зберегти якість і збільшити тривалість життя хворим на РА не залишилися марними.

За допомогою методів біотехнології були створені принципово нові протизапальні препарати, що об'єднуються загальною назвою «генно-інженерні біологічні речовини», застосування яких завдяки зв'язуванню ключових механізмів імунопатогенезу РА теоретично добре обґрунтовано і дозволило суттєво підвищити ефективність фармакотерапії цього захворювання.

Серед широкого спектра прозапальних медіаторів, які беруть участь у розвитку РА, особлива увага прикута до ФНП- α , який розглядається як основний цитокін, що викликає розвиток запалення синовіальної оболонки і опосередкованої остеообластами деструкції кістки при артритах. Не дивно, що власне ФНП- α в наш час є найважливішою «мішенню» для так званої антицитокінової терапії РА та інших запальних захворювань суглобів, таких як анкілозивний спондиліт і псоріатичний артрит. Це спонука-

ло до розробки групи препаратів — так званих інгібіторів ФНП- α , які блокують біологічну активність цього цитокіну в циркуляції і на клітинному рівні (Насонов Е.Л., 2007а). Саме вони нещодавно ввійшли в стандарти лікування хворих на РА.

Відмінна риса антагоністів ФНП- α — селективний вплив на найважливіші ланки імунопатогенезу ревматичних захворювань при мінімальній інтерференції з нормальними механізмами імунної відповіді, що дозволяє віднести їх до базисних протизапальних препаратів. Водночас особливістю цієї групи є швидкий (нерідко протягом декількох днів чи навіть доби), розвиток вираженого покращення. Враховуючи високу ефективність при РА, в тому числі резистентних до звичайної терапії пацієнтів, сьогодні антагоністи ФНП- α займають друге за значущістю місце (після стандартних БПЗП) у лікуванні цього захворювання (Коваленко В.М. та співавт., 2008).

Найбільш вивчений препарат цієї групи — інфліксимаб (хімерні моноклональні антитіла до ФНП- α) (Насонов Е.Л., 2007а, б; Коваленко В.М. та співавт., 2008). Інфліксимаб широко застосовують практично в усіх країнах світу (> 1 млн пацієнтів), в тому числі в Україні (Коваленко В.М. та співавт., 2008). Він зарекомендував себе ефективним БПЗП при РА.

Згідно з міжнародними рекомендаціями, інфліксимаб слід застосовувати перш за все у хворих на РА:

- За відсутності ефекту (неприйнятна активність хвороби) застосування метотрексату в максимальній і переносимій дозі (до 20 мг/тиж протягом 3 міс).
- При неефективності інших БПЗП (у тому числі за наявності протипоказань для призначення метотрексату).

Виявилось, що відповідь на інфліксимаб певною мірою залежить від генетично детермінованої регуляції синтезу ФНП- α , а саме: ефект від лікування істотно вищий у хворих на РА з генотипом ФНП- α -308G/G, ніж з А/А й А/G генотипами. Навпаки, у пацієнтів, у яких на фоні лікування інфліксимабом відзначали підвищення титрів антитіл до кардіоліпіну, відповідь на лікування гірша, збільшується частка післятрансфузійних побічних ефектів (Коваленко В.М. та співавт., 2008).

За даними багатьох рандомізованих мультицентрових досліджень, інгібітори ФНП- α виявляють високу ефективність при РА, проте в реальній клінічній практиці 30–60% пацієнтів рефрактерні до терапії, менше ніж у половини вдається досягти повної чи часткової ремісії, близько $\frac{1}{3}$ пацієнтів змушені закінчити лікування через 2–3 роки після його початку внаслідок розвитку вторинної неефективності чи побічних ефектів. Необхідно враховувати те, що терапія інгібіторами ФНП- α може супроводжуватися розвитком інфекційних ускладнень, перш за все туберкульозу та інших опортуністичних інфекцій, а також різноманітних аутоімунних синдромів і демієлінізуючого ураження нервової системи (Насонов Е.Л., 2007б, в).

У хворих на РА часто виникає остеопороз, що є грізним ускладненням, адже викликає виникнення патологічних переломів, тим самим, призводить до ранньої інвалідизації, зменшення тривалості та якості

життя. Остеопороз — наслідок як основного захворювання (РА), так і його терапії (метотрексат, особливо ГКС) (Казимирко В.К. і соавт., 2004). Дані сучасних досліджень показали сповільнення розвитку вторинного остеопорозу при РА при застосуванні антагоністів ФНП- α , що підтверджено даними кісткової денситометрії, а також лабораторними маркерами обміну кісткової тканини (Коваленко В.М. та співавт., 2008).

Впродовж останніх років широко вивчається вплив препаратів системної ензимотерапії (Вобензим, Флогензим) в комплексному лікуванні РА, що дозволяє підвищити ефективність, зменшити побічну дію і дози традиційних базисних препаратів, НПЗП, що особливо доцільно у хворих із множинними вісцеральними ураженнями, високою активністю процесу, швидко прогресуючим перебігом, а також резистентними до лікування формами захворювання. Крім того, препарати системної ензимотерапії (у монотерапії) можна призначати хворим з РА з мінімальним ступенем активності й легким перебігом захворювання, а також деяким пацієнтам, що мають протипоказання до імносупресивної терапії в зв'язку з тяжким анемічним синдромом, цитопенією різного ступеня вираженості (Зборовский А.Б. і соавт., 2003).

Серед базисних препаратів, які застосовують при лікуванні РА, найбільше значення має метотрексат. Незважаючи на те що цей препарат — протипухлинний цитостатичний лікувальний засіб групи антиметаболітів, застосування його в терапії РА продемонструвало високу ефективність. Більшість протоколів рекомендує швидкий початок агресивної базисної терапії РА. У зв'язку з цим надається перевага парентеральному способу введення метотрексату з метою забезпечення надійної біодоступності препарату з мінімальними побічними ефектами (Шуба Н.М. і соавт., 2008).

Останніми роками широко вивчається поєднання метотрексату + БПЗП (інфліксимаб, ритуксимаб) у лікуванні РА. В дослідженні ATTRACT (428 пацієнтів із РА) встановлено, що комбінована терапія інфліксимабом і метотрексатом має очевидні переваги перед монотерапією метотрексатом щодо впливу на динаміку деструктивних змін у суглобах. Ці дані були розширені й підтверджені матеріалами багаточентрового рандомізованого контрольованого дослідження ASPIRE (1049 хворих) при ранньому РА (Коваленко В.М. та співавт., 2008).

На сьогодні основна мета терапії РА — досягнення клінічної ремісії цього захворювання. Тому **Американська колегія ревматологів у 1987 р. розробила критерії ефективності та очікувані результати лікування РА** (Ганджа І.М. та співавт., 1996):

1. Ранкова скутість не перевищує 15 хв.
2. Відсутня слабкість.
3. Відсутній біль у суглобах.
4. Відсутній біль у суглобах при пальпації або рухах.
5. Немає припухлості м'яких тканин навколо суглобів або суглобових піхв.
6. ШОЕ (за Уестергреном) <30 мм/год у жінок або <20 мм/год у чоловіків.

За наявності ≥ 5 критеріїв говорять про клінічну ремісію РА.

При наявності симптомів активного васкуліту, перикардиту, плевриту, міозиту, а також нез'ясованої втрати маси тіла і лихоманки, питання про клінічну ремісію РА не розглядає.

Незважаючи на прогрес у вивченні питань етіології, патогенезу, ранньої діагностики та ефективних сучасних підходів до лікування хворих на РА, ця проблема залишається актуальною, що змушує науковців всього світу шукати нові шляхи її подолання.

ЛІТЕРАТУРА

Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е., Новиков А.А., Бродецкая К.А., Насонов Е.Л. (2004) Антитела к циклическому цитрулированному пептиду при ревматоидном артрите. Терапевт. арх., 12: 64–68.

Борткевич О.П., Білявська Ю.В. (2008) Клініко-діагностичне значення антитіл до циклічного цитрулінового пептиду у пацієнтів з різною тривалістю ревматоїдного артриту. Укр. ревматол. журн., 3(33): 58–64.

Ганджа І.М., Коваленко В.М., Лисенко Г.І., Свінцицький А.С. (1996) Ревматологія. Здоров'я, Київ, 304 с.

Гнилорыбов А.М. (2000) Патогенез ревматоїдного синовита. I. Механізми активації кліток синовиальної оболочкі та продукція цитокинов. Укр. ревматол. журн., 1: 23–28.

Гринь В.К., Гнилорыбов А.М., Сняченко О.В., Шевченко Т.И., Михайличенко В.Ю. (2005) Новые методы базисной терапии ревматоидного артрита в эксперименте. Каштан, Донецк, 130 с.

Зборовский А.Б., Стажаров М.Ю., Мозговая Е.Э. (2003) Системная энзимотерапия в лечении ревматических заболеваний. Науч.-практ. ревматология, 1: 64–69.

Казимирко В.К., Коваленко Н.В., Мальцев В.И. (2004) Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. МОРИОН, Киев, 160 с.

Коваленко В.Н. (ред.) (2002) Ревматоидные болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. Киев, 214 с.

Коваленко В.М., Корнацький В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П. (2002) Ревматичні хвороби в Україні: сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращення (аналітично-статистичний довідник). Віпол, Київ, 42 с.

Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П., Яременко О.Б., Тер-Вартаньян С.Х., Проценко Г.О., Гармиш О.О., Петров А.В., Яцишин Р.І., Гнилорыбов А.М. (2008) Застосування антагоністів фактора некрозу пухлин в лікуванні хворих на ревматичні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатична артропатія). Метод. рекомендації, Київ, 40 с.

Лисенко Г.И., Химмон Л.В., Крикливый И.В. (2007) Современные возможности диагностики и выбора эффективного лечения ревматоидного артрита. Укр. ревматол. журн., 1(27): 37–40.

Мурадянц А., Шостак Н., Логинова Т., Потанин А., Магай М. (2004) Ранний ревматоидный артрит: вопросы дифференциальной диагностики. Врач, 4: 37–39.

Насонов Е.Л. (2007а) Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Терапевтический архив, 5: 5–8.

Насонов Е.Л. (2007б) Фармакотерапия ревматоидного артрита – современные рекомендации. Врач, 1: 38–42.

Насонов Е.Л. (2007в) Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите с позиций медицины, основанной на доказательствах. Терапевт. арх., 12: 76–82.

Насонова В.А., Астапенко М.Г. (1989) Клиническая ревматология. Медицина, Москва, 592 с.

Середюк Н.М. (2006) Ревматоїдний артрит. В. кн. Госпітальна терапія. За ред. Нейко Є.М. Здоров'я, Київ, с. 932–963.

Сучков С.В., Хитров А.Н., Наумова Т.Е., Огнева Е.А., Агеев В.А., Габибов А.Г., Алекберова З.С. (2004) Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике. Терапевт. арх., 12: 83–87

Шуба Н.М. (2004) Сучасний погляд на механізм дії та застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з ревматичними захворюваннями. Укр. ревматол. журн., 1(15): 7–11.

Шуба Н.М., Дубкова А.Г., Воронова Т.Д. (2008) Актуальность метотрексата в базисной терапии ревматоидного артрита. Здоров'я України, 17(198): 76.

Balandrand N., Meynard J.B., Auger I. (2003) Epstein – Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. Arthr. and Rheum.; 48(5): 1223–1228.

Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. (1995) American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 38: 727–735.

Gabriel S.E. (2001) The epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheum. Dis. Clin. North. Amer., 27: 269–281.

Lodder M.C., Haugeberg G., Lems W.F. (2001) Demographic and clinical characteristics in longstanding rheumatoid arthritis: a three country comparison. Ann. Rheum. Dis., 60(Suppl. 1): 123.

Prior P., Symmons D.P.M., Scott D.L. (1994) Cause of death in rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatol., 23: 92–99.

Shmerling R.H., Delbanco T.L. (1991) The rheumatoid factor an analysis of clinical utility. Am. J. Med.; 91: 528–534.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Е.М. Нейко, Р.И. Яцишин, А.В. Штефюк

Резюме. По данным анализа литературы раскрыты основные звенья патогенеза ревматоидного артрита (РА), показано, что гормональный фон имеет большое значение в его течении. Описаны современные маркеры лабораторной диагностики (чувствительность антител к циклическому цитрулиновому пептиду), позволяющие верифицировать РА на ранних стадиях с высокой степенью точности. Существенный прогресс биотехнологий позволил внедрить в фармакотерапию РА новую группу препаратов — антагонистов ФНП-α, за которыми будущее современной ревматологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антагонисты ФНО-α, антицитруллиновые антитела, метотрексат.

RHEUMATOID ARTHRITIS IS A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Ye.M. Neyko, R.I. Yatsyshyn, O.V. Shtefiuk

Summary. The general parts of rheumatoid arthritis (RA) pathogenesis and important role of hormonal background are shown in the article according to the analysis of the literature. Modern markers of laboratory diagnostics (anti-CCP) are described. They allow to verify RA on the early stages with high accuracy. The significant progress of biotechnology gives to pharmacotherapy of RA a new group of medication — antagonists of TNF-α, which are the future of modern rheumatology.

Key words: rheumatoid arthritis, antagonists of TNF-α, anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody, methotrexate.

Адреса для листування:

Яцишин Роман Іванович
76018, Івано-Франківськ,
вул. Галицька, 2
Івано-Франківський національний
медичний університет,
кафедра внутрішньої медицини № 1