

Сирош О. П., Сорока Н. Ф.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

Апоптоз лимфоцитов периферической крови на фоне комбинированной терапии (метотрексат и кладрибин) у пациентов с ревматоидным артритом

Цель. Изучить влияние комбинированной цитостатической терапии (метотрексат и кладрибин) на апоптоз лимфоцитов периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Объект и методы. В исследование было включено 23 пациента с достоверным диагнозом РА (средний возраст 43 года, средняя длительность заболевания 6,6 лет, II – III стадии заболевания). У всех пациентов на фоне длительного приема метотрексата (\geq более 3 месяцев) в дозе 10 – 12,5 мг/неделю сохранялась умеренная или высокая степени активности заболевания. Препарат «Лейкладин» (кладрибин) производства РУП «Белмедпрепараты» назначали дополнительно в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней на фоне приема метотрексата в прежней дозе. Лейкладин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин) является аналогом 2'-дезоксиаденозин, входящего в состав молекулы ДНК. Лимфоидные клетки являются более чувствительными к лейкладину, который проявляет цитостатические эффекты в отношении делящихся и неделящихся клеток, ингибируя синтез и репарацию ДНК. Пациенты находились под наблюдением в течение шести месяцев. Исследование количества лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной цитофлуорометрии. Для определения количества Т-клеток использовали маркер CD3+ (BD, США), В-клеток – CD19+ (BD, США). Процент апоптотических клеток определяли с помощью Annexin V (BD, США), связывающего ранний маркер апоптоза – фосфатидилсерин. Полученные данные обрабатывали с помощью программы «StatSoft STATISTICA 6.0» с использованием непараметрических методов статистики (вычисление медианы, 25 и 75 перцентилей методом Вилкоксона).

Результаты исследования. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном снижении количества Т- и В-лимфоцитов (CD3+, CD19+) периферической крови у пациентов с РА на фоне комбинированной терапии (метотрексат, кладрибин) в течение 6 месяцев наблюдения ($p \leq 0,05$). Снижение субпопуляций лимфоцитов наблюдали с + 3 дня исследования с максимальным снижением на + 21 день. Определение маркера апоптоза лимфоцитов проводилось на момент включения пациентов в исследование и на + 3 день. За период наблюдения процент Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний

маркер апоптоза, не изменился и составил 0,9 % (0,1; 13,8 – 0,1; 8,4). В тоже время, процентное содержание В-лимфоцитов, экспрессирующих фосфатидилсерин, увеличилось на +3 день. Их исходное количество составило 2,4 % (0,8; 3,9), на + 3 день – 3,35% (2,1; 6,5). Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую обратную зависимость между количеством В-лимфоцитов периферической крови и процентным содержанием В-лимфоцитов, подвергшихся апоптозу, ($r = - 0.99$, $p = 0,03$).

Выводы. Таким образом, добавление кладрибин в комбинации с к метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом индуцирует апоптоз В-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом.

Литература.

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – Москва :ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Рябцева Т. В. //Индукция апоптоза лимфоцитов периферической крови пациентов с ревматоидным артритом и системным склерозом лейкокладином *in vivo* и *in vitro* // Материалы конференции «Патогенез социально значимых заболеваний человека», - Сб.реценз трудов - Минск: БГМУ, 2010.
3. Воронова Н. В. // Количественное содержание иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии цитостатическим препаратом «Лейклагин» // Известия Национальной Академии Наук Беларуси, серия медицинских наук, - реценз. журнал – Минск: «Белорусская наука», № 2, 2010.