

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.72-022.77-085: 612.017

**Сирош Ольга Петровна**

**ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.22 – ревматология

Минск 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Сорока Николай Федорович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий 2-й кафедрой внутренних  
болезней учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский  
университет»

**Официальные оппоненты:** **Тябут Тамара Дмитриевна,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры кардиологии и  
ревматологии государственного учреждения  
образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования»

**Зюзенков Михаил Васильевич,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры поликлинической  
терапии учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский  
университет»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский  
государственный медицинский университет»

Защита состоится 30 марта 2016 года в 10.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; телефон 272-55-98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент



Т. В. Статкевич

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее тяжелых аутоиммунных воспалительных заболеваний, распространенность которого в среднем составляет около 1% населения земного шара [Scott D. L. et al., 2010; Насонов Е. Л. и др., 2010; Панафидина Т. А. и др., 2015]. Из группы ревматических заболеваний РА вносит наибольший вклад в снижение трудоспособности, укорочение продолжительности жизни и развитие тяжелых коморбидных состояний [Балабанова Р. М. и др., 2012]. РА является еще и самой дорогостоящей патологией из наиболее часто встречающихся аутоиммунных ревматических заболеваний [Kobelt G. et al., 2009; Зинчук И. Ю. и др., 2014].

Узкий спектр традиционных синтетических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (тсБМАРП), наличие первичной или развитие со временем вторичной резистентности у части пациентов, возможность побочных реакций на фоне их приема, а также высокая стоимость биологической терапии с недостаточной эффективностью большинства препаратов этой группы при монотерапии, обосновывает актуальность поиска новых тсБМАРП [Каратеев Д. Е., 2014; Насонов Е. Л., 2015].

Предпосылкой для изучения действия кладрибина (2-CdA) при РА послужила высокая селективность данного препарата к лимфоцитам периферической крови, его способность индуцировать апоптоз покоящихся форм лимфоцитов, а также наличие в литературе только единичных публикаций по этой теме, что не позволяет дать научно обоснованную оценку назначения 2-CdA у пациентов с РА [Merkel P. A. et al., 1995; Schirmer M. et al., 1997]. Планировалось изучить эффективность отечественного цитостатического препарата кладрибин (Лейкладин РУП «Белмедпрепараты») в сравнении с давно используемым в терапии РА метотрексатом (МТ).

В рамках данной работы мы изучали влияние 2-CdA и МТ *in vivo* на популяционный состав лимфоцитов периферической крови и апоптоз данных клеток у пациентов с РА. В тоже время, основным направлением нашего исследования было изучение клинической эффективности и частоты побочных реакций иммуносупрессивной терапии с включением 2-CdA и МТ у пациентов с РА. Для достижения поставленной цели мы назначали цитостатические препараты в виде монотерапии или комбинированной терапии.

При проведении исследования использовали две схемы комбинированного применения 2-CdA и МТ: курс 2-CdA с последующим переходом на монотерапию МТ (комбинированная терапия; режим, напоминающий *step-down-терапию*) и 2-CdA дополнительно к МТ у пациентов с неполным ответом на монотерапию МТ («терапия усиления»; режим, напоминающий *step-up-терапию*).

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Тема диссертации была включена в научный план УО «Белорусский государственный медицинский университет» на заседании совета лечебного факультета (протокол № 2 от 20.10.2011). Диссертационная работа выполнена в рамках ГНТП «Лечебные и диагностические технологии», подпрограммы «Терапия» и является составной частью темы «Разработать и внедрить в клиническую практику метод лечения системных заболеваний соединительной ткани отечественным цитостатическим препаратом Лейкладин» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-03-09/2265 от 27.03.2006, основанный на решении Фармакологического комитета (протокол № 2 от 28.02.2006) о назначении проведения II фазы (ограниченных) клинических испытаний по новому показанию лекарственного средства Лейкладин раствор для инъекций 0,1%, производства РУП «Белмедпрепараты» на базе УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска). Испытания проводились в соответствии с программой клинических испытаний, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-03-09/2265 от 27.03.2006, основанный на решении Фармакологического комитета (протокол № 2 от 28.02.2006) о назначении проведения II фазы (ограниченных) клинических испытаний по новому показанию лекарственного средства Лейкладин раствор для инъекций 0,1%, производства РУП «Белмедпрепараты» и приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-03-04/14123 от 17.12.2010, основанный на рекомендациях комиссии по лекарственным средствам (протокол № 11 от 30.11.2010), об одобрении изменений в программу клинических испытаний лекарственного средства Лейкладин раствор для инъекций 0,1%, производства РУП «Белмедпрепараты», которое после перерегистрации (регистрационное удостоверение № 10/08/996 от 28.08.2010) зарегистрировано под названием Кладрибин раствор для инъекций 1 мг/мл, при условии получения письменного согласия пациентов-добровольцев на проведение испытаний.

**Цель исследования:** оценить эффективность и частоту побочных реакций иммуносупрессивной терапии с включением кладрибина у пациентов с ревматоидным артритом.

### **Задачи исследования**

1. Изучить действие кладрибина и метотрексата на популяционный состав и апоптоз лимфоцитов периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом.

2. Оценить влияние монотерапии кладрибином на клинические и лабораторные показатели активности ревматоидного артрита.

3. Изучить динамику клинико-лабораторных показателей на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии, включающей кладрибин и метотрексат, у пациентов с ревматоидным артритом.

4. Сравнить по эффективности и частоте побочных реакций различные схемы применения иммуносупрессивной терапии у пациентов с ревматоидным артритом.

**Объект исследования:** пациенты с ревматоидным артритом (80 человек).

**Предмет исследования:** клинические проявления и кровь пациентов с ревматоидным артритом для определения показателей, отражающих эффективность и побочные реакции иммуносупрессивной терапии с включением кладрибина и метотрексата.

### **Научная новизна**

Впервые дана оценка применения у пациентов с ревматоидным артритом разных видов иммуносупрессивной терапии, включающей лечение отечественным цитостатическим препаратом кладрибин. Проведено изучение содержания в периферической крови пациентов Т-, В-лимфоцитов и апоптотических лимфоцитов обеих популяций на фоне различных схем иммуносупрессивной терапии. Показана роль кладрибина в индукции апоптоза В-лимфоцитов. Предложена и обоснована возможность комбинированного применения кладрибина и метотрексата в лечении пациентов с ревматоидным артритом.

Впервые изучена динамика клинических и лабораторных параметров активности ревматоидного артрита после назначения кладрибина, включая интегральный индекс активности DAS28. В исследуемых группах оценена эффективность лечения по критериям EULAR (1998) и ACR (1995). Показано положительное влияние на показатели активности как в случае комбинированного назначения кладрибина и метотрексата, так и при дополнительном назначении кладрибина у пациентов с недостаточным эффектом метотрексата. Обобщены результаты длительного клинического наблюдения и тщательного мониторинга основных лабораторных параметров после курса лечения кладрибином. Проанализирована частота развития побочных реакций при различных вариантах иммуносупрессивной терапии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Иммуносупрессивная терапия с включением кладрибина в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней у пациентов с ревматоидным артритом вызывает снижение уровня лимфоцитов периферической крови за счет обеих популяций. Уменьшение количества

лимфоцитов регистрируется с +3 дня исследования и сохраняется на +21 день наблюдения. Кладрибин индуцирует апоптоз В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) периферической крови.

2. Назначение кладрибина дополнительно к метотрексату у пациентов с неполным ответом на монотерапию метотрексатом позволяет повысить эффективность лечения ревматоидного артрита.

3. Комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая кладрибин с последующим переходом на монотерапию метотрексатом, у пациентов с ревматоидным артритом может использоваться для индукции ремиссии или низкой степени активности заболевания.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Основные научные результаты, представленные в диссертации и сформулированные в выводах и положениях, выносимых на защиту, получены лично автором. Соискатель лично проводил клиническую работу с пациентами и их отбор для участия в исследовании, формировал группы наблюдения. Диссертант самостоятельно осуществлял динамическое наблюдение за 80 пациентами с ревматоидным артритом после курсового лечения кладрибином и назначения метотрексата в течение 6 месяцев. В ходе выполнения научной работы соискателем были заполнены индивидуальные тематические карты пациентов, включающие результаты осмотров, данные лабораторных и инструментальных исследований, создана компьютеризированная база данных. Диссертантом самостоятельно проведена статистическая обработка накопленной информации, анализ и обобщение полученных результатов. Лично соискателем выполнены анализ научной литературы по теме диссертационного исследования, написание и оформление всех разделов диссертации. Основные результаты диссертационного исследования, представленные в 3 статьях в журналах [2, 3, 4], 1 статье в научном сборнике [6], 3 публикациях в сборниках материалов конференций [10, 11, 13] и 1 тезисах докладов [16], подготовлены автором лично – вклад соискателя 100%. Диссертантом в соавторстве опубликована 1 статья в журнале [1] – личный вклад соискателя 60%. В статье в научном сборнике [5] вклад соискателя составил 80%, в публикациях материалов конференций [7, 8, 9] – 55%, [12] – 80%. Участие автора в написании тезисов докладов [14, 15] – 70%.

Постановка цели и задач исследования, выбор объекта и предметов научной работы, формулирование выводов и положений, выносимых на защиту, проведено совместно с научным руководителем.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные результаты диссертации были представлены и обсуждались на ежегодных научных сессиях УО «Белорусский государственный медицинский университет» на секциях «Внутренние болезни № 2» (Минск, 2010, 2011, 2013,

2014, 2015), клинической конференции врачей терапевтических отделений УЗ «9-я городская клиническая больница» (Минск, 2011), VI съезде ревматологов России (Москва, 2013).

По результатам диссертационной работы подготовлена инструкция по применению цитостатического препарата кладрибин в комплексной терапии ревматоидного артрита, которая может быть использована в работе ревматологических отделений стационаров городских и областных больниц. Утверждение инструкции и ее внедрение в практическое здравоохранение возможно по результатам диссертационного исследования и после получения разрешения РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ: 4 статьи в научных журналах, в том числе 3 статьи единолично; 2 статьи в научных сборниках, в том числе 1 статья единолично, 7 публикаций в сборниках материалов конференций, съездов и 3 тезисов докладов, из них 1 – в Российской Федерации, 1 – в Республике Казахстан, 1 – в Украине.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы, содержащей клиническую характеристику пациентов и методы исследования, 4 глав оригинальных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Порядок построения работы обусловлен логическими принципами и основан на причинно-следственных связях. Работа изложена на 93 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц, 50 рисунков. Библиографический список представлен списком используемой литературы, включающим 143 источника, в том числе 42 на русском языке и 101 на иностранных языках, и 16 публикаций соискателя.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Выполнено открытое, проспективное, динамическое, сравнительное исследование. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении шести месяцев.

**Критерии включения пациентов в исследование:** 1) достоверный диагноз РА (согласно критериям ARA, 1987 и ACR/EULAR, 2010); 2) отсутствие связи имеющихся у пациента симптомов с каким-либо другим заболеванием; 3) наличие четко выраженных показаний к применению цитостатической терапии: умеренная или высокая степень активности заболевания,

неэффективность предшествующей терапии; 4) необходимость смены тсБМАРП в связи с отсутствием эффекта на ранее назначавшийся препарат; отсутствие терапии МТ до начала исследования; неполный ответ на прием МТ в дозе 10–12,5 мг/неделю продолжительностью не менее 3 месяцев; 5) терапия глюкокортикоидами (ГК) не проводилась или последнее назначение ГК было не менее чем за месяц до включения в исследование; 6) экстракорпоральные методы терапии не назначались или последнее их применение было не менее чем за 3 месяца до включения в исследование; 7) возраст пациентов от 18 до 60 лет; 8) письменное информированное согласие от каждого пациента до включения его в исследование; 9) адекватная функция печени: в плазме крови уровень АСТ, АЛТ в пределах < 3 верхних границ диапазона нормы, уровень билирубина в пределах нормальных значений; 10) нормальная функция почек: содержание креатинина в сыворотке крови в пределах 53–110 мкмоль/л; 11) сохранение показателей общего анализа крови в следующих пределах: лейкоциты  $\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $\geq 100$  г/л, тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ .

Все пациенты были разделены на четыре группы:

1-я группа – пациенты с РА, принимавшие кладрибин дополнительно к метотрексату (режим, напоминающий step-up-терапию; «терапия усиления»);

2-я группа – пациенты с РА, принимавшие комбинированную терапию кладрибином и метотрексатом (режим, напоминающий step-down-терапию);

3-я группа – пациенты с РА, принимавшие метотрексат;

4-я группа – пациенты с РА, принимавшие кладрибин.

В работе использовали кладрибин производства РУП «Белмедпрепараты» – препарат Лейкладин, который назначали в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней.

#### **Характеристика пациентов исследуемых групп**

В исследовании приняли участие 80 пациентов с РА, из них в 1-ю группу вошли 31 пациент, во 2-ю группу – 15 пациентов, в 3-ю группу – 19 пациентов и в 4-ю группу – 15 пациентов. На момент начала исследования группы были сопоставимы по полу ( $p=0,883$ ), возрасту ( $p=0,227$ ), сероварианту РА ( $p=0,780$ ) и активности заболевания ( $p=0,394$ ), но статистически значимо различались по длительности заболевания ( $p=0,000$ ), рентгенологической стадии ( $p=0,000$ ) и функциональному классу (ФК) ( $p=0,048$ ). Проведенный парный анализ групп установил, что по всем исследуемым признакам сопоставимы 2-я и 3-я группы, а 1-я и 4-я группы имеют значимые различия по рентгенологической стадии заболевания. В связи с этим, мы проводили сравнительный анализ количественных данных между двумя независимыми группами – 2-й и 3-й, а данные 1-й и 4-й групп сравнивали с исходными значениями в соответствующей группе.



## Методы исследования

Клиническое исследование пациентов проводили на момент включения в исследование, через 3 недели (+21 день), 3 и 6 месяцев (+90 и +180 дни) после окончания введения 2-CdA (1-я, 2-я, 4-я группы) или первого приема МТ (3-я группа). Оценку лабораторных показателей выполняли на момент включения в исследование, через 3 дня (+3 день), 3 недели, 3 и 6 месяцев после окончания введения 2-CdA (1-я, 2-я, 4-я группы) или первого приема МТ (3-я группа).

Клиническое исследование пациентов включало определение числа болезненных суставов по 28 и 68 суставам (ЧБС28, ЧБС68), числа припухших суставов по 28 и 66 суставам (ЧПС28, ЧПС66). Пациенты участвовали в анкетировании по оценке выраженности боли, общей оценке активности заболевания с точки зрения пациента, определении функционального состояния суставов. Выраженность болевого синдрома, общую оценку активности болезни с точки зрения пациента определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценку функционального нарушения суставов проводили с помощью Опросника оценки здоровья (HAQ), его краткой версии (Short HAQ). Общую оценку активности болезни с точки зрения врача определяли по ВАШ.

Общеклинические исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и ЭКГ. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Westergren (СОЭ<sub>w</sub>). Рентгенологическую стадию РА устанавливали по Steinbrocker.

Методом проточной цитофлуориметрии определяли количество Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) и апоптотических лимфоцитов обеих популяций в периферической крови пациентов. Процент апоптотических клеток определяли с помощью Annexin V, связывающего ранний маркер апоптоза – фосфатидилсерин. Популяции лимфоцитов оценивали на момент включения в исследование, через 3 дня, 3 недели, 3 и 6 месяцев после окончания введения 2-CdA (1-я, 2-я, 4-я группы) или первого приема МТ (3-я группа). Определение маркера апоптоза проводили на момент включения в исследование и через 3 дня после окончания введения 2-CdA (1-я, 2-я, 4-я группы) или первого приема МТ (3-я группа).

По показаниям проводили консультации узких специалистов, выполняли дополнительные инструментальные методы исследования. Для оценки активности РА использовали индекс DAS28 (EULAR, 1995). К значениям DAS28 применяли критерии ответа EULAR для РА. Для оценки эффективности лечения РА с позиции ACR применяли критерии ответа ACR20 («20% ответчики», критерии оценки эффективности терапии, 1995). Оценку эффективности терапии по ACR20 проводили по индивидуальным суммарным результатам лечения пациентов в группах.

## Статистические методы обработки результатов исследования

Статистический анализ проводили с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 10,0 (лицензионный номер SN-BXXR207F383402FA-V; StatSoft. Inc., USA). Для количественных параметров, имеющих нормальное распределение, результаты представляли в виде средних значений ( $M$ ) и стандартной ошибки среднего арифметического ( $m$ ). Параметры, значения которых не подчинялись закону нормального распределения, представляли в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного интервала (25–75%). Результаты считали статистически значимыми при величинах достигнутого уровня значимости ( $p$ ) менее 0,05.

### Анализ и обсуждение результатов исследования

Анализ динамики лимфоцитов периферической крови установил, что 2-CdA вызывает значимое снижение уровня лимфоцитов у пациентов с РА (таблица 1). При назначении монотерапии 2-CdA уменьшение количества лимфоцитов регистрируется на +3 ( $p=0,001$ ), +21 ( $p=0,001$ ) и +90 ( $p=0,005$ ) дни. Применение 2-CdA дополнительно к МТ приводит к снижению уровня лимфоцитов на +3 ( $p=0,000$ ), +21 ( $p=0,000$ ), +90 ( $p=0,000$ ) и +180 ( $p=0,000$ ) дни наблюдения. Комбинированная терапия (CdA, МТ) также вызывает снижение уровня лимфоцитов на +3, +21, +90 и +180 дни исследования ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ , соответственно).

Таблица 1. – Динамика лимфоцитов периферической крови

Период наблюдения, день	Количество лимфоцитов периферической крови, $10^9/л$			
	1-я группа (МТ+2-CdA)	2-я группа (2-CdA+МТ)	3-я группа (МТ)	4-я группа (2-CdA)
Исходный	1,7 (1,4–2,2)	1,7 (1,5–2,5)	2,0 (1,5–2,3)	1,9 (1,5–2,5)
+3	1,0* (0,8–1,2)	1,1* <sup>↑</sup> (0,8–1,3)	2,0 (1,8–2,5)	1,2* (1,1–1,3)
+21	1,0* (0,8–1,4)	1,0* <sup>↑</sup> (0,8–1,2)	1,6 (1,4–2,0)	1,2* (1,0–1,6)
+90	1,2* (0,9–1,3)	1,0* <sup>↑</sup> (0,9–1,5)	2,0 (1,5–2,4)	1,2* (1,1–1,3)
+180	1,2* (0,8–1,5)	1,3* <sup>↑</sup> (0,9–1,7)	1,7 (1,6–2,0)	1,4 (1,2–1,7)

#### Примечания

1 \* статистически значимые различия относительно исходного значения в группе

2 <sup>↑</sup> статистически значимые различия относительно 3-й группы

Снижение уровня лимфоцитов на фоне монотерапии 2-CdA (4-я группа) и двух схем применения 2-CdA и МТ (1-я и 2-я группы) происходит за счет обеих популяций лимфоцитов (таблицы 2, 3).

Таблица 2. – Динамика Т-лимфоцитов периферической крови

Период наблюдения, день	Количество Т-лимфоцитов периферической крови, 10 <sup>9</sup> /л			
	1-я группа (MT+2-CdA)	2-я группа (2-CdA+MT)	3-я группа (MT)	4-я группа (2-CdA)
Исходный	1,3 (1,0–1,8)	1,1 (1,1–1,9)	1,4 (1,1–1,6)	1,4 (1,1–2,0)
+3	0,7* (0,6–1,0)	0,8* <sup>†</sup> (0,6–1,1)	1,5 (1,3–1,9)	0,9* (0,8–1,1)
+21	0,8* (0,6–1,2)	0,8* <sup>†</sup> (0,7–1,0)	1,1* (1,0–1,5)	0,9* (0,7–1,2)
+90	0,8* (0,7–1,0)	0,7* <sup>†</sup> (0,6–1,0)	1,3 (1,1–1,7)	0,8* (0,8–1,1)
+180	0,8* (0,5–1,1)	0,8* (0,6–1,3)	1,2 (1,1–1,3)	1,1 (1,0–1,3)

## Примечания

1 \* статистически значимые различия относительно исходного значения в группе

2 <sup>†</sup> статистически значимые различия относительно 3-й группы

Таблица 3. – Динамика В-лимфоцитов периферической крови

Период наблюдения, день	Количество В-лимфоцитов периферической крови, 10 <sup>9</sup> /л			
	1-я группа (MT+2-CdA)	2-я группа (2-CdA+MT)	3-я группа (MT)	4-я группа (2-CdA)
Исходный	0,10 (0,10–0,15)	0,20 (0,18–0,26)	0,16 (0,11–0,30)	0,20 (0,16–0,27)
+3	0,02* (0,01–0,04)	0,05* <sup>†</sup> (0,02–0,06)	0,17 (0,12–0,23)	0,06* (0,02–0,07)
+21	0,01* (0,01–0,03)	0,04* <sup>†</sup> (0,02–0,05)	0,18 (0,14–0,31)	0,04* (0,01–0,06)
+90	0,03* (0,02–0,04)	0,06* <sup>†</sup> (0,05–0,10)	0,24* (0,18–0,29)	0,07* (0,02–0,07)
+180	0,05* (0,04–0,08)	0,09* <sup>†</sup> (0,05–0,13)	0,22 (0,15–0,30)	0,14 (0,06–0,17)

## Примечания

1 \* статистически значимые различия относительно исходного значения в группе

2 <sup>†</sup> статистически значимые различия относительно 3-й группы

Определение маркера апоптоза лимфоцитов у пациентов, принимающих 2-CdA, выявило значимое увеличение доли апоптотических В-лимфоцитов на +3 день по сравнению с исходным значением в соответствующей группе (1-я группа:  $p=0,035$ ; 2-я группа:  $p=0,011$ ; 4-я группа:  $p=0,002$ ). На фоне «терапии усиления» (MT, 2-CdA) была установлена отрицательная корреляционная связь между долей апоптотических В-лимфоцитов на +3 день и количеством В-лимфоцитов в периферической крови на +21 день. Следовательно, максимальное снижение В-лимфоцитов на +21 день исследования может быть связано с индукцией апоптоза В-клеток кладрибином.

Анализ динамики количества лимфоцитов периферической крови у пациентов 3-й (MT) группы не выявил значимых различий по данному показателю. На фоне терапии MT в дозе 10 мг/неделю было зарегистрировано изменение популяционного состава лимфоцитов периферической крови в виде снижения концентрации Т-лимфоцитов на +21 день ( $p=0,011$ , таблица 2) и увеличения количества В-лимфоцитов на +90 день ( $p=0,044$ , таблица 3). Анализ динамики долей апоптотических Т- и В-лимфоцитов у пациентов 3-й группы не выявил значимых изменений на +3 день по сравнению с исходными

уровнями ( $p=0,505$ ,  $p=0,092$ , соответственно). Корреляционный анализ также не выявил взаимосвязи между долями апоптотических Т- и В-лимфоцитов на +3 день и количеством соответствующих популяций лимфоцитов на +21 день у пациентов данной группы. Полученные результаты могут свидетельствовать об отсутствии влияния данной дозы МТ на апоптоз лимфоцитов периферической крови.

На фоне монотерапии 2-CdA (4-я группа) отмечена положительная динамика многих параметров активности РА в течение 3 месяцев, что может свидетельствовать о влиянии препарата на течение заболевания. Однако полученные результаты не имеют статистически значимого подтверждения и, следовательно, не позволяют говорить об эффективности данной схемы лечения у «неответчиков» на терапию МТ в дозе 10–12,5 мг/неделю.

У пациентов 1-й группы («терапия усиления») установлены значимые уменьшения ЧБС28 и ЧБС68 через 3 и 6 месяцев наблюдения (ЧБС28:  $p=0,013$ ,  $p=0,000$ ; ЧБС68:  $p=0,008$ ,  $p=0,000$ , соответственно). Анализ динамики ЧПС28 и ЧПС66 у пациентов 1-й группы выявил значимые уменьшения показателей на +21, +90 и +180 дни исследования (ЧПС28:  $p=0,000$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,000$ ; ЧПС66:  $p=0,002$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,000$ , соответственно). На фоне «терапии усиления» отмечены значимо меньшие значения боли (ВАШ) в сроке 3 и 6 месяцев ( $p=0,019$ ,  $p=0,006$ , соответственно). При анализе индекса НАQ-DI у пациентов 1-й группы установлено значимое снижение показателя через 6 месяцев наблюдения ( $p=0,001$ ). Назначение 2-CdA дополнительно к МТ привело к значимому уменьшению уровня  $COЭ_w$  в сроке 3 и 6 месяцев ( $p=0,019$ ,  $p=0,002$ , соответственно). Анализ динамики  $COЭ_w$ , проведенный после исключения случаев, когда исходно нормальный уровень  $COЭ_w$  сохранялся и на момент контрольного осмотра, выявил значимое снижение показателя у пациентов 1-й группы через 3, 6 месяцев наблюдения ( $p=0,014$ ,  $p=0,008$ , соответственно). За период исследования в 1-й группе не было установлено значимых различий по динамике СРБ. Статистически значимое снижение индекса DAS28 было выявлено в 1-й группе (режим, напоминающий step-up-терапию) на +90 и +180 дни ( $p=0,021$ ,  $p=0,001$ , соответственно). Через 6 месяцев наблюдения у пациентов 1-й группы значимо уменьшилась доля пациентов с высокой активностью заболевания, рассчитанной по индексу DAS28, ( $p=0,006$ ).

Анализ динамики ЧБС28 и ЧБС68 во 2-й (комбинированная терапия) и 3-й группах (МТ) установил значимые уменьшения показателей во 2-й группе через 3 и 6 месяцев наблюдения (ЧБС28:  $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ; ЧБС68:  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ , соответственно). На фоне приема МТ значимых изменений по ЧБС28 и ЧБС68 за период наблюдения выявлено не было ( $p=0,181$ ,  $p=0,715$ , соответственно). Сравнение 2-й (комбинированная терапия) и 3-й (МТ) групп по ЧБС28 не выявило значимых различий между группами за период исследования. При

сравнении 2-й и 3-й групп по ЧБС68 отмечено значимо меньшее значение показателя во 2-й группе на +180 день наблюдения ( $p=0,042$ ). Анализ динамики ЧПС28 выявил значимое уменьшение показателя во 2-й группе на +21, +90 и +180 дни ( $p=0,003$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,002$ , соответственно) и в 3-й группе на +90 и +180 дни ( $p=0,028$ ,  $p=0,003$ , соответственно). Сравнение 2-й и 3-й групп по ЧПС28 не установило значимых различий между группами. На фоне комбинированной терапии (2-я группа) установлено значимое уменьшение ЧПС66 на +21, +90 и +180 дни ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ , соответственно). У пациентов 3-й группы за период наблюдения значимых различий по ЧПС66 выявлено не было. Сравнение 2-й и 3-й групп по ЧПС66 не выявило значимых различий между группами. Анализ выраженности боли (ВАШ) у пациентов 2-й группы (комбинированная терапия) установил значимо меньшее значение показателя по сравнению с исходным в сроке 6 месяцев ( $p=0,047$ ). У пациентов 3-й группы (МТ) не установлено значимых различий по выраженности боли за период наблюдения ( $p=0,346$ ). Сравнение 2-й и 3-й групп по выраженности боли выявило значимо меньшее значение боли во 2-й группе на +180 день ( $p=0,049$ ). При анализе индекса HAQ-DI отмечено значимое снижение показателя во 2-й группе в сроке 6 месяцев ( $p=0,023$ ) и в 3-й группе в сроке 3 и 6 месяцев ( $p=0,023$ ;  $p=0,009$ , соответственно). Сравнение данных групп по значениям HAQ-DI не выявило значимых различий. Во 2-й и 3-й группах не было установлено значимой динамики по уровню  $COЭ_w$ . Анализ уровня  $COЭ_w$ , проведенный после исключения случаев, когда исходно нормальный уровень показателя сохранялся и на момент контрольного осмотра, выявил значимое снижение  $COЭ_w$  у пациентов 3-й группы (МТ) через 3 месяца ( $p=0,013$ ). Сравнение 2-й (комбинированная терапия) и 3-й групп (МТ) по уровню  $COЭ_w$  не установило значимых различий между группами. Не выявлено значимых различий по динамике СРБ в каждой из групп и при их сравнении за время исследования. Анализ динамики индекса DAS28 установил значимое снижение индекса только у пациентов 2-й группы на +180 день ( $p=0,025$ ). Сравнение 2-й и 3-й групп по уровню DAS28 не установило значимых различий между группами. Анализ доли пациентов с разной активностью и ремиссией РА по DAS28 выявил во 2-й группе значимое увеличение доли пациентов, достигших ремиссии заболевания в сроке 6 месяцев ( $p=0,042$ ). В 3-й группе значимых изменений по доле пациентов с разной активностью и ремиссией РА не отмечено. Сравнение 2-й и 3-й групп по доле пациентов с разной активностью и ремиссией РА по DAS28 не выявило статистически значимых различий.

Сравнение 4-х групп по количеству пациентов с умеренным эффектом лечения согласно оценке активности заболевания, определяемой по индексу DAS28, выявило значимые различия в сроке 6 месяцев и за период исследования ( $p=0,016$ ;  $p=0,005$ , соответственно, таблица 4). Доля пациентов

с умеренным эффектом лечения в 4-й (2-CdA) группе была значимо меньше на +180 день и за период исследования, чем в остальных 3-х группах (1-я группа:  $p=0,010$ ,  $p=0,006$ ; 2-я группа:  $p=0,004$ ,  $p=0,001$ ; 3-я группа:  $p=0,037$ ,  $p=0,008$ , соответственно).

Таблица 4. – Сравнение групп по доле пациентов с умеренным эффектом лечения согласно индексу DAS28

Период наблюдения, день	% (абс.) лиц с умеренным эффектом лечения по DAS28			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
+21	30,0 (9), n=30	33,3 (5), n=15	21,1 (4), n=19	26,7 (4), n=15
+90	51,7 (15), n=29	73,3 (11), n=15	35,3 (6), n=17	54,6 (6), n=11
+180	59,3 (16)*, n=27	73,3 (11)*, n=15	56,3 (9)*, n=16	10,0 (1), n=10
За период исследования	53,3 (16)*, n=30	73,3 (11)*, n=15	56,3 (9)*, n=16	7,7 (1), n=13

Примечания

1 \* статистически значимые различия относительно 4-й группы

2 n количество пациентов в группе

Сравнение 4-х групп по количеству пациентов с низкой степенью активности заболевания не выявило значимых различий. Анализ групп по количеству пациентов, достигших ремиссии заболевания, выявил значимо большую долю пациентов во 2-й группе (комбинированная терапия) при сравнении с 1-й группой («терапия усиления») через 3 месяца ( $p=0,039$ ). Сравнение 4-х групп по данному показателю за период наблюдения выявило статистически значимые различия между 1-й («терапия усиления») и 2-й (комбинированная терапия) группами ( $p=0,032$ ), 2-й и 4-й (2-CdA) группами ( $p=0,044$ ). В обоих случаях доля пациентов, достигших ремиссии, во 2-й группе была значимо больше (таблица 5).

Таблица 5. – Сравнение групп по доле пациентов, достигших ремиссии заболевания по индексу DAS28

Период наблюдения, день	% (абс.) лиц, достигших ремиссии заболевания по DAS28			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
+21	0,0 (0), n=30	0,0 (0), n=15	0,0 (0), n=19	0,0 (0), n=15
+90	3,5 (1), n=29	26,7 (4) <sup>1</sup> , n=15	11,8 (2), n=17	9,1 (1), n=11
+180	7,4 (2), n=27	33,3 (5), n=15	12,5 (2), n=16	0,0 (0), n=10
За период исследования	6,7 (2), n=30	33,3 (5) <sup>1*</sup> , n=15	12,5 (2), n=16	0,0 (0), n=13

Примечания

1 <sup>1</sup> статистически значимые различия относительно 1-й группы

2 \* статистически значимые различия относительно 4-й группы

3 n количество пациентов в группе

Анализ групп по количеству пациентов, достигших основной цели лечения (1-й степени активности или ремиссии заболевания), выявил значимо большую долю таких пациентов во 2-й группе (комбинированная терапия) при сравнении с 1-й группой («терапия усиления») через 3, 6 месяцев ( $p=0,044$ ;  $p=0,013$ , соответственно) и за период наблюдения ( $p=0,010$ ). Кроме этого, статистически значимые различия по доле пациентов с 1-й степенью активности и ремиссией заболевания были получены при сравнении 2-й (комбинированная терапия) и 4-й (2-CdA) групп через 6 месяцев ( $p=0,008$ ) и за период наблюдения ( $p=0,003$ ). В обоих случаях доля пациентов, достигших основной цели лечения, во 2-й группе была значимо больше (таблица 6).

Таблица 6. – Сравнение групп по доле пациентов, достигших низкой степени активности или ремиссии РА по индексу DAS28

Период наблюдения, день	% (абс.) лиц, достигших 1-й степени активности или ремиссии РА по DAS28			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
+21	3,3 (1), n=30	13,3 (2), n=15	5,3 (1), n=19	0,0 (0), n=15
+90	10,3 (3), n=29	40,0 (6) <sup>1</sup> , n=15	17,7 (3), n=17	18,2 (2), n=11
+180	14,8 (4), n=27	53,3 (8) <sup>1*</sup> , n=15	18,8 (3), n=16	0,0 (0), n=10
За период исследования	13,3 (4), n=30	53,3 (8) <sup>1*</sup> , n=15	18,8 (3), n=16	0,0 (0), n=13

Примечания

1 <sup>1</sup> статистически значимые различия относительно 1-й группы

2 \* статистически значимые различия относительно 4-й группы

3 n количество пациентов в группе

Сравнение 4-х групп по количеству пациентов, достигших критериев ответа ACR20 (таблица 7), установил значимо большую долю пациентов во 2-й группе (комбинированная терапия) при сравнении с 3-й (MT) группой на +90 и +180 дни ( $p=0,038$ ,  $p=0,043$ ) и за период наблюдения ( $p=0,043$ ).

Таблица 7. – Сравнение групп по доле пациентов, достигших критериев ответа ACR20

Период наблюдения, день	% (абс.) лиц, достигших критериев ответа ACR20			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
+21	6,7 (2), n=30	6,7 (1), n=15	0,0 (0), n=19	0,0 (0), n=15
+90	10,3 (3), n=29	26,7 (4)*, n=15	0,0 (0), n=17	9,1 (1), n=11
+180	11,1 (3), n=27	26,7 (4)*, n=15	0,0 (0), n=16	0,0 (0), n=10
За период исследования	10,0 (3), n=30	26,7 (4)*, n=15	0,0 (0), n=16	0,0 (0), n=13

Примечание – \* статистически значимые различия относительно 3-й группы

За период наблюдения в группах были зарегистрированы пациенты, выбывшие из исследования в связи с неэффективностью терапии: 1-я группа – 3 случая (9,7%), 2-я группа – 0 случаев (0,0%), 3-я группа – 0 случаев (0,0%), 4-я группа – 3 случая (20,0%). Сравнение 4-х групп по количеству пациентов, выбывших из исследования в связи с неэффективностью терапии, не выявило значимых различий ( $p=0,096$ ).

Анализ частоты побочных реакций, проведенный по основным показателям общего анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови, не выявил значимых различий между группами за период исследования ( $\chi^2=2,4$ ,  $p=0,501$ ). Неблагоприятные клинические реакции были зарегистрированы в 4-х группах: 1-я группа – 5 случаев (16,1%), 2-я группа – 4 случая (26,7%), 3-я группа – 3 случая (15,8%), 4-я группа – 4 случая (26,7%). По количеству неблагоприятных клинических реакций исследуемые группы были сравнимы ( $p=0,721$ ). За период наблюдения в исследуемых группах не было зафиксировано случаев злокачественных новообразований.

Анализ 4-х групп по доле пациентов, выбывших из исследования независимо от причины выбытия, выявил значимо большее количество выбывших пациентов в 4-й группе (2-CdA) при сравнении со 2-й группой ( $p=0,042$ ). Сравнение 4-х групп по доле пациентов, выбывших из исследования в связи с развитием побочной реакции, не выявило значимых различий между группами ( $p=0,199$ ).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Кладрибин в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней у пациентов с ревматоидным артритом вызывает снижение количества CD3<sup>+</sup>-клеток (с  $1,4 \times 10^9$ /л до  $0,9 \times 10^9$ /л;  $p=0,001$ ) и CD19<sup>+</sup>-клеток (с  $0,2 \times 10^9$ /л до  $0,04 \times 10^9$ /л;  $p=0,001$ ) в периферической крови на +21 день исследования. Количество В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) статистически значимо снижается уже на 3-й день после окончания введения кладрибина ( $p=0,001$ ). [1, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16].

2. У пациентов с неполным ответом на терапию метотрексатом в дозе 10–12,5 мг/неделю в течение 3 и более месяцев дополнительное назначение кладрибина в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней оказывает положительный эффект на отдельные параметры активности ревматоидного артрита. Через 3 и 6 месяцев у пациентов отмечены статистически значимо меньшие показатели боли ( $p=0,019$ ,  $p=0,006$ , соответственно), ЧБС28 ( $p=0,013$ ,  $p=0,000$ , соответственно), ЧБС68 ( $p=0,008$ ,  $p=0,000$ , соответственно), СОЭ<sub>w</sub> ( $p=0,019$ ,  $p=0,002$ , соответственно), индекса



DAS28 ( $p=0,021$ ,  $p=0,001$ , соответственно) по сравнению с исходными значениями. Кроме этого, на фоне иммуносупрессивной терапии через 3 недели, 3 и 6 месяцев выявлены значимо меньшие значения ЧПС28 ( $p=0,000$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,000$ , соответственно) и ЧПС66 ( $p=0,002$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,000$ , соответственно) по сравнению с исходными значениями. Через 6 месяцев терапии установлено снижение индекса HAQ-DI ( $p=0,001$ ) и уменьшение доли пациентов с высокой степенью активности заболевания ( $p=0,006$ ) по сравнению с исходными значениями [4, 6, 14].

3. Комбинированная иммуносупрессивная терапия (кладрибин в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней с последующим переходом на терапию метотрексатом в дозе 10 мг/неделю) оказывает положительное влияние на клинические показатели активности ревматоидного артрита. У пациентов на фоне данного режима терапии через 6 месяцев выявлено значимо меньшее значение ЧБС68 ( $p=0,042$ ) и выраженности боли ( $p=0,049$ ), через 3 и 6 месяцев отмечена значимо большая доля «20% ответчиков» по выраженности боли ( $p=0,006$ ,  $p=0,009$ , соответственно) и ЧПС66 ( $p=0,041$ ,  $p=0,037$ , соответственно), через 3 недели и 3 месяца – по ЧБС28 ( $p=0,012$ ,  $p=0,036$ , соответственно), через 3 недели, 3 и 6 месяцев – по ЧБС68 ( $p=0,001$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,023$ , соответственно) по сравнению с пациентами, получающими монотерапию метотрексатом в дозе 10 мг/неделю [2, 3].

4. У пациентов с неполным ответом на монотерапию метотрексатом в дозе 10–12,5 мг/неделю дополнительное назначение кладрибина в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней позволяет улучшить результаты лечения. В данной группе установлена значимо большая доля пациентов, достигших умеренного эффекта лечения по индексу DAS28 в сроке 6 месяцев ( $p=0,010$ ) и за период наблюдения ( $p=0,006$ ) в сравнении с группой пациентов, принимающих монотерапию кладрибином. На фоне терапии с дополнительным назначением кладрибина у каждого второго пациента с ревматоидным артритом был достигнут умеренный эффект лечения. Кроме этого, в группе выявлена значимо большая доля «20% ответчиков» по ЧБС28 за период наблюдения ( $p=0,022$ ), по ЧПС66 в сроке 6 месяцев ( $p=0,012$ ) и за период исследования ( $p=0,007$ ) при сравнении с группой кладрибина [2, 4, 6, 12, 14].

5. Монотерапия кладрибином в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней не оказывает статистически значимого влияния на клинические и лабораторные показатели активности ревматоидного артрита у пациентов с неполным ответом на терапию метотрексатом в дозе 10–12,5 мг/неделю в течение 3 и более месяцев [2].

6. Комбинированное назначение кладрибина и метотрексата с последующим переводом на монотерапию метотрексатом более эффективно, чем монотерапия

метотрексатом, монотерапия кладрибином и монотерапия метотрексатом с последующим назначением кладрибина у пациентов с ревматоидным артритом. При использовании комбинированной терапии отмечена значимо большая доля пациентов, достигших основной цели лечения (1-й степени активности или ремиссии заболевания) через 3, 6 месяцев наблюдения и за период исследования ( $p=0,044$ ,  $p=0,013$ ,  $p=0,010$ , соответственно) по сравнению с последовательным назначением метотрексата и кладрибина, через 6 месяцев ( $p=0,008$ ) и за период наблюдения ( $p=0,003$ ) по сравнению с монотерапией кладрибином. Также при данном режиме выявлена значимо большая доля пациентов с ремиссией заболевания по сравнению с последовательным назначением цитостатических препаратов через 3 месяца наблюдения ( $p=0,039$ ) и за период исследования ( $p=0,032$ ) и по сравнению с монотерапией кладрибином за период исследования ( $p=0,044$ ). Сравнение групп по критериям ответа ACR20 установило значимо большую долю «ответчиков» на терапию в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией метотрексатом через 3, 6 месяцев исследования и за период наблюдения ( $p=0,038$ ,  $p=0,043$ ,  $p=0,043$ , соответственно) [2].

7. Применение кладрибина (0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней) и метотрексата (10–12,5 мг/неделю) в режимах монотерапии, комбинированной терапии и режиме дополнительного назначения кладрибина к метотрексату сравнимо по частоте развития побочных реакций у пациентов с ревматоидным артритом. Анализ результатов исследуемых групп по частоте побочных лабораторных ( $p=0,501$ ) и клинических ( $p=0,721$ ) реакций не установил статистически значимых различий между группами за период наблюдения. Сравнение групп по доле пациентов, выбывших из исследования в связи с развитием побочной реакции, также не выявило значимых различий ( $p=0,199$ ). За период наблюдения в исследуемых группах не было зафиксировано случаев злокачественных новообразований [2, 13].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. При ревматоидном артрите курс лечения кладрибином в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней дополнительно к монотерапии метотрексатом может быть использован у пациентов с неполным ответом на метотрексат в дозе 10–12,5 мг/неделю.

2. Иммуносупрессивная терапия, включающая кладрибин в дозе 0,075 мг/кг/сутки в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней с последующим переходом на монотерапию метотрексатом, может быть назначена для индукции ремиссии или низкой степени активности ревматоидного артрита.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах

1. Количественное содержание иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии цитостатическим препаратом «Лейклагин» / Н. В. Воронова, О. П. Сирош, Т. В. Рябцева, Т. М. Талако, Н. Ф. Сорока // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Серия мед. навук. – 2010. – № 2. – С. 73–77.

2. Сирош, О. П. Клинический эффект кладрибина в комплексной терапии пациентов с ревматоидным артритом / О. П. Сирош // Здравоохранение. – 2015. – № 9. – С. 38–43.

3. Сирош, О. П. Комбинированная step-down-терапия цитостатическими препаратами у пациентов с ревматоидным артритом / О. П. Сирош // Мед. новости. – 2015. – № 9. – С. 44–47.

4. Сирош, О. П. Роль кладрибина в составе комбинированной иммуносупрессивной терапии у пациентов с ревматоидным артритом / О. П. Сирош // Мед. журн. – 2015. – № 4. – С. 109–113.

### Статьи в научных сборниках

5. Сирош, О. П. Влияние кладрибина как компонента комбинированной терапии с метотрексатом на популяционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом / О. П. Сирош, Н. Ф. Сорока // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2012. – Вып. 2. – С. 156–158.

6. Сирош, О. П. Комбинированное применение метотрексата и кладрибина в лечении ревматоидного артрита / О. П. Сирош // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / Мин-во здравоохранения Респ. Беларусь ; Белорус. гос. мед. ун-т ; ред. О. К. Кулага. – Минск, 2013. – Вып. 3. – С. 163–166.

### Материалы съездов, конференций

7. Применение отечественного цитостатического препарата «Лейклагин» для лечения пациентов с ревматоидным артритом / Т. В. Рябцева, Н. В. Воронова, Т. М. Талако, О. П. Сирош, Н. Ф. Сорока // Новые и диагностические технологии в терапии : материалы конф. / Мин-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т; под общей ред. С. Л. Кабака. – Минск, 2009. – С. 72–75.

8. Индукция апоптоза лимфоцитов периферической крови пациентов с ревматоидным артритом и системным склерозом лейклагинном in vivo

и *in vitro* / Т. В. Рябцева, Н. В. Воронова, Т. М. Талако, О. П. Сирош, Т. Ф. Сергиенко, А. В. Бакун, И. Б. Тарас, П. В. Хлебко, А. И. Свирновский, Н. Ф. Сорока // Патогенез социально значимых заболеваний человека : материалы конф. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. Л. Кабака. – Минск, 2010. – С. 45–49.

9. Динамика популяционного состава лимфоцитов периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии метотрексатом и кладрибином / О. П. Сирош, Т. М. Талако, Т. В. Рябцева, Н. Ф. Сорока // Актуальные вопросы внутренних болезней : материалы XII съезда терапевтов Респ. Беларусь, Гродно, 17-18 мая 2012 г. / Грод. гос. мед. ун-т ; Белорус. о-во терапевтов ; под ред. : Н. Ф. Сороки, В. А. Снежицкого. – Гродно, 2012. – С. 155–156.

10. Сирош, О. П. Влияние *step-down*-терапии (метотрексат, кладрибин) на состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / О. П. Сирош // Фундаментальная наука в современной медицине : материалы сателлитной интернет-конф. молодых ученых, Минск, 29 янв. 2013 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского [и др.]. – Минск, 2013. – С. 138–141. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

11. Сирош, О. П. Характеристика лимфоцитов периферической крови на фоне комбинированного применения кладрибина и метотрексата при ревматоидном артрите / О. П. Сирош // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы XI междунар. конф., Минск, 17–18 мая 2013 г. / БГУ ; редкол.: В. А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2013. – С. 231–232.

12. Сирош, О. П. Базисные противовоспалительные препараты – главный компонент терапии ревматоидного артрита / О. П. Сирош, Н. Ф. Сорока // Актуальные вопросы внутренних болезней : материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 1 нояб. 2013 г. / УО «Белорусский государственный медицинский университет»; под ред.: Н. Ф. Сороки, В. Е. Ягура. – Минск, 2013. – С. 73–80.

13. Сирош, О. П. Побочные эффекты кладрибина в комплексной терапии пациентов с ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / О. П. Сирош // Актуальные проблемы диагностики и лечения внутренних болезней : материалы гор. науч.-практ. конф. «Современные методы лечения наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани», Минск, 14 мая 2015 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. Е. Л. Трисветовой. – Минск, 2015. – С. 89–93. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

**Тезисы докладов**

14. Сирош, О. П. Эффективность комбинированной терапии лейкладином и метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом / О. П. Сирош, Т. В. Рябцева, Н. Ф. Сорока // Актуальні питання ревматології : тез. наук. доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. Асоц. ревматологів України, Київ, 21–22 жовтня 2010 р. [опубл. в журн.] Укр. ревмат. журн. – 2010. – № 3. – С. 23–24.

15. Сирош, О. П. Апоптоз лимфоцитов периферической крови на фоне комбинированной терапии (метотрексат и кладрибин) у пациентов с ревматоидным артритом / О. П. Сирош, Н. Ф. Сорока // Инновационные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний : тез. I Евраз. конгр. ревматологов, Алматы, 15–16 мая 2012 г. – Алматы, 2012. – С. 91–92.

16. Сирош, О. П. Динамика содержания лимфоцитов периферической крови на фоне step-down-терапии (кладрибин, метотрексат) у пациентов с ревматоидным артритом / О. П. Сирош // Тезисы VI съезда ревматологов России, Москва, 14-17 мая 2013 г. / РАМН ; Асоц. ревматологов России ; НИИ ревматологии РАМН. – М., 2013. – С. 144–145.

**Сіраш Вольга Пятроўна****Імунасупрэсіўная тэрапія пацыентаў з рэўматоідным артрытам**

**Ключавыя словы:** рэўматоідны артрыт, кладрыбін, метатрэксат, лімфацыты, апаптоз.

**Мэта даследавання:** ацаніць эфектыўнасць і частату пабочных рэакцый імунасупрэсіўнай тэрапіі з уключэннем кладрыбіну ў пацыентаў з рэўматоідным артрытам.

**Метады даследавання:** клінічны, лабараторны (агульны аналіз крыві, агульны аналіз мачы, біяхімічны аналіз крыві), інструментальны (ЭКГ, рэнтгенаграфія кісяў і ступняў), імуналагічны (Т-, В-, апаптычныя лімфацыты перыферычнай крыві вызначаліся метадам праточнай цытафлуарыметрыі з Annexin V).

**Вынікі даследавання і іх навізна.** Імунасупрэсіўная тэрапія з уключэннем кладрыбіну ў дозе 0,075 мг/кг/суткі 7 дзен у пацыентаў з рэўматоідным артрытам выклікае зніжэнне ўзроўню лімфацытаў перыферычнай крыві за кошт абедзвух папуляцый. Змяншэнне колькасці лімфацытаў рэгіструецца з +3 дня даследавання і захоўваецца на +21 дзень назірання. Кладрыбін індуктуе апаптоз В-лімфацытаў перыферычнай крыві.

Назначэнне кладрыбіну дадаткова да метатрэксату ў дозе 10–12,5 мг/тыдзень пры няпоўным адказе на метатрэксат эфектыўна ў кожнага другога пацыента.

Камбінаванае назначэнне кладрыбіну і метатрэксату з наступным пераводам на метатрэксат больш эфектыўнае, чым монатэрапія метатрэксатам, монатэрапія кладрыбінам і монатэрапія метатрэксатам з наступным назначэннем кладрыбіну.

Монатэрапія кладрыбінам не ўплывае значна на актыўнасць рэўматоіднага артрыту ў пацыентаў з няпоўным адказам на метатрэксат у дозе 10–12,5 мг/тыдзень.

Прымяненне кладрыбіну і метатрэксату (10–12,5 мг/тыдзень) у рэжымах монатэрапіі, камбінаванай тэрапіі і ў рэжыме дадатковага назначэння кладрыбіну да метатрэксату параўнальна па частаце развіцця пабочных рэакцый у пацыентаў з рэўматоідным артрытам.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** унутрывеннае ўвядзенне кладрыбіну 0,075 мг/кг/суткі 7 дзен можа быць выкарыстана пры няпоўным адказе на метатрэксат у дозе 10–12,5 мг/тыдзень і для індукцыі рэмісіі або нізкай ступені актыўнасці рэўматоіднага артрыту.

**Галіна прымянення:** рэўматалогія.

## РЕЗЮМЕ

**Сирош Ольга Петровна**

### **Иммуносупрессивная терапия пациентов с ревматоидным артритом**

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, кладрибин, метотрексат, лимфоциты, апоптоз.

**Цель исследования:** оценить эффективность и частоту побочных реакций иммуносупрессивной терапии с включением кладрибина у пациентов с ревматоидным артритом.

**Методы исследования:** клинический, лабораторный (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), инструментальный (ЭКГ, рентгенография кистей, стоп), иммунологический (Т-, В-, апоптические лимфоциты периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии с Annexin V).

**Результаты исследования и их новизна.** Иммуносупрессивная терапия с включением кладрибина в дозе 0,075 мг/кг/сутки 7 дней у пациентов с ревматоидным артритом вызывает снижение уровня лимфоцитов периферической крови за счет обеих популяций. Уменьшение количества лимфоцитов регистрируется с +3 дня исследования и сохраняется на +21 день наблюдения. Кладрибин индуцирует апоптоз В-лимфоцитов периферической крови.

Назначение кладрибина дополнительно к метотрексату в дозе 10–12,5 мг/неделю при неполном ответе на метотрексат эффективно у каждого второго пациента.

Комбинированное назначение кладрибина и метотрексата с последующим переводом на метотрексат более эффективно, чем монотерапия метотрексатом, монотерапия кладрибином и монотерапия метотрексатом с последующим назначением кладрибина.

Монотерапия кладрибином не оказывает значимого влияния на активность ревматоидного артрита у пациентов с неполным ответом на метотрексат в дозе 10–12,5 мг/неделю.

Применения кладрибина и метотрексата (10–12,5 мг/неделю) в режимах монотерапии, комбинированной терапии и режиме дополнительного назначения кладрибина к метотрексату сравнимо по частоте развития побочных реакций у пациентов с ревматоидным артритом.

**Рекомендации по использованию:** внутривенное введение кладрибина 0,075 мг/кг/сутки 7 дней может быть использовано при неполном ответе на метотрексат в дозе 10–12,5 мг/неделю и для индукции ремиссии или низкой степени активности ревматоидного артрита.

**Область применения:** ревматология.

## SUMMARY

**Sirosh Olga Petrovna**

### **Immunosuppressive therapy of patients with rheumatoid arthritis**

**Keywords:** rheumatoid arthritis, cladribine, methotrexate, lymphocytes, apoptosis.

**Objective:** to evaluate the efficacy and adverse reactions incidence of immunosuppressive therapy including cladribine in patients with rheumatoid arthritis.

**Methods:** clinical, laboratory (complete blood count, urinalysis, blood chemistry) and instrumental (ECG, radiography of hands, feet), immunological (T-, B-apoptotic peripheral blood lymphocytes were determined by flow cytometry with AnnexinV) tests.

**Study results and their novelty.** Immunosuppressive therapy including cladribine 0.075 mg/kg/day for 7 days in patients with rheumatoid arthritis induces decrease of peripheral blood lymphocytes levels of both populations. Lymphocytes number reduction is observed from study day 3 and persists at follow-up day 21. Cladribine induces peripheral blood B-lymphocytes apoptosis.

Addition of cladribine to methotrexate 10–12.5 mg/week in case of incomplete response to methotrexate alone is effective in every other patient.

Administration of cladribine and methotrexate combination followed by switch to methotrexate monotherapy is more effective than initial methotrexate monotherapy, cladribine monotherapy and methotrexate monotherapy followed by administration of cladribine.

Cladribine monotherapy has no significant effect on rheumatoid arthritis activity in patients with incomplete response to methotrexate 10–12.5 mg/week.

Monotherapy with cladribine or methotrexate (10–12.5 mg/week), combination therapy and cladribine as add-on therapy to methotrexate had comparable adverse reactions incidence in patients with rheumatoid arthritis.

**Recommended use:** intravenous cladribine 0.075 mg/kg/day for 7 days may be used in case of incomplete response to methotrexate 10–12.5 mg/week and to induce remission or achieve low activity of rheumatoid arthritis.

**Domain of usage:** rheumatology.



Подписано в печать 23.02.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,34. Тираж 60 экз. Заказ 102.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

