

УДК: 616.72-002.77-08

ФАКТОР МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ - ГЛИКОПРОТЕИН P ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

И.Р. Колосова
ГУ Институт ревматологии
РАМН, Москва.

Резюме

Цель. Оценить уровень экспрессии Р-гликопротеина (Pgp) на лимфоцитах периферической крови (ПК) и его динамику под влиянием терапии у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Исследованы 51 больной РА с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания и - 11 здоровых доноров (контрольная группа). В динамике прослежены 35 человек (метотрексат - МТ - получали 20, пульс-терапию (ПТ) ГКС 15 пациентов). Определение экспрессии Pgp проводилось методом проточной цитофлюорометрии с использованием моноклональных антител (UIC2 PE, Immunotech).

Результаты. Отмечалось значительное повышение экспрессии Pgp на лимфоцитах ПК у больных РА ($29,3 \pm 29,9\%$) по сравнению с контрольной группой ($2,5 \pm 2,0\%$), $p < 0,01$. Уровень экспрессии Pgp не зависел от возраста и пола больных, продолжительности и стадии заболевания, наличия или отсутствия базисной терапии в анамнезе.

Под влиянием ПТ ГКС значительно снижался уровень экспрессии фактора множественной лекарственной устойчивости (с $57,2 \pm 27,0\%$ до $28,8 \pm 35,2\%$, $p < 0,05$), чего не было отмечено при лечении МТ.

Заключение. У больных РА обнаруживаются повышенные уровни экспрессии Pgp, что, возможно, является биологически целесообразной, но клинически потенциально невыгодной реакцией иммунокомпетентных клеток на длительное поступление таких чужеродных для организма веществ, как лекарственные препараты. Под влиянием ПТ ГКС происходит снижение процента лимфоцитов ПК, экспрессирующих Pgp; терапия МТ не оказывала на него заметного влияния.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, Р-гликопротеин, множественная лекарственная устойчивость, метотрексат, пульс-терапия, глюкокортикостероиды.

Ревматоидный артрит (РА) является распространенным ревматическим заболеванием и часто приводит к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных. Необходимость длительной фармакотерапии требует решения одной из важнейших задач - преодоления резистентности к лечению. У многих пациентов резистентность развивается после периода клинического улучшения под влиянием конкретного базисного препарата. Подобное состояние определяют как вторичную неэффективность терапии [5]. В некоторых случаях препарат не обнаруживает лечебного действия с самого начала применения. С течением времени резистентность к базисным препаратам возникает у большинства пациентов, что подчеркивает актуальность этой проблемы.

Причины этого феномена неясны. Вероятно, после использования нескольких базисных препаратов активируются клеточные механизмы противодействия влиянию лекарственных веществ. Одним из таких механизмов могут быть мутации в иммунокомпетентных клетках, которые являются "мишенями" большинства базисных препаратов. В результате мутаций чувствительность к препаратам утрачивается, а лечебный эффект последних прекращается. Молекулярные механизмы лекарственной резистентности более детально изучены на опухолевых клетках. Невосприимчивость клеток опухоли одновременно к целому ряду химиотерапевтических препаратов разного химического строе-

ния, с разными механизмами действия на клетку, определяется термином "множественная лекарственная устойчивость" (МЛУ) [6]. МЛУ может реализоваться включением различных механизмов: блокированием апоптоза при мутациях гена p53, гиперэкспрессией онкогена Bcl-2 или уменьшением экспрессии рецептора сигнала апоптоза CD95 [1]; изменением активности клеточных ферментов, например, дигидрофолатредуктазы при развитии резистентности клеток к метотрексату (МТ) и усилением репарации поврежденных цитотоксиками клеток.

Существенным механизмом нечувствительности к антиревматоидным препаратам может быть активирование системы выброса химиопрепарата из клетки вследствие активирования гена MDR (Multidrug Resistance).

Ген MDR1 принадлежит к семейству MDR, локализованному на 7 хромосоме. Семейство MDR включает 2 гена человека MDR 1 и MDR 2, но только MDR1 имеет отношение к МЛУ [16]. Транскрипционная активность гена возрастает в ответ на самые разные воздействия, включающие влияние химиотерапевтических препаратов.

Этот ген кодирует специфический гликопротеин-P (Pgp), который играет роль насоса, выбрасывающего из клетки многие чужеродные вещества, в том числе и лекарственные средства. Важная роль Pgp в развитии резистентности к лекарственным препаратам хорошо известна в онкологии. В ревматологии эта концепция пока не получила применения, несмотря на широкое использование противоопухолевых препаратов в качестве базисной терапии. Активность Pgp определяет устойчивость клеток ко многим

противоопухолевым препаратам: антрациклиновым антибиотикам, алкалоидам растительного происхождения, таксанам и др. Pgp - крупный трансмембранный белок с молекулярной массой 170кДа, состоящий из 2-х одинаковых частей, каждая из которых включает шесть гидрофильных участков [6]. Pgp экспрессирован в разных тканях организма по-разному - от очень низкого (клетки эпидермиса) до высокого (клетки коры надпочечника, слизистая кишечника) уровня. Разная степень экспрессии относится и к клеткам кроветворной системы. По мере созревания клеток миелоидного ряда постепенно снижается экспрессия этого белка. На лимфоцитах экспрессия Pgp минимальна.

При РА рассмотрение резистентности к базисным препаратам с позиции развития МЛУ было предложено в 1995 г. С. Jorgensen et al., обнаружившими повышенную экспрессию Pgp клетками синовиоцита, которая ассоциировалась с использованием в предшествующей терапии более трех базисных препаратов [12]. В периферической крови (ПК) экспрессия Pgp обнаруживалась преимущественно на Th1 лимфоцитах [22]. В дальнейших работах по изучению Pgp при данном заболевании было показано, что повышенная экспрессия Pgp наблюдалась в группе больных, рефрактерных к базисной терапии (БТ) [15], а также в группе больных, длительно получавших преднизолон [17].

Вопросы патогенетического участия Pgp при РА остаются практически неизученными. Известно, что Pgp и в норме экспрессируется на некоторых клетках, принимающих активное участие в осуществлении иммунной реакции при РА, таких как макрофаги и естественные киллеры (NK). Можно предположить, что этот гликопротеин выполняет также некоторые физиологические функции, в частности, обеспечение цитотоксичности NK-клеток, посредством секретируемых молекул гранзима и перфорина [20].

Учитывая все вышеизложенное, мы поставили цель: исследовать уровень экспрессии Pgp лимфоцитами ПК у больных РА, а также проследить динамику экспрессии этого гликопротеина под влиянием терапии МТ и ГКС. Кроме того, представляло интерес проанализировать возможную зависимость между уровнем Pgp и эффектом терапии.

Материал и методы.

В открытое контролируемое исследование экспрессии Pgp были включены 51 больной РА (46 жен и 5 муж, средний возраст 54 ± 11 лет) и контрольная группа из 11 здоровых доноров (средний возраст 54 ± 18 лет). Ревматоидный фактор был обнаружен в сыворотке крови у 38 пациентов. Умеренная степень активности определена у 24 больных, высокая - у 27. II стадия болезни была у 30 больных, III у 11, IV - у 10 пациентов. Функциональная недостаточность суставов соответствовала I степени у 14, II - у 34, III - у 3 больных. Давность заболевания составляла в среднем 10 ± 9 лет. Одно или несколько системных проявлений (полинейропатия, лихорадка, ревматоидные узелки, лимфаденопатия, мышечный синдром, синдром Рейно, сухой синдром) имели место у 30 пациентов.

В ходе исследования 20 больным назначался МТ в дозе 7,5-15 мг/нед., 15 проведена - пульс-терапия (ПТ) ГКС (в течение 3-х последовательных дней). Для проведения ПТ использовались дексаметазон (суммарно 210-340мг) или метилпреднизолон (суммарно 1750-2000мг). Клиническая характеристика больных по группам представлена в таблице 1. Все пациенты, получившие ПТ ГКС, имели выраженную степень активности заболевания и достоверно большее число системных проявлений, тогда как в группе больных, получавших МТ, преобладали больные с умеренной степенью активности РА. По другим параметрам группы достоверно не отличались.

Критерии включения в исследование:

1. Информированное согласие пациента.
2. Достоверность диагноза (соответствие критериям Американской Коллегии Ревматологов).
3. Наличие признаков активности болезни: боль не ме-

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных, включенных в проспективное исследование.

		Группа МТ (n)	Группа ПТ ГКС (n)
Число больных		20	15
Пол	М	3	1
	Ж	17	14
Средний возраст больных, лет		54 ± 11	50 ± 13
Длит. заболевания, годы		10 ± 8	8 ± 11
Активность РА, степень	2	16	0
	3	4	15
Рентгенологическая стадия	II	13	11
	III	4	2
	IV	3	2

нее 2,5см по 10 сантиметровой визуальной шкале, число припухших суставов не менее 3, число болезненных суставов не менее 6, в сочетании, по крайней мере, с 2 из 3 перечисленных ниже признаков:

утренняя скованность 45 мин и более, утомляемость 5см и более по 10 сантиметровой шкале, СОЭ 25мм/ч и более.

4. Отсутствие клинически значимых сопутствующих заболеваний.

5. Стабильность терапии НПВП или ГКС (преднизолон в дозе не более 10мг в день в течение, по крайней мере, 3 мес до начала исследования).

6. Неэффективность или непереносимость предшествующих длительно действующих препаратов и их отмена не позже чем за 1 месяц до начала исследования.

Критерием исключения из исследования были беременность и лактация.

В период исследования все больные продолжали получать фоновую противовоспалительную терапию, которая была неизменной за 3 мес и более до начала исследования и у всех больных оказалась неэффективной. В качестве фоновой терапии 47 больных принимали диклофенак в дозе 50-200 мг в день, 1 - пироксикам 40 мг в день, 2 - индометацин 100-150 мг в день, 1 - миелококсіб в дозе 15мг в день, четверо получали ГКС внутрь, в пересчете на преднизолон - 10 мг в сутки.

Базисная терапия применялась ранее у 36 из 51 пациентов. Неэффективность одного и более препаратов была отмечена у 18 человек, которым ранее назначались: хинолиновые - 14, МТ - 6, сульфасалазин - 9, Д-пеницилламин - 2, препараты золота - 2, циклофосфамид - 1, азатиоприн - 1. 18 больных отмечали хороший или умеренный эффект от предшествующей терапии, однако прекратили прием препаратов из-за побочных эффектов или без видимой причины. У 15 пациентов БТ ранее не применялась. В группе больных, которым был назначен МТ, неэффективность предшествующей терапии отмечалась у 8 пациентов. В группе пациентов, которым была назначена ПТ ГКС, неэффективность предшествующей терапии наблюдалась у 3 человек.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовали следующие критерии: выраженность боли в суставах по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), выраженность утомляемости по ВАШ; длительность утренней скованности в мин, число припухших сус-

тавов, число болезненных суставов, индекс припухлости, сила сжатия кисти (в кПа) проводилась отдельно. Тяжесть состояния оценивалась врачом и пациентом в баллах: 1 - практически здоров, 2- минимальные изменения, 3 - умеренные, 4- средней тяжести, 5 - тяжелое состояние. Раздельная оценка лечебного эффекта врачом и пациентом по следующим градациям: значительное улучшение, улучшение, незначительное улучшение, без перемен, ухудшение. Определяли также СОЭ, уровни фибриногена, серомукоида и С-реактивного белка, РФ по данным латекс-теста; уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, лейкоцитарную формулу, содержание в сыворотке крови билирубина, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, креатинина; проводили общие анализы мочи.

Определение экспрессии Pgr с использованием меченых моноклональных антител UIC-2PE при помощи прямой реакции иммунофлюоресценции выполнялось на базе НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (директор - д.м.н., проф. А.Ю. Барышников) при содействии проф. А.Ю. Барышникова и к.б.н. Е.Р. Полосухиной.

Регистрация клинических показателей и забор крови проводились до лечения и после предполагаемой реализации клинического эффекта терапии: в группе больных, получавших МТ, - через 6 мес, в группе получавших ПТ ГКС - через 5 дней.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программного пакета Statistica 5.1. Применялись непараметрические методы (ранговая корреляция по Спирмену, тесты Манна-Уитни и Уилкоксона, точный критерий Фишера), для описания распределения данных были использованы: средняя величина (М), стандартное отклонение (σ).

Результаты и их обсуждение.

Процент лимфоцитов периферической крови, экспрессировавших Pgr, у больных РА был значительно выше, чем у здоровых, и составил соответственно 29,3±29,9 % и 2,5±2,0% ($p < 0,01$). В этом отношении наши данные совпадают с ранее проводившимися исследованиями L. Llorente et al., [15] и J. Mailliefert et al., [17]. Повышение процента лимфоцитов периферической крови, экспрессирующих фактор МЛУ, при РА могло быть индуцировано длительным приемом лекарственных препаратов (медленнодействующих, ГКС, НПВС).

В нашем исследовании была выявлена положительная корреляция процента лимфоцитов ПК, экспрессирующих Pgr, с количеством внесуставных проявлений ($n=51$, $r=0,31$, $p < 0,05$) и такими показателями активности болезни, такими как фибриноген ($n=20$, $r=0,53$, $p < 0,05$) и серомукоид ($n=51$, $r=0,31$, $p < 0,05$).

Уровень экспрессии Pgr не зависел от возраста и пола больных, продолжительности и стадии заболевания, наличия или отсутствия БТ в анамнезе, от предшествующего приема ГКС.

Таблица 2.

Распределение больных по наличию/отсутствию эффекта от предшествующей терапии в зависимости от уровня экспрессии Pgr.

Уровень экспрессии Pgr	(n)	Есть эффект (n)	Нет эффекта (n)
< 6,5%	12	9	3
≥6,5%	18	6	12

Из пациентов, получавших ранее БТ, увеличение уровня Pgr выше 6,5% ($> 2\sigma$ от среднего уровня в контроле) наблюдалось у 18 человек. Из них БТ была эффективна у 6, без эффекта у 12. При этом в группе пациентов, у которых уровень экспрессии Pgr был $\leq 6,5\%$ (то есть не превышал

2σ от средней в контроле), предшествующая терапия оказалась эффективной у 9, неэффективной у 3 (таблица 2). Таким образом, у большинства пациентов с повышенным уровнем Pgr, БТ терапия была неэффективной, что подтвердилось при проверке гипотезы с использованием точного критерия Фишера $p < 0,05$. Таким образом, наши результаты, как и данные K.Yudoh et al.[22], позволяют считать, что Pgr участвует в формировании резистентности к терапии у больных РА.

Следующей задачей нашего исследования было оценить влияние терапии на уровень экспрессии Pgr. На фоне лечения отмечалась некоторая тенденция к снижению уровня экспрессии Pgr, однако эти изменения не были достоверными.

Курс лечения МТ завершили 18 человек (у 2 больных МТ был отменен из-за побочных эффектов). Экспрессия Pgr в динамике была определена у 16 пациентов.

Под влиянием МТ наблюдалась положительная динамика 7 из 10 основных клинических (боль в суставах, число припухших, число болезненных суставов, индекс припухлости, сила сжатия правой кисти, тяжесть состояния по оценке врача и больного) и 2 лабораторных (серомукоид, С-реактивный белок) показателей активности РА (таблица 3).

Таблица 3.

Динамика клинических и лабораторных показателей активности РА под влиянием терапии МТ

	До лечения	После лечения
Боль, по ВАШ (0-10 см).	6,6±1,2	4,1±2,8**
Утренняя скованность, мин.	115,0±165,2	76,4±118,8
Число припухших суставов	7,3±4,2	2,7±2,8***
Число болезненных суставов	15,1±7,6	6,8±7,2***
Индекс припухлости	8,8±4,2	2,8±0,6***
Сила сжатия правой кисти (кПа)	62,6±41,1	96,7±10,6**
Сила сжатия левой кисти (кПа)	65,3±41,8	89,4±11,3
Утомляемость, по ВАШ (0-10 см).	6,9±1,9	5,3±0,5
Тяжесть состояния (оценка больного), баллы	3,5±0,5	2,4±0,2***
Тяжесть состояния (оценка врача), баллы	3,5±0,6	2,3±0,2**
Фибриноген (ммоль/л)	4,1±1,5	4,0±0,7
Серомукоид (Ед)	0,42±0,1	0,35±0,1*
СОЭ (мм/ч)	33,5±11,7	25,7±14,0
С-реактивный белок (мг%)	1,7±1,6	1,0±1,0*
Ревматоидный фактор (-log титра)	2,1±0,5	1,8±0,9

* $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p < 0,001$.

Улучшение было достигнуто у 9 пациентов (значительное у 8, незначительное у 1). Эффект от лечения отсутствовал у 4 пациентов, ухудшение зафиксировано у 3 человек. Распределение значений Pgr в зависимости от эффекта терапии МТ приведено в таблице 4. Достоверного изменения

Таблица 4.
Динамика уровня экспрессии Pgp в зависимости
от эффекта терапии МТ.

Эффект терапии	Число больных (n)	Уровень экспрессии Pgp (%)	
		до лечения	после лечения
Значительное улучшение	8	16,4±33,2	24,7±34,4
Улучшение	0		
Незначительное улучшение	1	36,8	8,9
Нет эффекта	4	7,0±8,4	15,7±14,9
Ухудшение	3	24,1±14,9	34,6±26,5

уровня Pgp под влиянием терапии МТ не отмечалось.

В ранее проведенных исследованиях [12, 22] также не было выявлено значимой динамики уровня экспрессии Pgp под влиянием МТ.

Можно предположить, что клеточные механизмы формирования устойчивости к МТ более сложны и не ограничиваются участием Pgp. Требуется исследование функции других каналов-транспортёров, участвующих в выбросе чужеродных веществ.

Неожиданные результаты получены при исследовании влияния ПТ ГКС на экспрессию Pgp. ПТ оказала отчетливый лечебный эффект у всех больных. Отмечалась положительная динамика всех клинических, а также 3 из 5 лабораторных показателей активности РА (таблица 5). Эффект от лечения был оценен как значительное улучшение у 4 пациентов, улучшение - у 11. Выявлено значительное снижение уровня экспрессии фактора МЛУ с $57,2 \pm 27,0\%$ до $28,8 \pm 35,2\%$, $r < 0,05$. Можно предположить, что подобное действие обусловлено удалением клоня клеток, экспрессирующих повышенные уровни Pgp посредством апоптоза, так как известно, что ГКС являются индукторами апоптоза активированных Т клеток [13]. Другой возможный механизм изменения фенотипа циркулирующих лимфоцитов вследствие прямого влияния мегадоз ГКС на геном. Однако, необходимо дальнейшее изучение механизмов действия ГКС, чтобы подтвердить или отвергнуть эти предположения.

Переносимость МТ и ПТ была удовлетворительной. В обеих группах больных за время наблюдения не возникло серьезных побочных реакций. В группе пациентов, принимавших МТ, были зафиксированы следующие побочные эффекты: боли в подреберье, тошнота, парестезии, нарушение аппетита, обострение язвенной болезни, легкие инфекции, сыпь, повышение уровня печеночных ферментов, снижение уровня гемоглобина, повышение уровня креатинина. Одна или несколько побочных реакций были отмечены у 15 (75%) пациентов. Из-за значительного повышения уровня трансаминаз препарат был отменен у 2 больных. Побочные эффекты ПТ ГКС были зафиксированы у 6 пациентов (40%). Головная боль, отеки, кратковременное повышение артериального давления, сердцебиение, одышка, обострение язвенной болезни, повышение уровня печеночных ферментов. У 1 пациентки из-за развития отеков и значительного повышения артериального давления после первой инфузии дальнейшее проведение ПТ было прекращено. Не наблюдалось зависимости между числом побочных эффектов и уровнем Pgp.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Барышников А.Ю., Степанова Е.В. Проблемы лекарственной резистентности. Материалы III ежегодной Российской онкологической конференции 29 ноября - 1 декабря 1999 г., С.-Петербург.

Таблица 5.
Динамика клинических и лабораторных показателей
активности РА под влиянием ПТ ГКС.

	До лечения	После лечения
Боль, по ВАШ (0-10 см).	7,3±1,7	4,0±1,6***
Утренняя скованность мин.	237,9±265,8	18,0±35,5***
Число припухших суставов	9,3±4,9	3,0±2,8***
Число болезненных суставов	21,4±6,4	12,7±7,6***
Индекс припухлости	12,1±6,0	3,3±2,9***
Сила сжатия правой кисти (кПа)	61,3±29,2	93,3±45,5*
Сила сжатия левой кисти (кПа)	51,0±28,5	94,7±49,9**
Утомляемость, по ВАШ (0-10 см)	7,1±2,1	5,1±3,1**
Тяжесть состояния (оценка больного), баллы	3,9±0,9	2,2±0,7***
Тяжесть состояния (оценка врача), баллы	3,8±0,9	2,4±0,9***
Фибриноген (ммоль/л)	5,2±0,5	2,3±0,4
Серомукоид (Ед)	0,8±0,2	0,6±0,1***
СОЭ (мм/ч)	52,7±11,8	41,9±13,8**
С- реактивный белок (мг%)	4,5±2,2	1,1±0,9**
Ревматоидный фактор (-log титра)	2,1±0,3	1,9±0,9

* $r < 0,05$, ** $r < 0,01$, *** $r < 0,001$.

Заключение

Механизмы МЛУ могут оказывать заметное влияние на результаты терапии при РА. У больных РА обнаруживаются повышенные уровни экспрессии Р-гликопротеина, что может быть ответной реакцией организма на длительное воздействие лекарственных препаратов. Можно полагать, что иммунокомпетентные клетки, как и клетки паннуса, стремятся выбросить чужеродные вещества, влияющие на их функцию, что клинически выражается в неэффективности терапии.

Важным фактом является значительное уменьшение процента лимфоцитов, экспрессирующих повышенные уровни Pgp, под влиянием мегадоз ГКС. Это позволяет предположить, что неэффективность базисных препаратов у части больных может быть преодолена включением в лечебный комплекс пульс-терапии ГКС.

Дальнейшее изучение механизмов МЛУ при РА является необходимым, так как оно позволит расширить представления о патогенезе заболевания и механизмах действия противоревматических средств.

2. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни, 1997, 257-261.
3. Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. Русс. мед. журнал, 2000, 8-9, 372-376.

4. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Лашина Н.Ю. Лечение ревматоидного артрита: роль глюкокортикоидов. Клин. медицина, 1999, 4, 4-8.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Новые подходы к анализу патогенеза и патогенетической терапии ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2001, 5, 4-11.
6. Ставровская А.А. Клеточные механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Биохимия, 2000, 65, 1, 112-126.
7. Bologna C., Viu P., Picot M., et al. Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: an open, retrospective observational study. Br. J. Rheumatol., 1997, 36, 5, 535-540.
8. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., et al. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 729-735.
9. Hendrich C., Kuipers J., Kolanus W., et al. Activation of CD16+ effector cells by rheumatoid factor complex. Role of natural killer cells in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1991, 34, 4, 423-31.
10. Inazuka M., Tahira T., Horiuchi T., et al. Analysis of p53 tumor suppressor gene on somatic mutation in rheumatoid arthritis synovium. Rheumatol., 2000, 39, 3, 262-266.
11. Isomaki P., Soderstrom K.-O., Punnonen J. et al. Expression of Bcl-2 in rheumatoid arthritis. Br. J. Rheumatol., 1996, 35, 611-619.
12. Jorgensen C., Sun. R., Rossi J. et al. Expression of multidrug resistance gene in human rheumatoid synovium. Rheumatol. Int., 1995, 15, 2, 83-6.
13. Kirsch A.H., Mahmood A.A., Endres J., et al. Apoptosis of human T-cells: induction by glucocorticoids or surface receptor ligation in vitro and in vivo. J.Biol. Regul. Homeost. Agents., 1999, 13, 2, 80-9.
14. Kusaba M., Honda J., Fukuda T., et al. Analysis of type 1 and type 2 T cells in synovial fluid and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1998, 25, 8, 1466-71.
15. Llorente L., Richaud-Patin Y., Diaz-Borjon A., et al. Increased P-glycoprotein activity in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients might influence disease outcome. Joint Bone Spine, 2000, 67, 1, 30-9.
16. Maillefert J., Duchamp O., Solary E., et al. Effect of cyclosporin at various concentrations on dexamethasone intracellular uptake in multidrug resistant cells. Ann. Rheum. Dis., 2000, 59, 146-148.
17. Maillefert J., Maynadie M., Tebib J. et al. Expression of multidrug resistance glycoprotein 170 in the peripheral blood lymphocytes of rheumatoid arthritis patients. The percentage of lymphocytes expressing glycoprotein 170 is increased in patients treated with prednisolone. Br. J. Rheumatol. 1996, 35, 430-435.
18. Rahman P., Hefferton D., Khraishi M., et al. Over expression of P-glycoprotein transporter activity accounts for a subset of methotrexate resistance in RA. Arthr. Rheum., 2000, 43, 9, 158.
19. Rahman P., Hefferton D., Robb D. Increased MDR1 P-glycoprotein expression in methotrexate resistance: comment on the article by Yudoh et al. Arthr. Rheum., 2000, 43, 7, 1661-2.
20. Salmon S., Dalton W. Relevance of multidrug resistance to rheumatoid arthritis: development of a new therapeutic hypothesis. J.Rheumatol., 1996, 44, 97-101.
21. Schirmer M., Vallejo A., Weyand C., et al. Resistance to apoptosis and elevated expression of Bcl-2 in clonally expanded CD4+CD28- T cells from rheumatoid arthritis patients. J.Immunol., 1998, 151, 2, 1018-25.
22. Yudoh K., Matsuno H., Nakazawa F. et al. Increased expression of multidrug resistance of P-glycoprotein on Th1 cells correlates with drug resistance in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1999, 42, 9, 1014-18.

Abstract

Multidrug resistance factor - glycoprotein P in rheumatoid arthritis

I.R. Kolosova

Objective. To assess expression of P-glycoprotein (Pgp) on peripheral blood (PB) lymphocytes and its changes during therapy in pts with rheumatoid arthritis (RA).

Methods. 51 RA pts and 11 healthy donors (control group) were examined. 35 pts were followed up. 20 of them were treated with methotrexate (MT) and 15 with glucocorticosteroid (GCS) pulse therapy (PT). Pgp expression was examined with flow cytometry with monoclonal antibodies (UIC2 PE, Immunotech).

Results. Pgp expression on PB lymphocytes in RA was significantly more prominent (29,3 29,9 %) than in control group (2,5 2,0 %), $P < 0,01$. Pgp expression did not depend on pts age and sex, duration and stage of the disease, presence or absence history of disease modifying drugs therapy. PT with GCS but not MT significantly decreased Pgp expression (from $57,2 \pm 27,0$ % to $28,8 \pm 35,2$ %, $r < 0,05$).

Conclusion. RA patients have increased Pgp expression, which is probably biologically sensible but clinically unfavourable response of immunocompetent cells to durable application of such foreign substances as medications. PT with GCS decrease Pgp expression on lymphocytes while treatment with MT does not change it.

Key words: rheumatoid arthritis, P-glycoprotein, multidrug resistance, methotrexate, pulse therapy GCS.