

Ранний ревматоидный артрит и метотрексат: возможен ли персонифицированный подход с учетом фактора гепатотоксичности

Мартусевич Н. А.¹, Аксенова Е. А.², Гудкевич Е. В.³

*¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной
Академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь;*

*³Учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Целью исследования было изучение клинических и генетических предикторов развития гепатотоксичности метотрексата (МТ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА). Обследованы 232 пациента с ранним РА, которые в качестве первого препарата базисной терапии принимали МТ 15-20 мг/неделю. Исследовались клинические и генетические предикторы его гепатотоксичности. Гепатотоксическая реакция чаще развивалась у лиц мужского пола, при ожирении, жировом гепатозе и у лиц, употребляющих алкоголь в дозе более 2 дринков в неделю. Среди генетических маркеров было отмечено увеличение риска гепатотоксичности для доминантной (2,18 (1,06–4,47), $\chi^2 = 4,38$, $p = 0,03$) и кодоминантной (0,42 (0,19–0,92), $\chi^2 = 5,23$, $p = 0,02$) моделей для 347C > G (rs2372536) полиморфного локуса гена АТ1С.

Ключевые слова: генотипирование, гепатотоксичность, метотрексат, ранний ревматоидный артрит.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) представляет наиболее частое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов. Поражая преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста, имея неуклонно-прогрессирующий характер течения и риск быстрой инвалидизации, РА до настоящего времени сохраняют свою значимость как важная общемедицинская и социальная проблема [1]. В 80 % случаев болезнь начинается в возрасте 35–50 лет, через 10 лет от начала заболевания инвалидность имеют около 40 % заболевших [1; 6]. Продолжительность жизни пациентов с РА за счет развития кардиоваскулярных осложнений, присоединения интеркуррентной инфекции в среднем на 10–15 лет меньше, чем в популяции. У пациентов, страдающих РА, риск развития инфаркта миокарда выше популяционного на 60 %; инфекционных осложнений на 25 % [1]. За последние годы сделаны огромные шаги в понимании механизмов развития РА, определена этапность развития заболевания с выделением доклинической стадии болезни [6]. Среди значимых достижений — формирование концепции «окна возможности», под которым понимают интервал времени, назначение терапии в который является максимально эффективным, а также определение основной концепции лечения — лечение до достижения цели. Не менее значимым направлением в лечении стала разработка новых классов препаратов — генно-инженерных иммунобиологических лекарственных средств и ингибиторов Янус-киназы, применение которых позволило в большем проценте случаев достичь ремиссии; определение места метотрексата (МТ) как основного «якорного препарата» в лечении заболевания [1, 6].

Несмотря на столь значительный прорыв в подходах к диагностике и лечению, достичь стойкую ремиссию у пациентов с РА удастся не всегда. Это стало основанием для внедрения в лечение пациентов с РА персонифицированного подхода.

Термин «персонифицированный» дословно означает индивидуальный, соотносящийся с конкретным человеком, людьми. Персонифицированный подход позволяет достичь наилучшего результата в лечении и профилактике; минимализировать развитие нежелательных реакций, оптимизировать социально-экономические потери. Данный подход в лечении РА предполагает назначение фармакотерапии с учетом пола, возраста, индекса массы тела, вредных привычек, стадии заболевания, системности процесса, наличия коморбидных заболеваний и состояний, комплекса иммуногенетических биомаркеров и показателей.

В контексте персонифицированного подхода важное значение приобретает дифференцированный подход к назначению «золотого стандарта», препарата первой линии — МТ. Несмотря на хороший профиль эффективности и безопасности, в 18–22 % случаев приема МТ развиваются нежелательные реакции, требующие его отмены [1, 2, 6]. Наиболее часто причиной отмены МТ является развитие гепатотоксических реакций с превышением уровня основных ферментов цитолиза в три и более раз, что происходит в 5–15 % случаев [3]. Период восстановления функции печени после развития гепатотоксической реакции занимает в среднем 1–1,5 месяца. На этот период назначение других препаратов базисной терапии не производится в связи с их потенциальной гепатотоксичностью. В свою очередь задержка в назначении базисной терапии на ранней стадии РА может негативно сказываться на прогнозе течения заболевания, исходах, поскольку реальный период времени, укладывающийся в «окно возможностей» составляет до трех месяцев с момента появления первых симптомов артрита. В период «окна возможностей» вероятность развития паннуса минимальна, что позволяет наиболее эффективно взять течение заболевания под контроль.

В настоящее время активно изучаются клинические и генетические маркеры гепатотоксичности. Среди клинико-anamnestических факторов риска развития гепатотоксических реакций отмечают пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, суммарная доза МТ, продолжительность приема МТ, отсутствие приема фолиевой кислоты, злоупотребление алкоголем [1].

Среди генетических маркеров важное значение придается изучению однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих определенные ферменты, участвующие в метаболизме МТ: однонуклеотидные полиморфизмы С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR), которые выделяют как маркеры для определения гепатотоксичности [4, 5]; однонуклеотидный полиморфизм 347С > G АТ1С (rs2372536) в гене, кодирующем 5-аминоимдазол-4-карбоксимидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазу (АТ1С), который связывают с эффективностью и токсичностью МТ [5].

Однако результаты проведенных исследований носят противоречивый характер и требуют проведения дальнейших исследований.

Цель работы — изучение клинических и генетических предикторов гепатотоксичности МТ у пациентов с ранним ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Исследование выполнялось в рамках Государственной программы научных исследований «Медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина» по заданию 1.2.109 «Разработать программу персонализированной терапии ревматоидного артрита у лиц с отягощенным по заболеванию наследственным анамнезом» Исследование носило ретроспективный когортный характер. Объект исследования был представлен когортой пациентов с ранним РА ($n = 417$), проходивших лечение или направленных на консультацию в УЗ «6-я городская клиническая больница» (по представлению главных областных ревматологов) в период с 2014 по 2017 г. Из когорты пациентов с достоверным по критериям ACR/EULAR 2010 года диагнозом РА, не получавших до включения в исследование препаратов базисной терапии, были отобраны 232 пациента, которым в качестве первого препарата базисной терапии был назначен МТ внутрь в дозе 15–20 мг/неделю. В исследование не вошли пациенты с тяжелой коморбидной патологией: инфарктом миокарда, инсультом; тяжелым сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями (в течение 5 лет до включения в исследование), туберкулезом. Средний возраст пациентов на момент начала наблюдения составил $48,6 \pm 21,7$ лет; удельный вес лиц женского пола — 87,1 % ($n = 202$), мужского пола — 22,9 % ($n = 30$). Средняя продолжительность заболевания составляла $5,3 \pm 2,2$ месяца. МТ был назначен в дозе 15–20 мг/неделю внутрь в сочетании с фолиевой кислотой — 3–5 мг/сут вне дней приема МТ. В качестве «бриджинг-терапии» пациенты принимали препараты глюкокортикоидных гормонов — метилпреднизолон 4–8 мг/сут ($n = 1255$), пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 125–250 мг метилпреднизолона внутривенно капельно в течение трех дней с последующим переходом на метилпреднизолон внутрь 4–8 мг/сут ($n = 67$); остальные пациенты ($n = 10$) получали 1–2 внутрисуставные и/или внутримышечные инъекции бетаметазона. Период наблюдения с момента включения в исследование составил 2 года. Из группы пациентов, принимающих МТ, были отобраны пациенты, вошедшие в группу исследования ($n = 17$), развившие гепатотоксическую реакцию в ответ на прием МТ, которая трактовалась как повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в три и более раз и потребовала отмены МТ. В группу сравнения вошли пациенты с отсутствием каких-либо побочных эффектов на прием МТ ($n = 124$).

У пациентов, развивших гепатотоксическую реакцию, оценивались сроки развития гепатотоксической реакции, факт регулярного приема алкоголя (2 и более напитков в неделю), наличие ожирения, жирового гепатоза, прием других лекарственных препаратов.

У всех пациентов группы исследования ($n = 17$) и частично ($n = 27$) группы сравнения был проведен анализ генотипов, отличающихся по степени отзывчивости (чувствительности), а также токсической реакции на препарат первой линии патогенетической терапии МТ по полиморфным аллелям: C677T (rs1801133), A1298C (rs1801131) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), 347C>G (rs2372536) однонуклеотидного полиморфизма гена 5-аминоимидазол-4-карбоксимидорибозид-рибонуклеотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы (ATIC), c.80G>A (rs1051266) локусу гена SLC19A1, кодирующего мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов.

Для генотипирования был применен метод аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью линейных разрушаемых проб (TaqMan) в режиме реального времени на амплификаторе C1000 Touchthermalcycler с насадкой CFX96 (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного пакета Statistica 10.0 с использованием методов описательной и непараметрической статистики. Нормальность распределения оценивалась с помощью критериев Лилефорса и Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены как медиана (интерквартильный размах), категориальные — в виде относительных и абсолютных величин. Относительный риск (ОР (95 % ДИ) развития гепатотоксичности был оценен при помощи анализа четырехпольных таблиц с использованием критериев хи-квадрат, двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение. Нами была проанализирована частота развития нежелательных реакций при приеме МТ в группе пациентов с ранним РА ($n = 232$), которым в качестве первого базисного препарата был назначен МТ (таблица 1). Общее число нежелательных реакций в исследуемой когорте составило 18,9 % ($n = 44$). Необходимость в полной отмене МТ потребовалась в 8,6 % случаев ($n = 20$) по причине высокого уровня ферментемии — повышения уровней АЛТ и АСТ более, чем в три раза и развития/прогрессирования фиброзного процесса в легких к концу второго года наблюдения.

Таблица 1 — Характер и частота развития нежелательных реакций у пациентов с ранним ревматоидным артритом при применении метотрексата 15–20 мг /неделю, $n = 232$

Характер нежелательной реакции, $n = 232$	Абсолютное число случаев (n)	Удельный вес (%)
Гепатотоксичность, потребовавшая отмены МТ	17	7,3
Транзиторное повышение уровней АЛТ, АСТ <3 раз	10	4,3
Цитопении	4	1,7
Фиброзные изменения в легких	3	1,3
Стоматит	5	2,2
Тошнота	5	2,2
Общее число нежелательных реакций	44	18,9

Примечание. МТ — метотрексат; АЛТ — аланиаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Анализ сроков развития гепатотоксических реакций при приеме МТ в дозе 15–20 мг/неделю внутрь, выявил их наибольший удельный вес в первые три месяца от момента начала лечения: 70,6 % ($n = 12$). В интервале времени от трех месяцев до года гепатотоксичность, потребовавшая отмены МТ, была отмечена в 17,6 % случаев ($n = 3$), и в период с года до двух в 11,8 % случаев ($n = 2$). Нами также были проанализированы сроки восстановления функции печени после гепатотоксической реакции. Они составили $5,9 \pm 1,2$ недели, что является важным прогностическим моментом дальнейшего течения РА, учитывая тот факт, что в этот период времени пациент не получает базисную терапию.

В группе исследования с развитием гепатотоксических реакций, потребовавших отмены МТ при сравнении с группой пациентов без таковых, отмечен более высокий удельный вес пациентов мужского пола, лиц с наличием ожирения, жирового гепатоза и употреблением алкоголя в дозе более 2 дринок в неделю (таблица 2), что согласуется с литературными данными о клинических факторах риска гепатотоксичности [1].

Таблица 2 — Частота встречаемости факторов риска гепатотоксичности у пациентов групп исследования и сравнения

Параметр	Группа исследования, $n = 17$	Группа сравнения $n = 124$	p
Жировой гепатоз, % (абс.)	94,1 (16)	39,5(49)	$p < 0,05$
Ожирение, % (абс.)	88,2 (15)	25,8 (32)	$p < 0,05$
Употребление алкоголя, % (абс.)	94,1 (16)	52,4 (65)	$p < 0,05$
Сочетанный прием с НПВС, % (абс.)	11,7(2)	6,5(8)	$p > 0,05$
Прием МТ производства РБ	11,7(2)	12,1(15)	$p > 0,05$
Мужской пол	47,5(8)	12,9(16)	$p < 0,05$

При исследовании генетических маркеров гепатотоксичности анализировались генотипы пациентов по полиморфным аллелям С677Т (rs1801133), А1298С (rs1801131) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), 347С>G (rs2372536) однонуклеотидного полиморфизма гена 5-аминоимдазол-4-карбоксимидорибозид-рибонуклеотидтрансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы (ATIC) и с.80G>A (rs1051266) полиморфным аллелям гена, кодирующий мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов (SLC19A1) (таблица 3).

Таблица 3 — Частота встречаемости различных генотипов по генам, влияющим на метаболизм метотрексата среди пациентов групп исследования и сравнения

Генетический вариант	Гепатотоксичность, $n = 17$	Отсутствие гепатотоксичности, $n = 27$
MTHFR-A1298C		
CC	5	6
CA	2	8
AA	10	13

Окончание табл. 3

Генетический вариант	Гепатотоксичность, $n = 17$	Отсутствие гепатотоксичности, $n = 27$
MTHFR -C677T		
CC	7	9
CT	8	17
TT	2	1
ATIC 347C>G		
CC	9	6
CG	6	19
GG	2	2
SLC19A1c.80A>G		
AA	11	22
AG	6	4
GG	0	0

Примечание. MTHFR — ген метилентетрагидрофолатредуктазы; ATIC — ген 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы; SLC19A1 — ген, кодирующий мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов.

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) кодирует фермент, который катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтертрагидрофолат и влияет, таким образом, на содержание гомоцистеина и метионина в плазме крови и фолатный баланс в целом. Замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции 677 приводит к замене валина (Val) на аланин (Ala) в белковом кодоне 222, и фермент становится менее активным из-за своей термолабильности. У гомозигот 677TT уровень гомоцистеина в плазме крови повышен. Замена аденозина (A) на цитоин (C) в позиции 1298 в 7 экзоне гена MTHFR приводит к замене глутаминовой кислоты на аланин в белковом кодоне 429 С-концевого регуляторного домена и тоже связана со снижением активности фермента и уровнем гомоцистеина в плазме крови [2]

Однонуклеотидная замена цитозина (C) на гуанин (G) в локусе 347C>G (rs 2372536) гена ATIC приводит к замене аминокислоты треонина на серин в белке, что снижает активность фермента и влияет на синтез аденозина [4]. В ряде исследований была показана связь 347Галлеля с токсичностью метотрексата [3, 7]. Однако в исследованиях детей с ювенильным идиопатическим артритом для обладателей 347GG генотипа показано улучшение показателей клинической ремиссии [5].

Среди пациентов с токсической реакцией на прием МТ преобладали гомозиготные генотипы –1298AA (у 51,8 % пациентов); –677CC и –677CT (по 46,4 % пациентов) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR); гетерозиготный генотип 347CG (у 53,6 % пациентов) гена 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы (ATIC) и гомозиготный генотип с.80AA (у 67,9 % пациентов) гена SLC19A1, кодирующего мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов. Не выявлено ни одного обладателя неблагоприятного с точки зрения эффективности лечения МТХ-генотипа с.80GG гена SLC19A1.

Для анализа взаимосвязи между генотипом и гепатотоксичностью с помощью относительного риска группа исследования и сравнения сравнивались по возможным моделям наследования. Каждая из этих моделей представляет различные варианты сравнения генотипов. Доминантная модель предполагает объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным доминантным вариантом, рецессивная — гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным рецессивным, кодоминантная — сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным рецессивным, гомозиготная — сравнение двух гомозиготных вариантов. Биологический смысл каждой из этих моделей наследования заключается в том, что при доминантной модели предполагается, что для изменения риска достаточно хотя бы одного вариантного аллеля, при рецессивной для этого требуются оба вариантных аллеля, при кодоминантной — каждый генотип может изменять риск независимо от остальных (неаддитивно) (таблица 4).

При анализе моделей наследования было выявлено, что различия в гепатотоксичности для сравнения генотипов (MTHFR-A1298C, MTHFR-C677T, SLC19A1 c80A>G) не были статистически значимыми. Статистически значимое увеличение риска гепатотоксичности было обнаружено для доминантной (2,18 (1,06–4,47), $\chi^2 = 4,38$, $p = 0,03$) и кодоминантной (0,42 (0,19–0,92), $\chi^2 = 5,23$, $p = 0,02$) моделей для однонуклеотидного полиморфного локуса 347C>G (rs2372536) гена ATIC.

Таблица 4 — Анализ взаимосвязи между генотипом и гепатотоксичностью с помощью относительно-го риска

Генетический вариант	Модель	RR (95 % CI), критерий, p
MTHFR-A1298C	C vs. A (pre-allele model)	0,96 (0,55–1,66), $\chi^2 = 0,03$, $p = 0,87$
	CC vs. CA + AA (dominant model)	1,25 (0,57–2,75), $\chi^2 = 0,29$, $p = 0,59$
	AA vs. CC + CA (recessive model)	1,30 (0,61–2,80), $\chi^2 = 0,48$, $p = 0,49$
	CA vs. CC + AA (codominant model)	0,45 (0,12–1,66), $F = 0,27$, $p > 0,05$
	CC vs. AA (homozygotic model)	1,05 (0,47–2,32), $\chi^2 = 0,01$, $p = 0,91$
MTHFR -C677T	C vs. T (pre-allele model)	1,00 (0,56–1,73), $\chi^2 = 0,00$, $p = 0,99$
	CC vs. CT + TT (dominant model)	1,25 (0,58–2,58), $\chi^2 = 0,28$, $p = 0,60$
	TT vs. CC + CT (recessive model)	1,82 (0,74–4,46), $F = 0,55$, $p > 0,05$
	CT vs. CC + TT (codominant model)	0,68 (0,32–1,42), $\chi^2 = 1,08$, $p = 0,30$
	CC vs. TT (homozygotic model)	0,66 (0,25–1,74), $F = 0,58$, $p > 0,05$
347C>G AT1C	C vs. G (pre-allele model)	1,44 (0,79–2,62), $\chi^2 = 1,55$, $p = 0,60$
	CC vs. CG + GG (dominant model)	2,18 (1,06–4,47) , $\chi^2 = 4,38$, $p = 0,03$
	GG vs. CC + CG (recessive model)	1,33 (0,46–3,84), $F = 0,63$, $p > 0,05$
	CG vs. CC + GG (codominant model)	0,42 (0,19–0,92) , $\chi^2 = 5,23$, $p = 0,02$
	CC vs. GG (homozygotic model)	1,2 (0,41–3,48), $F = 0,19$, $p > 0,05$
SLC19A1c80A>G	A vs. G (pre-allele model)	0,61 (0,34–1,10), $F = 0,18$, $p > 0,05$
	AA vs. AG + GG (dominant model)	0,56 (0,28–1,12), $F = 0,16$, $p > 0,05$
	GG vs. AA + AG (recessive model)	NA
	AG vs. AA + GG (codominant model)	1,80 (0,90–3,62), $F = 0,16$, $p > 0,05$
	AA vs. GG (homozygotic model)	NA

Примечание. Dominant model — доминантная модель; recessive model — рецессивная модель; codominant model — кодоминантная модель; homozygotic model — гомозиготная модель; pre-allele model — пре-аллельная модель; MTHFR — ген метилентетрагидрофолатредуктазы; AT1C — ген 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы; SLC19A1 — ген, кодирующий мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов.

Закключение. Таким образом, назначение препарата базисной терапии МТ у пациентов с ранним РА может сопровождаться развитием нежелательных реакций и сопровождаться необходимостью отмены базисной терапии. Период времени, требующийся для ликвидации их последствий может составлять от нескольких недель до полутора-двух месяцев, что неблагоприятно сказывается на прогнозе и дальнейшем течении РА. Поиск путей прогнозирования нежелательных реакций при назначении базисной терапии является важной составляющей персонализированного подхода к лечению РА.

Побочные эффекты при применении МТ в дозе 15–20 мг/неделю по результатам нашего исследования были отмечены в 18,9 % случаев; полная отмена МТ потребовалась у 8,6 % пациентов. Гепатотоксическая реакция отмечалась у 7,3 % пациентов и была самой частой причиной, повлекшей за собой отмену МТ. Средние сроки восстановления функции печени после развившейся нежелательной реакции составили $5,9 \pm 1,2$ недели, что является существенным с позиции возможной оценки дальнейшего прогноза РА.

Гепатотоксическая реакция чаще развивалась у лиц мужского пола, ожирении, жировом гепатозе и у лиц, употребляющих алкоголь в дозе более 2 дринков в неделю.

Среди генетических маркеров было отмечено увеличение риска гепатотоксичности для доминантной (2,18 (1,06–4,47), $\chi^2 = 4,38$, $p = 0,03$) и кодоминантной (0,42 (0,19–0,92), $\chi^2 = 5,23$, $p = 0,02$) моделей для 347C>G (rs2372536) полиморфного локуса гена AT1C.

Для снижения риска развития нежелательных реакций при выборе терапии первой линии у пациентов с ранним РА необходимо до назначения МТ провести оценку наличия/отсутствия клинических и генетических факторов риска гепатотоксичности: мужского пола, ожирения, жирового гепатоза, употребления более двух дринков алкоголя в неделю; наличия 347G аллеля в локусе 347C>G(rs2372536) гена 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы (AT1C).

Литература

1. Насонов, Е. Л. Лечение ревматоидного артрита: место метотрексата / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 51(приложение). — С. 1–24.
2. The effect of 677C->T and 1298A->C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects / A. Chango [et al.] // The British journal of nutrition. — 2000. — Vol. 83, № 6. — P. 593–596.
3. Dervieux, T. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis / T. Dervieux, N. Greenstein, J. Kremer // Arthritis Rheum. — 2006. — Vol. 54, № 10. — P. 3095–3103.
4. Malik, F. Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis: a status report / F. Malik, P. Ranganathan // Pharmacogenomics. — 2013. — Vol. 14, № 3. — P. 305–314.
5. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide-transformylase and inosine-triphosphate-pyrophosphatase genes variants predict remission rate during methotrexate therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis / S. Pastore [et al.] // Rheumatol Int. — 2015. — Vol. 35, № 4. — P. 619–627.
6. EULAR recommendations of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs / J. S. Smolen [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2010. — № 69(6). — P. 964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
7. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / J. A. Wessels [et al.] // Arthritis Rheum. — 2006. — Vol. 54, № 9. — P. 2830–2839.

Early rheumatoid arthritis and metotrexate: is a personalized approach taking into account the hepatotoxic factor possible

Martusevich N. A.¹, Aksyonova E. A.², Gudkevich E. V.³

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State Educational Institution «The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;

*³Health Care Institution «6th City clinical hospital»,
Minsk, Republic of Belarus*

The aim of the study was to study clinical and genetic predictors of methotrexate (MT) hepatotoxicity in patients with early rheumatoid arthritis (RA). We examined 232 patients with early RA, who took MT 15–20 mg / week as the first basic therapy drug. Clinical and genetic predictors of its hepatotoxicity were studied. The hepatotoxic reaction more often developed in males, with obesity, fatty hepatitis and in people who drink alcohol in a dose of more than 2 drinks per week. Among the genetic markers, an increase in the risk of hepatotoxicity was noted for the dominant (2,18 (1,06–4,47), $\chi^2 = 4,38$, $p = 0,03$) and codominant (0,42 (0,19–0,92), $\chi^2 = 5,23$, $p = 0,02$) models for 347C>G (rs2372536) polymorphic locus of the ATIC gene.

Keywords: genotyping, hepatotoxicity, methotrexate, early rheumatoid arthritis.

Поступила 13.11.2020