

На правах рукописи

ХОДУС Елена Андреевна

**ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ
ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

14.01.22 – Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Челябинск – 2019

Работа выполнена на кафедре Терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

- Научный руководитель:** **Девальд Инесса Валерьевна,**
кандидат медицинских наук.
- Научный консультант:** **Бурмистрова Александра Леонидовна,**
доктор медицинских наук, профессор.
- Официальные оппоненты:** **Абдулганиева Диана Ильдаровна,**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Бабаева Аида Руфатовна,**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 21 февраля 2020 г. на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А).

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34А) и на сайте www.rheumatolog.su.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Ревматоидный артрит (РА) – «иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим поражением суставов и внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета» (Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, №3. С. 277-294).

По данным ВОЗ распространенность РА в мировой популяции составляет около 1% (Chronic diseases and health promotion. Chronic rheumatic conditions [Electronic resource] Mode of access: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>). В Российской Федерации эти цифры достигают 0,61-1% от общей численности населения (Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. [и др.] Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48, №1. С. 50-60). Помимо широкой распространенности велика и социальная значимость заболевания, т.к. основной контингент, подверженный РА, представлен преимущественно трудоспособными лицами, для которых, по мере прогрессирования заболевания, характерно развитие ограничения трудоспособности, выполнения домашних обязанностей, а в тяжелых случаях – невозможность самообслуживания и инвалидизация (Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2014. Т.52, №3. С. 331-335; Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Сатыбалдыев А.М. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее. Современная ревматология. 2014. Т.8, №1. С. 84-86).

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении иммунопатологии РА, и существование большого числа разнообразных методов лечения, эффективная патогенетическая терапия этого заболевания до сих пор остается фундаментальной проблемой клинической ревматологии. Существенный прогресс в терапии РА достигнут с внедрением в терапевтическую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Однако, широкое применение ГИБП лимитировано риском развития серьезных инфекционных осложнений, в том числе туберкулеза, ввиду их выраженного иммуносупрессивного действия, а также высокой стоимостью курсового лечения (Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2010. Т.4, №1. С. 46-58; Лучихина Е.Л. Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2014. Т.8, №2. С. 66-70). Согласно последним рекомендациям EULAR препаратом «первой линии» базисной противовоспалительной терапии РА признан антагонист фолиевой кислоты – метотрексат

(MT), как эффективный и экономически выгодный компонент стратегии «лечения до достижения цели» (Treat to target), направленной на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания с целью предупреждения его прогрессирования (Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J. [et al.] EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76, №6. P. 960-977).

К сожалению, терапия MT тоже не лишена недостатков, так как у 30-40% больных регистрируется либо первичная неэффективность проводимого лечения, либо различные нежелательные реакции в виде диспепсических расстройств, диареи, нарушения функции печени, угнетения кроветворения и др., обусловленных антифолатными свойствами препарата (Halilova K.I., Brown E.E., Morgan S.L. [et al.] Markers of treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Int. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 2012 (2012). P.1155-1162). Наиболее частым побочным эффектом терапии MT является токсический гепатит (К 71), развивающийся у 10-43% больных РА и сопровождающийся повышением уровня трансаминаз (Albrecht K., Muller-Ladner U. [et al.] Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010. Vol. 28, №5 (Suppl.61). P. 95-101).

На сегодняшний день общепризнано, что различия в эффективности и переносимости лекарственной терапии являются отражением межиндивидуального генетического разнообразия (Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В. [и др.] Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra medica.* 2011. Т.64, №1. С. 4-9). С точки зрения исследователей, генетическая природа межиндивидуальной вариабельности терапевтического ответа на MT опосредована рядом аллельных полиморфизмов генов фолатного цикла, регулирующих механизм цитостатического действия препарата (Rangannathan P., McLeod H. Methotrexate pharmacogenetics. The first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54, №5. P. 1366-1377; Owen S.A., Hider S.L., Martin P. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J.* 2013. Vol. 13, №3. P. 227-234; Davis L.A., Polk B., Mann A. [et al.] Folic acid pathway single nucleotide polymorphisms associated with methotrexate significant adverse events in United States veterans with rheumatoid arthritis. 2014. *Clin. Exp. Rheumatol.* Vol. 32, №3. P. 324-332; Hashiguchi M., Tsuru T., Miyawaki K. [et al.] Preliminary study for predicting better methotrexate efficacy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J. Pharm. Health Care Sci.* 2016. Vol. 2, №13. P. 2-7).

Таким образом, определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – single nucleotide polymorphism) генов фолатного цикла имеет цель индикации предикторов эффективности MT с потенциальной возможностью ранней стратификации риска терапевтической резистентности и MT-индуцированных осложнений для персонализированного подхода к лечению РА.

Цель исследования: выделить среди аллелей и генотипов генов фолатного цикла предикторы терапевтической эффективности и резистентности к метотрексату и метотрексат-индуцированной гепатотоксичности при ревматоидном артрите.

Задачи исследования:

1. Сформировать группы больных ревматоидным артритом с различной терапевтической эффективностью метотрексата и метотрексат-индуцированными нежелательными реакциями.
2. Оценить частоту гепатотоксичности в группах больных ревматоидным артритом с разной терапевтической эффективностью метотрексата.
3. Изучить особенности распределения аллелей и генотипов генов фолатного цикла RFC-1, GGH, MDR1, MTHFR, TS, а также гаплотипов генов MTHFR и TS среди больных ревматоидным артритом в зависимости от эффективности терапии метотрексатом.
4. Оценить взаимосвязь генотипических комбинаций полиморфных вариантов генов RFC-1 и MDR1 с терапевтической эффективностью метотрексата у больных ревматоидным артритом.
5. Провести сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов генов RFC-1, GGH, MDR1, MTHFR, TS у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием метотрексат-индуцированной гепатотоксичности.

Методология и методы исследования

В исследование было включено 85 больных РА, находившихся на лечении в дневном стационаре ревматологического профиля МБУЗ ОТКЗ Городской клинической больницы №1 г. Челябинска в 2013-2015 гг. Все исследования проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и нормативных документов «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом №226 от 19.06.2003 года Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Настоящая работа выполнена в два этапа. На первом этапе, соответствующем дизайну проспективного когортного исследования, проведена оценка эффективности и нежелательных реакций МТ у больных РА в ходе шестимесячной терапии.

Второй этап исследования соответствовал дизайну «случай-контроль» и включал в себя оценку особенностей распределения аллелей и генотипов генов фолатного цикла RFC-1, GGH, MDR1, MTHFR, TS у больных РА с разным терапевтическим ответом на МТ.

В работе применялись клинические, гематологические, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Степень достоверности и личное участие автора

Степень достоверности проведенного исследования подтверждается тем, что результаты получены на сертифицированном оборудовании. Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica v. 10., Arlequin v. 3.1.

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Цели, задачи, положения, выносимые на защиту, а также выводы сформулированы автором совместно с научными руководителями – канд. мед. наук Девальд И.В. и д-ром мед. наук, проф. Бурмистровой А.Л. Соискателем выполнены научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных научной литературы, сконструирован протокол исследования, проведено в полном объеме клиническое обследование больных с подготовкой материала для молекулярно-генетического типирования, статистическая обработка полученных данных, написаны и оформлены публикации по выполненной работе и рукопись диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных ревматоидным артритом существует межиндивидуальная вариабельность терапевтического ответа на метотрексат.
2. Частота гепатотоксичности преобладает у больных ревматоидным артритом, резистентных к терапии метотрексатом.
3. У больных ревматоидным артритом генотипы GGH -401TT и TS 6bp ins/ins ассоциированы с терапевтической резистентностью к метотрексату, а аллель TS 6bp del; генотипы TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins – с эффективностью лечения.
4. У больных ревматоидным артритом эффективность терапии метотрексатом зависит от генотипических комбинаций полиморфных вариантов генов RFC-1 и MDR1.
5. У больных ревматоидным артритом с отсутствием метотрексат-индуцированной гепатотоксичности преобладает частота встречаемости генотипов MTHFR 1298AC и TS 6bp del/ins.

Научная новизна

Впервые дана одномоментная характеристика распределения частот аллелей и генотипов генов фолатного цикла RFC-1 80G>A, GGH -401C>T, MDR1 C3435T, MTHFR C677T и A1298C, TS (TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins) у больных РА.

Впервые показано наличие межиндивидуальных различий в частотах встречаемости аллелей и генотипов генов RFC-1 80G>A, GGH -401C>T, MDR1 C3435T, MTHFR C677T и A1298C, TS (TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins) у больных РА с разной терапевтической эффективностью MT и определены предикторы эффективности и резистентности к лечению.

Впервые установлена взаимосвязь различий терапевтической эффективности МТ с генотипическими комбинациями полиморфных вариантов генов RFC-1 и MDR1 у больных РА.

Впервые идентифицированы генетические маркеры низкого риска МТ-индуцированной гепатотоксичности у больных РА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования расширяют современные представления о влиянии генетических факторов на эффективность и нежелательные реакции лекарственной терапии и демонстрируют, что предварительное молекулярно-генетическое типирование больных РА с определением однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла является важным компонентом прогнозирования терапевтического ответа на МТ и может использоваться в клинической практике врача-ревматолога для персонализированного подхода к лечению РА.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры Терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России» и используются в курсе лекций и практических занятий по ревматологии. Результаты диссертационного исследования также внедрены в практическую деятельность клинического отделения ООО «СОНАР» и используются для персонализированного подхода к назначению базисного лечения метотрексатом у больных ревматоидным артритом.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 работ общим объемом 1,08 печатных листа, в том числе 5 работ (4 статьи и 1 тезисы) в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации и 1 работа в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus).

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на II Всероссийской школе-конференции молодых учёных «Современные проблемы микробиологии, иммунологии и биотехнологии» в рамках Пермского научного форума (Пермь, 2015 г.), XIV Конференции иммунологов Урала с международным участием (Челябинск, 2017 г.). Первичная экспертиза диссертации проведена на совместном заседании Проблемной комиссии №6, кафедры Терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России и кафедры Микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «ЧелГУ» 30 мая 2019 года, протокол №16.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 96 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием собственных исследований, заключения, выводов, приложения и списка литературы, включающего 146 источников, в том числе 28 отечественных и 118 иностранных. Работа иллюстрирована 4 рисунками и 18 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Исследование, одобренное локальным этическим комитетом МБУЗ ОТКЗ Городской клинической больницы №1 (протокол №2 от 07.05.2013) проводилось в 2013-2015 гг. В исследование было включено 85 больных РА, находившихся на лечении в дневном стационаре ревматологического профиля МБУЗ ОТКЗ Городской клинической больницы №1 г. Челябинска. Добровольное участие всех больных в исследовании подтверждалось их письменным согласием. Отбор больных для исследования осуществлялся в соответствии с клиническими критериями включения и исключения.

Критерии включения:

1. достоверный диагноз РА, установленный в соответствии с классификационными диагностическими критериями ACR/EULAR 2010 (Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. [et al.] 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62, №9. P. 2569-2581);
2. информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. указание в анамнезе на проведенную ранее терапию МТ, другими базисными противовоспалительными препаратами или ГИБП;
2. наличие фоновой патологии печени (за исключением первичного стеатогепатоза);
3. наличие онкологических, гематологических и аутоиммунных заболеваний;
4. употребление алкоголя в дозе более 40 грамм чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 грамм чистого этанола в сутки для женщин.

Набор больных проводился вне зависимости от пола и возраста пациентов, рентгенологической стадии РА и активности болезни по индексу DAS28.

Комплексное обследование больных включало методы лабораторного (клинического, биохимического и иммунологического) и инструментального исследований на основании приказа Минздрава России от 24.12.2012 № 1470н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ревматоидном артрите"

Основная клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика больных РА, включенных в исследование

Общее кол-во больных РА (n=85)		
из них:	женщины	67 (78,8%)
	мужчины	18 (21,2%)
Средний возраст, лет		54,6±11,3
Средний возраст начала заб-я, лет		49,8±13,2
Рентгенологическая стадия	0	15 (17,6%)
	I	10 (11,8%)
	II	41 (48,2%)
	III	9 (10,6%)
	IV	10 (11,8%)
Ревматоидный фактор	обнаружен	72 (84,7%)
	не обнаружен	13 (15,3%)
Антитела к ЦЦП	обнаружены	66 (77,6%)
	не обнаружены	9 (10,6%)
	не определялись	10 (11,8%)
Активность болезни по индексу DAS28	низкая (DAS28≤3,2)	17 (20%)
	умеренная (3,2<DAS28≤5,1)	29 (34,1%)
	высокая (DAS28>5,1)	39 (45,9%)
Системные проявления	ревматоидные узелки	1 (1,2%)
	синдром Шегрена	3 (3,5%)
Стеатоз печени		7 (8,2%)

После постановки диагноза РА всем больным в качестве базисного противовоспалительного препарата «первой линии» был назначен МТ в дозе от 10 до 17,5 мг/нед с последующей оценкой терапевтической эффективности и нежелательных реакций.

В начале исследования, с учетом медленного развития терапевтического эффекта МТ, для снижения активности болезни – 36 (42,3%) из 85 больных РА получали преднизолон per os в дозе от 5 до 15 мг/сут в качестве «bridge» – терапии, остальные 49 (57,7%) больных получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и внутрисуставное введение глюкокортикоидов, что не влияло на отбор в исследование.

Молекулярно-биологические методы исследования

Генетическое типирование больных РА проводилось на базе отдела молекулярно-биологической диагностики ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови» канд. биол. наук, доцентом кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «ЧелГУ» Хромовой Е.Б.

1) Определение полиморфных вариантов генов RFC-1, GGH, MDR1, TS проводилось с помощью ПДРФ-анализа (PCR-RFLP) по методикам Kumagai et al.; Dervieux et al.; Pawlik et al. (Kumagai K., Hiyama K., Oyama T. [et al.] Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. Int. J. Mol. Med. 2003. Vol. 11, №5. P. 593-600; Dervieux T., Kremer J., Lein D.O. [et al.] Contribution of common polymorphisms in

reduced folate carrier and gamma-glutamylhydrolase to methotrexate polyglutamate levels in patients with rheumatoid arthritis. Pharmacogenetics. 2004. Vol. 14, №11. P. 733-739; Pawlik A., Wrzesniewska J., Fiedorowicz-Fabrycy I. [et al.] The MDR1 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeut. 2004. Vol. 42, №9. P. 496-503).

2) Выделение ДНК осуществлялось с помощью комплекта реагентов «Protrans DNA Box 500» (Германия).

3) Амплификация полиморфизмов проводилась с аллель-специфическими праймерами (Синтол).

4) Рестрикция проводилась с использованием специфических рестриктаз производства "СибЭнзим" (Россия).

5) Продукт, полученный в ходе амплификации, определяли методом горизонтального электрофореза в окрашенном бромистым этидием агарозном геле. Электрофорез проводили при напряжении 200-250 V. Оценка результатов проводилась на трансиллюминаторе в проходящем ультрафиолетовом свете с длиной волны 254 нм.

6) Изучаемые полиморфизмы и основные реагенты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика исследуемых полиморфизмов

Ген	MDR 1	RFC1	GGH	TSER	TS 6bp
Полиморфизм	C3435T	G80A	C401T	2R/3R	6bp del/ins
rs	rs1045642	rs1051266	rs3758149	rs45445694	rs34489327
Рестриктаза	Kzo 91	AspLE	Bsc 4	-	-
t° инкубации	37 °С, 2ч	37°С, 2ч	55°С, 2ч	-	-
Детекция	3% агарозный гель Т-197 п.н. С-158 п.н.	3% агарозный гель А-162 п.н. G-125 п.н.	3% агарозный гель Т-195 п.н. С-125 п.н.	3%- агарозный гель 2R-210 п.н. 3R-238 п.н.	2,5% агарозный гель del ins

7) Определение полиморфизмов MTHFR A1298C (rs1801131) и C677T (rs1801133) проводилось набором «Синтол» на приборе «АНК-32»

Статистический анализ данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета прикладных компьютерных программ Statistica 10.0 для Windows и программы MsExcel пакета MsOffice. Для определения частот двухлокусных гаплотипов использовали компьютерную программу «Arlequin», версия 3.1. Оценку различий в частотах распределения изучаемых признаков проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона, критерия

χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и точного двустороннего критерия Фишера для четырехпольных таблиц. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми при $p > 0,10$; для промежуточных значений p ($0,05 < p \leq 0,10$) обсуждали тенденцию к различиям. Статистическую оценку силы ассоциации между изучаемыми признаками проводили по показателю отношения шансов (OR – odds ratio) с расчетом 95%-го доверительного интервала (95% Confidence Interval – 95% CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка терапевтической эффективности и нежелательных реакций МТ у больных РА

На первом этапе нашего исследования мы провели оценку терапевтической эффективности и побочных эффектов МТ у больных РА.

Учитывая, что МТ относится к группе медленнодействующих противовоспалительных препаратов, то оценку его эффективности проводили через 6 месяцев непрерывного лечения по динамике индекса DAS28, на основании чего выделили группы больных с разной клинической результативностью терапии и обозначили их как «ответчики» и «неответчики», результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Активность РА по индексу DAS28 через 6 месяцев терапии МТ

Активность болезни по индексу DAS 28	Больные РА (n=85)			
	«ответчики» (n=61) 71,8%*		«неответчики» (n=24) 28,2%*	
	п	%	п	%
DAS 28 > 5,1 (высокая)	–	–	8	33,3
DAS 28 > 3,2 ≤ 5,1 (умеренная)	8	13,1	14	58,4
DAS 28 ≤ 3,2 (низкая)	12	19,7	2	8,3
DAS 28 < 2,6 (ремиссия)	41	67,2	–	–
Примечание - *% рассчитывали от общего числа больных				

Оценка эффективности терапии МТ показала, что через 6 месяцев лечения ответ на терапию зарегистрирован у 71,8% (61) больных РА, среди которых у 67,2% (41) индекс DAS28 составил менее 2,6, что соответствовало ремиссии заболевания (по критериям EULAR). У 13,1% (8) и 19,7% (12) больных зарегистрирована умеренная и низкая активность болезни соответственно. Отсутствие ответа на терапию МТ зафиксировано у 28,2% (24) больных РА, среди которых у 33,3% (8) больных значения индекса DAS28 были более 5,1, что отражало сохраняющуюся высокую клинико-лабораторную активность болезни. У 58,4% (14) больных значения DAS28 соответствовали умеренной активности, а низкая активность РА отмечалась всего у 8,3% (2) больных. Ниже представленный рисунок

1 наглядно отражает уровень активности РА по индексу DAS28 в группах больных с разной терапевтической эффективностью МТ.

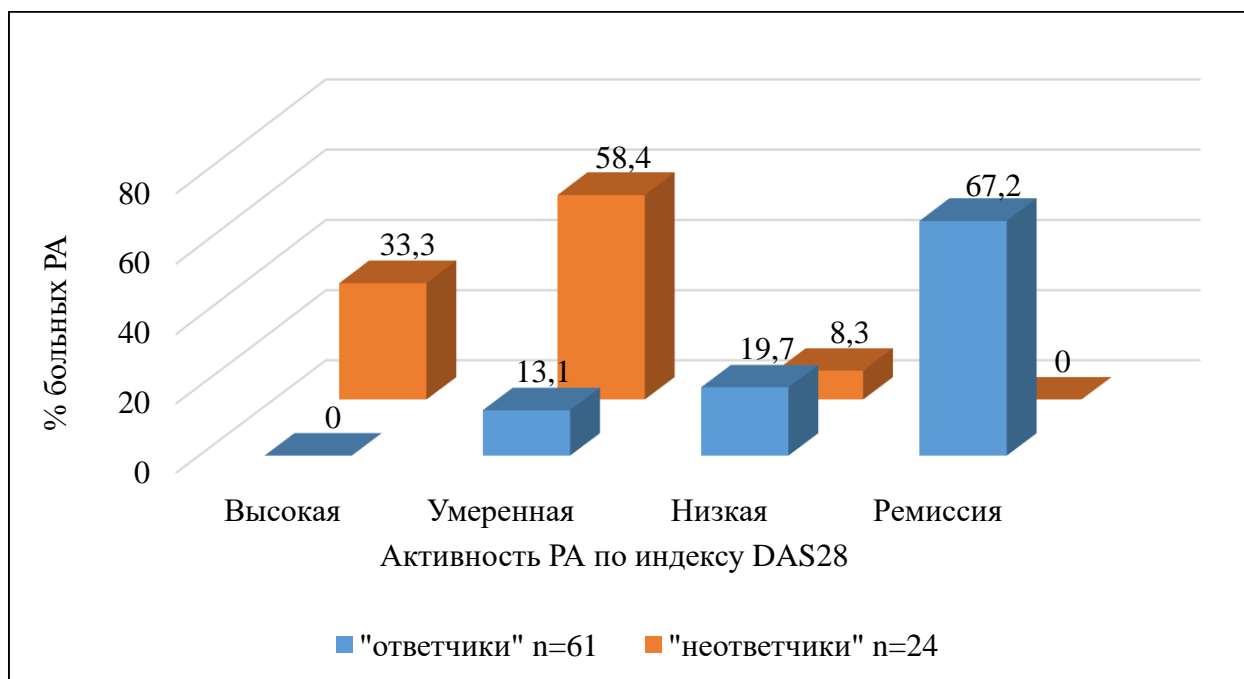


Рисунок 1 - Активность РА по индексу DAS28 в группах «ответчиков» и «неответчиков» на терапию МТ.

Поскольку терапия МТ может сопровождаться рядом нежелательных реакций, всем больным в динамике, в соответствии с клиническими рекомендациями (Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.), проводился мониторинг лабораторных показателей: общего анализа крови (ОАК), уровня аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, креатинина – в целях контроля за побочными эффектами лечения.

Учитывая, что МТ, по мнению экспертов Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), относится категории А потенциально гепатотоксичных лекарственных средств (Fontana R.J., Seeff L.B., Andrade R.J. [et al.] Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010. Vol.52, №2. P. 730-742) – у всех больных дополнительно определялся уровень общего билирубина и щелочной фосфатазы.

В ходе наблюдения нами было зафиксировано только повышение активности АЛТ более двух, но менее пяти верхних пределов нормы ($91,8 \pm 10,2$ Ед/л) у 10 (11,8%) из 85 больных РА, что соответствовало повреждению печени по критериям Международной рабочей группы по лекарственным поражениям печени от 2011 года (Aithal G.P., Watkins P.V., Andrade R.J. [et al.] Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 89, №6. P. 806-815). При этом 2 (20%) из 10 больных имели ультразвуковые признаки стеатоза печени, в связи с чем нами была проанализирована частота встречаемости гепатотоксичности у больных с наличием и отсутствием стеатоза печени, но статистически значимых различий не было обнаружено.

Во всех случаях повреждение печени было легкой степени тяжести по классификации Aithal et al. и относилось к типу А нежелательных лекарственных реакций (Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. [et al.] Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 89, №6. P. 806-815; Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А. [и др.] Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 80 с).

У всех больных с гиперферментемией был рассчитан коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ), среднее значение которого составило $0,77 \pm 0,1$ (норма $1,33 \pm 0,42$), что свидетельствовало о нарушении функции печени.

Далее мы оценили частоту гепатотоксичности в группах больных РА с разной терапевтической эффективностью МТ, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Частота гепатотоксичности в группах больных РА «ответчиков» и «неответчиков» на терапию МТ

Больные РА (n=85)	Гепатотоксичность		Гепатотоксичность отсутствует		p	OR (95% CI)
	n	%	n	%		
«неответчики» (n=24)	6	25	18	75	0,027	4,75 (1,2 – 18,7)
«ответчики» (n=61)	4	6,6	57	93,4		
Примечание - различия статистически значимы, $p < 0,05$						

В ходе анализа мы отметили, что у больных РА, резистентных к терапии МТ, имеется достоверное ($p=0,027$) превалирование частоты гепатотоксичности в 4,75 раз ($OR=4,75$; $95\%CI$ 1,2 – 18,7) по сравнению с группой больных с эффективностью лечения.

Мы рассмотрели возможные причины преобладания частоты гепатотоксичности у больных РА, резистентных к МТ и установили, что через 6 месяцев терапии в группе «неответчиков» у 4 (16,7%) больных сохранялась потребность в ежедневном приеме преднизолона per os в дозе от 2,5 до 5 мг/сут для снижения активности болезни, остальные 20 (83,3%) больных, куда вошли все пациенты с повышением уровня трансаминаз, нуждались в ежедневном приеме НПВП.

У всех 20 больных мы проанализировали частоту гепатотоксичности на фоне приема разных НПВП (нимесулид, мелоксикам, диклофенак), однако статистически значимых различий не обнаружили (во всех случаях $p=1,0$).

Учитывая, что МТ и НПВП обладают потенциальной гепатотоксичностью – их совместное применение у больных с торпидным течением РА ведет к усугублению побочных эффектов терапии (Мехтиев С.Н., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Лекарственные

поражения печени при многокомпонентной терапии коморбидных состояний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т. 116, №4. С. 71-77).

Зависимость эффективности и гепатотоксичности терапии МТ у больных РА от однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла RFC-1 80G>A, MTHFR C677T и A1298C, TSER 2R/3R, TS 6bp del/ins, GGH -401C>T и MDR1 C3435T

Второй большой частью нашей работы стало генетическое исследование больных РА с определением однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла.

Нашей задачей было установить у больных РА зависимость эффективности и гепатотоксичности терапии МТ от SNP RFC-1 80G>A, GGH -401C>T и MDR1 C3435T, MTHFR C677T и A1298C, TSER 2R/3R, TS 6bp del/ins.

Вначале мы рассмотрели ассоциацию эффективности лечения с однонуклеотидной заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 80 гена RFC-1 (rs1051266), регулирующего внутриклеточный транспорт МТ. В ходе анализа распределения частот аллелей и генотипов SNP RFC-1 80G>A мы отметили, что у больных РА, резистентных к терапии МТ, в 1,87 раз выше частота встречаемости аллеля G (OR=1,87; 95% CI 0,93-3,76), а у больных с эффективностью лечения на 18,8% выше частота встречаемости гомозиготного генотипа AA (OR=0,15; 95% CI 0,02 – 1,18). В обоих случаях различия хотя и были очевидны, но не достигали уровня статистической значимости ($p=0,076$ и $p=0,057$, соответственно). Такие результаты позволяют нам рассматривать аллель RFC-1 80G как потенциальный генетический предиктор резистентности к МТ, а генотип RFC-1 80AA – как возможный предиктор ответа на лечение [4,5].

В дальнейшем мы изучили зависимость эффективности терапии МТ у больных РА с однонуклеотидной заменой цитозина (C) на тимин (T) в позиции -401 гена GGH (rs3758149), регулирующего процессы подготовки МТ к элиминации. Сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов SNP GGH -401C>T в группах больных РА с разной результативностью терапии МТ представлен в таблице 5.

Таблица 5 - Частота встречаемости аллелей и генотипов SNP GGH -401C>T в группах больных РА «ответчиков» и «неответчиков» на терапию МТ

SNP GGH -401C>T	«неответчики» (n=24)		«ответчики» (n=61)		p	OR (95% CI)
	n	%	n	%		
Аллели						
C	29	60,4	90	73,8	0,087**	0,54 (0,27 – 1,01)
T	19	39,6	32	26,2		

Продолжение таблицы 5						
Генотипы						
СС	10	41,7	32	52,5	0,370	0,65 (0,25 – 1,68)
СТ	9	37,5	26	42,6	0,852	0,81 (0,31 – 2,13)
ТТ	5	20,8	3	4,9	0,037*	5,09 (1,11 – 23,3)
Примечание - * различия статистически значимы, $p < 0,05$; ** различия находятся на уровне тенденции, $0,05 < p \leq 0,1$						

Анализ распределения частот аллелей и генотипов SNP GGH -401C>T показал, что у больных РА, торпидных к проводимому лечению, достоверно, более чем в 5 раз, преобладает частота встречаемости гомозиготного генотипа ТТ (OR=5,09; 95% CI 1,11 – 23,3; $p=0,037$), в отличие от больных с терапевтической эффективностью МТ, у которых на 13,4% выше частота встречаемости аллеля С на уровне тенденции (OR=0,54; 95% CI 0,27 – 1,01; $p=0,087$). Следовательно, генотип GGH -401ТТ может выступать в качестве достоверного генетического предиктора резистентности к МТ, а аллель GGH -401С – как потенциальный маркер эффективности лечения.

В последующем мы проанализировали взаимосвязь терапевтической эффективности МТ у больных РА с однонуклеотидной заменой цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 3435 гена MDR1 (rs1045642), регулирующего конечную элиминацию МТ из клетки.

В ходе анализа распределения частот аллелей и генотипов SNP MDR1 C3435T мы выявили, что у больных РА с эффективностью МТ на 23,2% выше частота встречаемости гетерозиготного генотипа СТ (OR=0,4; 95% CI 0,14 – 1,03), в отличие от больных, резистентных к лечению, у которых в 2 раза чаще встречался гомозиготный генотип ТТ (OR=2,38; 95% CI 0,89 – 6,37). В обоих случаях различия хотя и были очевидны, но не достигали уровня статистической значимости ($p=0,092$ и $p=0,081$, соответственно). Такие результаты позволяют нам расценивать генотип MDR1 3435ТТ как потенциальный генетический предиктор устойчивости к МТ, а генотип MDR1 3435СТ – как возможный предиктор благоприятного исхода терапии [2].

На следующем этапе мы исследовали взаимосвязь эффективности МТ у больных РА с однонуклеотидными полиморфизмами генов MTHFR и TS, регулирующих процессы синтеза ДНК и клеточной репликации.

У больных РА, с разной терапевтической эффективностью МТ, мы провели сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов SNP C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131) гена MTHFR, сопровождающихся заменой цитозина (С) на тимин (Т) и аденина (А) на цитозин (С) соответственно, однако статистически значимых различий не получили [1,3].

Последней мы проанализировали взаимосвязь терапевтической эффективности МТ с SNP TSER 2R/3R (rs45445694) и TS 6bp del/ins (rs34489327), локализованных в 5'- и 3'-нетранслируемых областях гена TS соответственно. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов SNP TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins у больных РА с разной терапевтической эффективностью МТ представлен в таблице 6.

Таблица 6 - Частота встречаемости аллелей и генотипов SNP TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins в группах больных РА «ответчиков» и «неответчиков» на терапию МТ

	«неответчики» (n=24)		«ответчики» (n=61)		p	OR (95% CI)
	n	%	n	%		
SNP TSER 2R/3R						
Аллели						
2R	22	45,8	53	43,4	0,778	1,1 (0,56 – 2,16)
3R	26	54,2	69	56,6		
Генотипы						
2R2R	7	29,2	8	13,1	0,152	2,73 (0,86 – 8,63)
2R3R	8	33,3	37	60,7	0,042*	0,32 (0,12 – 0,88)
3R3R	9	37,5	16	26,2	0,446	1,69 (0,62 – 4,61)
SNP TS 6bp del/ins						
Аллели						
del	13	27,1	53	43,4	0,049*	0,48 (0,23 – 1,0)
ins	35	72,9	69	56,6		
Генотипы						
del/del	3	12,5	7	11,5	1,0	1,1 (0,26 – 4,67)
del/ins	7	29,2	39	63,9	0,008*	0,23 (0,08 – 0,65)
ins/ins	14	58,3	15	24,6	0,003*	4,3 (1,58 – 11,7)
Примечание - * различия статистически значимы, p<0,05						

Анализ распределения частот аллелей и генотипов TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins показал, что у больных РА, резистентных к МТ, достоверно в 4,3 раза превалирует частота встречаемости гомозиготного генотипа TS 6bp ins/ins (OR=4,3; 95% CI 1,58-11,7; p=0,003),

а у больных с эффективностью лечения достоверно преобладает частота гетерозиготных генотипов TSER 2R/3R (OR = 0,32; 95% CI 0,12 – 0,88; p=0,042) и TS 6bp del/ins (OR = 0,23; 95% CI 0,08-0,65; p=0,008,) на 27,4% и 34,7% соответственно, а также на 16,3% достоверно выше частота встречаемости аллеля TS 6bp del (OR=0,48; 95% CI 0,23-1,0; p=0,049). Эти данные позволяют нам расценивать генотипы TSER 2R/3R, TS 6bp del/ins и аллель TS 6bp del как достоверные генетические маркеры эффективности терапии МТ, а генотип TS 6bp ins/ins – как достоверный предиктор резистентности к лечению.

Помимо оценки взаимосвязи эффективности терапии МТ у больных РА с SNP генов MTHFR (C677T и A1298C) и TS (TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins), мы провели анализ ассоциации их двухлокусных гаплотипов с ответом на лечение.

Анализ распределения частот гаплотипов генов MTHFR и TS показал, что у больных РА, резистентных к терапии МТ почти в 2 раза преобладает частота встречаемости гаплотипа MTHFR 677C-1298A (OR=1,77; 95% CI 0,9-3,48; p=0,095) на уровне тенденции, а у больных с эффективностью лечения – на 14% выше частота встречаемости гаплотипа TS 3R-6bp del, также на уровне тенденции (OR=0,39; 95% CI 0,24 – 1,09; p=0,081). Таким образом, мы считаем необходимым учитывать роль неравновесного сцепления в генах MTHFR и TS при оценке эффективности МТ у больных РА и рассматривать гаплотип MTHFR 677C-1298A как потенциальный генетический предиктор резистентности к лечению, а гаплотип TS 3R-6bp del – как возможный предиктор эффективности терапии.

Принимая во внимание возможную взаимосвязь эффективности терапии МТ с однонуклеотидными полиморфизмами каждого из генов транспортеров МТ (RFC-1 80G>A и MDR1 C3434T), мы оценили вероятность их совместного влияния на результативность лечения и провели анализ распределения их генотипических комбинаций в группах больных РА «ответчиков» и «неответчиков» на терапию, результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Частота встречаемости генотипических комбинаций SNP RFC-1 80G>A и MDR1 C3435T в группах больных РА «ответчиков» и «неответчиков» на терапию МТ

SNP RFC-1 80G>A + MDR1 C3435T	«неответчики» (n=24)		«ответчики» (n=61)		p	OR (95% CI)
	n	%	n	%		
Генотипы						
RFC-1 80AA+ MDR1 3435CT	1	4,2	6	9,8	0,667	0,39 (0,05 – 3,49)
RFC-1 80AA+ MDR1 3435TT	–	–	5	8,2	–	–

Продолжение таблицы 7						
RFC-1 80AA+ MDR1 3435CC	–	–	2	3,3	–	–
RFC-1 80AG+ MDR1 3435CT	3	12,5	25	40,9	0,019*	0,2 (0,05 – 0,76)
RFC-1 80AG+ MDR1 3435TT	6	25	4	6,6	0,027*	4,7 (1,2 – 18,7)
RFC-180AG+ MDR1 3435CC	4	16,7	4	6,6	0,213	2,85 (0,65 – 12,5)
RFC-1 80GG+ MDR1 3435CT	5	20,8	7	11,5	0,442	2,03 (0,58 – 7,17)
RFC-1 80GG+ MDR1 3435TT	5	20,8	6	9,8	0,317	2,41 (0,66 – 8,82)
RFC-1 80GG+ MDR1 3435CC	–	–	2	3,3	–	–
Примечание - * различия статистически значимы, $p < 0,05$						

В ходе анализа распределения частот генотипических комбинаций RFC-1 80G>A и MDR1 C3435T мы обнаружили, что комбинация RFC-1 80AG+MDR1 3435CT достоверно на 28,4% (OR=0,2; 95% CI 0,05 – 0,76; $p=0,019$) чаще встречается у пациентов с эффективностью проводимой терапии, а у пациентов с резистентностью к лечению достоверно в 4,7 раз (OR=4,7; 95% CI 1,2 – 18,7; $p=0,027$) преобладает частота встречаемости комбинации генотипов RFC-1 80AG+MDR1 3435TT. Таким образом, мы пришли к выводу, что эффективность терапии МТ определяется не столько влиянием единичных полиморфизмов генов транспортеров, сколько их генотипическими комбинациями, что позволяет нам рассматривать комбинацию генотипов RFC-1 80AG+MDR1 3435CT как достоверный генетический предиктор терапевтической эффективности МТ, а комбинацию RFC-1 80AG+MDR1 3435TT – как предиктор резистентности к лечению.

Как было указано выше, у 11,8% (10) больных РА зарегистрирована гепатотоксичность МТ. Мы проанализировали взаимосвязь гепатотоксичности МТ у больных РА с однонуклеотидными полиморфизмами RFC-1 80G>A, GGH -401C>T, MDR1 C3435T, MTHFR C677T и A1298C, TSER 2R/3R, TS 6bp del/ins. При этом статистически значимые различия обнаружили лишь в случаях с SNP MTHFR A1298C и TS 6bp del/ins, результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Частота встречаемости аллелей и генотипов SNP MTHFR A1298C и TS 6bp del/ins в группах больных РА с наличием и отсутствием гепатотоксичности МТ

	гепатотоксичность (n=10)		гепатотоксичность отсутствует (n=75)		p	OR (95% CI)
	n	%	n	%		
SNP MTHFR A1298C						
Аллели						
A	15	75,0	100	66,7	0,621	1,5 (0,52 – 4,36)
C	5	25,0	50	33,3		
Генотипы						
AA	7	70,0	33	44	0,179	2,97 (0,71 – 12,4)
AC	1	10,0	34	45,3	0,042*	0,13 (0,02 – 1,1)
CC	2	20,0	8	10,7	0,334	2,09 (0,38 – 11,6)
SNP TS 6bp del/ins						
Аллели						
del	6	30,0	60	40,0	0,537	0,64 (0,23 – 1,77)
ins	14	70,0	90	60,0		
Генотипы						
del/del	2	20,0	8	10,7	0,337	2,09 (0,38 – 11,6)
del/ins	2	20,0	44	58,7	0,039*	0,18 (0,04 – 0,89)
ins/ins	6	60,0	23	30,6	0,083**	3,39 (0,87 – 13,2)
Примечание - * различия статистически значимы, $p < 0,05$; ** различия находятся на уровне тенденции, $0,05 < p \leq 0,1$						

В ходе анализа мы отметили, что у больных РА с отсутствием МТ-индуцированной гепатотоксичности достоверно превалирует частота встречаемости гетерозиготных генотипов MTHFR 1298AC (OR=0,13; 95% CI 0,02 – 1,1; $p=0,042$) и TS 6bp del/ins (OR=0,18; 95% CI 0,04 – 89; $p=0,039$) на 35,3% и 38,7% соответственно, а у больных РА с наличием гепатотоксичности – более чем в 3 раза преобладает частота встречаемости гомозиготного генотипа TS 6bp ins/ins (OR=3,39; 95% CI 0,87 – 13,2; $p=0,083$) на уровне тенденции, что позволяет нам рассматривать генотипы MTHFR 1298AC и TS 6bp del/ins в качестве достоверных генетических предикторов низкого риска нежелательных гепатотоксических реакций, а генотип TS 6bp ins/ins – как вероятный маркер гепатотоксичности МТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время персонализированный подход к терапии ревматоидного артрита еще не нашел широкого применения в клинической практике, но полученные в ходе нашего исследования данные свидетельствуют о несомненной актуальности предварительного генетического типирования больных ревматоидным артритом с определением однонуклеотидных полиморфизмов генов фолатного цикла RFC-1, GGH, MDR1, MTHFR, TS.

По результатам исследования мы определили межиндивидуальную вариабельность терапевтического ответа на метотрексат и идентифицировали комплекс генетических маркеров, детерминирующих такие важные клинические параметры как эффективность (аллель TS 6bp del; генотипы TSER 2R/3R, TS 6bp del/ins; генотипическая комбинация RFC-1 80AG+ MDR1 3435CT), резистентность (генотипы GGH -401TT, TS 6bp ins/ins; генотипическая комбинация RFC-1 80AG+ MDR1 3435TT) и низкая гепатотоксичность (генотипы MTHFR 1298AC и TS 6bp del/ins) метотрексата, что в перспективе позволит свести к минимуму риск неэффективности и гепатотоксичности терапии.

Изучаемые нами однонуклеотидные полиморфизмы генов фолатного цикла, могут использоваться в дальнейших исследованиях, направленных на оптимизацию терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом и разработку прогностических молекулярно-генетических маркеров эффективности и переносимости лечения.

ВЫВОДЫ

1. При терапии метотрексатом больные ревматоидным артритом продемонстрировали межиндивидуальные различия по ее эффективности и токсичности: у 71,8% терапия оказалась эффективна, 28,2% были резистентны к лечению, у 11,8% зафиксированы нежелательные реакции в виде метотрексат-индуцированной гепатотоксичности.
2. Частота гепатотоксичности статистически значимо преобладает у больных ревматоидным артритом, резистентных к терапии метотрексатом.
3. Терапевтическая эффективность метотрексата у больных ревматоидным артритом достоверно ассоциирована с аллелем TS 6bp del и генотипами TSER 2R/3R и TS 6bp del/ins, а резистентность к лечению – с генотипами GGH -401TT и TS 6bp ins/ins.
4. У больных ревматоидным артритом значимыми факторами, определяющими эффективность/резистентность терапии метотрексатом, являются генотипические комбинации полиморфных вариантов генов RFC-1 и MDR1. Терапевтическая эффективность метотрексата ассоциирована с генотипической комбинацией RFC-1 80AG + MDR1 3435CT, а резистентность к лечению – с генотипической комбинацией RFC-1 80AG + MDR1 3435TT.
5. У больных ревматоидным артритом низкий риск метотрексат-индуцированной гепатотоксичности достоверно ассоциирован с генотипами MTHFR 1298AC и TS 6bp del/ins.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ревматоидным артритом целесообразно проведение предварительного генетического типирования с определением однонуклеотидных полиморфизмов GGH -401C>T, TS 6bp del/ins, TSER 2R/3R для прогнозирования терапевтического ответа на метотрексат.
2. При необходимости повышения дозы метотрексата – рекомендовать дополнительное генетическое типирование пациентов на носительство генотипов низкого риска метотрексат-индуцированной гепатотоксичности (MTHFR 1298AC и TS 6bp del/ins).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хромова Е.Б., Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы в прогнозировании эффективности терапии артритов аутоиммунной этиологии / Е.Б. Хромова, Е.А. Ходус, И.В. Девальд, Т.А. Суслова // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т.8, №3 (17). – С. 619-621.
2. Ходус Е.А., Влияние полиморфизма С3435Т гена MDR1 на гепатотоксичность и эффективность терапии метотрексатом у больных с ревматоидным артритом / Е.А. Ходус, И.В. Девальд, А.Л. Бурмистрова, Е.Б. Хромова, А.С. Пинчук // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т.9, №2. – С.566 – 568.
3. Хромова Е.Б., Однонуклеотидные полиморфизмы гена метилентетрагидрофолатредуктазы в ассоциации с эффективностью терапии метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом / Е.Б. Хромова, Е.А. Ходус, И.В. Девальд // Вестник Челябинского государственного университета. 2015. № 21 (376). Биология. Вып. 3. С. 36–40.
4. Ходус Е.А., Полиморфизм гена RFC-1 80A>G в прогнозировании эффективности терапии метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом / Е.А. Ходус, Е.Б. Хромова, И.В. Девальд, Т.А. Суслова // Медицинская иммунология. – 2015. №3s (17). – С. 99-100.
5. Девальд И.В., Полиморфизм RFC-1 80G>A как возможный предиктор ответа на терапию метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Пилотный проект / И.В. Девальд, Е.А. Ходус, Е.Б. Хромова, А.Л. Бурмистрова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2017. – №3 (14). – С. 236 – 243.
6. Девальд И.В., Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом / И.В. Девальд, Е.А. Ходус, Е.Б. Хромова, О.Б. Несмеянова, А.Л. Бурмистрова // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т57, №2. – С. 149-153.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланиновая трансаминаза
АСТ – аспарагиновая трансаминаза
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
МТ – метотрексат
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК – общий анализ крови
ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
РА – ревматоидный артрит
ACR – Американская коллегия ревматологов
DAS28 – индекс активности болезни
EULAR – Европейская Антивревматическая Лига
GGH – гамма-глутамилгидролаза
GGH -401C>T – замена цитозина на тимин в позиции -401 гена GGH
MDR1 – ген множественной лекарственной устойчивости
MDR1 C3435T – замена цитозина на тимин в позиции 3435 гена MDR1
MS – метионинсинтаза
MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза
MTHFR A1298C – замена аденина на цитозин в позиции 1298 гена MTHFR
MTHFR C677T – замена цитозина на тимин в позиции 1298 гена MTHFR
PCR-RFLP – полимеразная цепная реакция - полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
RFC-1 – редуцированный носитель фолатов
RFC-1 80G>A – замена гуанина на аденин в позиции 80 гена RFC-1
SNP – однонуклеотидный полиморфизм
THF – тетрагидрофолат
TS – тимидилатсинтаза
TSER 2R/3R – вариации числа 28-нуклеотидных tandemных повторов в гене TS
TS 6bp del/ins – делеция/инсерция 6-нуклеотидной последовательности в гене TS

ХОДУС

Елена Андреевна

**ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ
ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать _____. _____. 2019.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.