

<https://doi.org/10.25208/vdv1321>



Влияние полиморфизма $3435C>T$ гена *ABCB1* на безопасность терапии метотрексатом пациентов с псориазом

© Кубанов А.А.^{1,2}, Асоскова А.В.^{1,2*}, Застрожин М.С.^{1,3}, Созаева Ж.А.¹, Сычев Д.А.¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

³ Университет штата Калифорния в Сан-Франциско, Сан-Франциско, США

Обоснование. Псориазом больны более 120 миллионов человек в мире, при этом у трети пациентов заболевание имеет среднюю или тяжелую степень. Метотрексат является высокоэффективным препаратом для системного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, однако токсичность препарата может ограничивать его применение. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями на метотрексат являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Поскольку пациенты с псориазом вынуждены применять метотрексат в течение длительного времени, изучение вопросов безопасности терапии является весьма актуальной задачей. По данным современных исследований для прогнозирования риска метотрексат-индуцированной токсичности необходимо учитывать индивидуальные особенности его фармакокинетики, которые определяются наличием полиморфизмов генов, кодирующих белки — переносчики метотрексата.

Цель. Выявить ассоциации между полиморфизмом *ABCB1* rs1045642 ($3435C>T$) и безопасностью терапии препаратом метотрексат у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в частности, оценить частоту и тяжесть нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и проанализировать их взаимосвязь с генотипами пациентов.

Методы. В исследование были включены 75 пациентов с диагнозом псориаз, которые получали терапию препаратом метотрексат в рекомендованных терапевтических дозировках. Данные о нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) собирали с помощью структурированного опросника, данных общего и биохимического анализа крови, а также общего анализа мочи. Тяжесть нежелательных лекарственных реакций оценивали при помощи визуальных аналоговых шкал и по шкале выраженности токсичности СТСАЕ (Common Toxicity Criteria for Adverse Event), а также при помощи опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Генотипирование было проведено методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Нежелательные лекарственные реакции на метотрексат со стороны желудочно-кишечного тракта были выявлены у 38 пациентов (50,67%). Средний балл по шкале GSRS составил $7,97 \pm 9,18$. Анализ частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций показал наличие статистически значимых различий НЛР со стороны ЖКТ: токсическое действие метотрексата чаще отмечалось у носителей аллеля T полиморфизма *ABCB1* rs1045642 ($3435C>T$) (CC — 2 (14,3%), TC — 18 (52,9%), TT — 18 (66,7%), $p = 0,006$). Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния аллельных вариантов полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* на частоту НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта: estimation $-2,16$, OR = 8,64, 95% CI OR: 1,78 — 42,01, $p = 0,008$.

Заключение. Выявлена ассоциация между полиморфизмом *ABCB1* rs1045642 и безопасностью терапии метотрексатом у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Полученные данные можно использовать для персонализации назначения метотрексата пациентам с псориазом.

Ключевые слова: фармакогенетика; псориаз; биомаркеры; метотрексат

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках выполнения государственного задания № 056-00102-22-00 от 11.01.2022.

Для цитирования: Кубанов А.А., Асоскова А.В., Застрожин М.С., Созаева Ж.А., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма $3435C>T$ гена *ABCB1* на безопасность терапии метотрексатом пациентов с псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(1):18–26. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1321>



Influence of *ABCB1* 3435C>T polymorphism on methotrexate safety in patients with psoriasis

© Alexey A. Kubanov^{1,2}, Anastasiia V. Asoskova^{1,2*}, Michael S. Zastrozhin^{1,3}, Zhannet A. Sozaeva¹, Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

³ University of California, San Francisco, USA

Background. Methotrexate is a highly effective systemic treatment for moderate to severe psoriasis, but drug toxicity may limit its use. Recent evidence suggests that it is necessary to take into account the individual characteristics of methotrexate pharmacokinetics, which are determined by the presence of polymorphisms of genes encoding methotrexate carrier proteins, to predict the risk of methotrexate-induced toxicity.

Aims. The research aim is the assessment of associations of *ABCB1* rs1045642 (3435C>T) polymorphism with methotrexate safety for the patients with moderate and severe forms of psoriasis.

Materials and methods. The study included 75 patients diagnosed with psoriasis treated with methotrexate during 21 day. Data on adverse drug reactions were collected using a clinically structured questionnaire, complete and biochemical blood tests, and urinalysis. The severity of adverse drug reactions was assessed using visual analog scales and the CTCAE toxicity scale. The severity of gastrointestinal ADR was assessed using the GSRS questionnaire. Genotyping was carried out by real-time PCR.

Results. The gastrointestinal toxicity was detected in 38 patients (50.67%). The mean GSRS score was 7.97 ± 9.18 . Analysis of differences in the incidence of adverse drug reactions showed the presence of statistically significant differences in the frequency of adverse drug reactions in the gastrointestinal tract: the toxic effect of methotrexate was more often observed in carriers of the T allele of the *ABCB1* rs1045642 polymorphism (3435C>T), (CC — 2 (14.3%), TC — 18 (52.9%), TT — 18 (66.7%), $p = 0.006$). Binomial regression demonstrated the presence of a statistically significant effect of the rs1045642 SNP polymorphism of the *ABCB1* gene on the incidence of ADR from the gastrointestinal tract (OR = 8.64, $p = 0.008$).

Conclusions. An association of *ABCB1* rs1045642 SNP with the safety of gastrointestinal methotrexate therapy in patients with moderate and severe forms of psoriasis was revealed. The data obtained can be used to personalize the prescription of methotrexate to patients with psoriasis.

Keywords: pharmacogenetics; biomarkers; drug safety; psoriasis; methotrexate; SNP; adverse reactions

Conflict of interest: the preparation of the manuscript was carried out by the means of the author's team.

Source of funding: the study was carried out with the financial support of the Ministry of Health of Russia as part of the implementation of state assignment No 056-00102-22-00 dated 01/11/2022.

For citation: Kubanov AA, Asoskova AV, Zastrozhin MS, Sozaeva ZA, Sychev DA. Influence of *ABCB1* 3435C>T polymorphism on methotrexate safety in patients with psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(1):18–26. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1321>



Обоснование

Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи [1]. Псориаз — хроническое рецидивирующее заболевание, целью терапии которого является получение контроля над течением заболевания и сведение к минимуму нежелательных лекарственных реакций (НЛР) за счет применения препаратов, которые обеспечивают поддержание длительной ремиссии и хорошо переносятся пациентами [2, 3]. Метотрексат (4-дезоксидезокси-4-амино-10-метилфолиевая кислота) является высокоэффективным препаратом для системного лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, однако токсичность препарата может ограничивать его применение [4]. Согласно данным метаанализа, проведенного J. West и соавт., токсическое действие метотрексата отмечается в среднем у 28,3% пациентов. Наиболее частыми НЛР на метотрексат являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: у 18,2% пациентов отмечаются тошнота и рвота; у 11,1% обнаруживаются изъязвления слизистой оболочки полости рта и другие мукозиты (гингивиты, язвенные стоматиты, энтериты); у 7,5% отмечают возникновение абдоминальных болей; у 6,6% пациентов — функциональных расстройств кишечника [5]. НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта значительно сказываются на качестве жизни пациентов, что в 13–28% случаев приводит к вынужденному прерыванию лечения [6]. Основным механизмом развития НЛР при терапии метотрексатом — его цитотоксическое влияние на быстро делящиеся клетки организма, а именно угнетение метаболизма фолатов в тканях с высокой пролиферацией клеток, имеющих высокую потребность в пуринах, тимидине и метионине. Поскольку эпителий желудочно-кишечного тракта характеризуется высокой скоростью обновления клеточной популяции, дефицит фолатов является основным механизмом в развитии этой группы НЛР [7]. Пациенты с псориазом часто вынуждены применять метотрексат в течение длительного времени, и в настоящее время не существует алгоритма, способного предсказать индивидуальный ответ пациента на терапию; изучение вопросов безопасности терапии является весьма актуальной задачей. В связи с тем, что для терапии псориаза используют низкие дозы метотрексата, измерение концентрации препарата в плазме крови для прогнозирования его токсичности не имеет клинической значимости. В последнее время большое внимание уделяется роли генетических факторов в индивидуальной переносимости терапии псориаза [8, 9], они могут позволять прогнозировать развитие около половины неблагоприятных ответов на лечение [10].

На частоту развития НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта могут влиять генетические особенности пациента, а именно наличие полиморфизмов в генах, кодирующих белки — переносчики метотрексата. По данным современных исследований, для прогнозирования риска метотрексат-индуцированной токсичности необходимо учитывать индивидуальные особенности его фармакокинетики, которые определяются наличием полиморфизмов генов, кодирующих белки — переносчики метотрексата [7, 9, 11].

Биодоступность метотрексата зависит от белков-переносчиков семейства ABC, которые транспортируют молекулы метотрексата из энтероцитов в просвет желудочно-кишечного тракта, а также от гликопроте-

ина-P (белка ABCB1) — белка-транспортера, который переносит молекулы метотрексата из энтероцитов в просвет желудочно-кишечного тракта. Ген *ABCB1*, кодирующий гликопротеин-P, обладает значительной степенью полиморфизма. Наибольшее клиническое значение и наибольшую распространенность имеет полиморфизм *3435C>T*, представляющий собой замену цитозинового нуклеотида на тимидиновый в положении 3435 [12]. Доказано, что низкий уровень экспрессии *ABCB1* в кишечнике и почках приводит к снижению содержания гликопротеина P в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению его субстратов, к которым относится и метотрексат. В результате повышается концентрация метотрексата в плазме крови и возрастает вероятность развития НЛР [13].

Цель

Выявить ассоциации однонуклеотидного полиморфизма *ABCB1* rs1045642 (*3435C>T*) с безопасностью терапии препаратом метотрексат у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в частности оценить частоту и тяжесть нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и проанализировать взаимосвязь между частотой и тяжестью НЛР и генотипами пациентов.

Дизайн исследования

Проспективное исследование было проведено в два этапа: на первом этапе осуществлялось динамическое наблюдение за состоянием пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, находящихся на лечении в круглосуточном стационаре отделения дерматологии, с целью выявления нежелательных лекарственных реакций, которые могли быть ассоциированы с приемом метотрексата, их частоты и тяжести.

С момента включения в исследование осуществляли клинико-демографическое и лабораторное исследование пациентов, оценивали степень тяжести течения псориаза при помощи Индекса тяжести и распространенности псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index), собирали данные о нежелательных лекарственных реакциях с помощью специально разработанного структурированного опросника и данных общего и биохимического анализа крови, а также общего анализа мочи, выполняли анализ причинно-следственной связи между приемом метотрексата и развитием НЛР по шкале Наранжо и по Ливерпульской шкале оценки причины нежелательных эффектов лекарственных средств. Тяжесть нежелательных лекарственных реакций оценивали при помощи визуальных аналоговых шкал и по шкале выраженности токсичности CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Event).

На втором этапе исследования была оценена частота аллелей однонуклеотидного полиморфизма гена *ABCB1* (rs1045642) у данной выборки пациентов и проведен анализ ассоциации между наличием генетического полиморфизма и параметрами безопасности терапии метотрексатом со стороны желудочно-кишечного тракта.

Критерии соответствия

В исследование было включено 75 пациентов с диагнозом псориаз. Пациенты находились на стационарном лечении в отделении клинической дерматологии

ФГБУ ГНЦДК Минздрава России и получали терапию препаратом метотрексат в рекомендованных терапевтических дозировках.

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

2. Пациенты с клиническими формами псориаза: псориаз обыкновенный, пустулезный псориаз (генерализованный Цумбуша, ладоней и подошв Барбера), псориаз эритродермия, псориаз артропатический.

3. Пациенты, получающие метотрексат в период госпитализации.

Критериями невключения были:

1. Выраженная соматическая патология.
2. Психотическое состояние или тяжелое психотическое заболевание в анамнезе.

3. Одновременный прием препаратов, влияющих на фармакокинетику и/или фармакодинамику метотрексата.

Критериями исключения были:

1. Отказ больного от продолжения участия в исследовании.

Включение в исследование происходило в первые 24 часа после первой инъекции метотрексата. От каждого пациента было получено информированное согласие на включение в исследование, и была дана исчерпывающая информация о ходе исследования, его целях и результатах.

Условия проведения

Работа выполнена на базе ФГБУ ГНЦДК Минздрава России (директор академик РАН, д.м.н., профессор А.А. Кубанов). Фармакогенетические исследования проведены в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2019 по 2021 г., запланированная продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 21 день. В ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не происходило.

Описание медицинского вмешательства

Клинические методы исследования

Данные о симптоматических нежелательных лекарственных реакциях выявлялись в ходе опроса пациента с помощью специально разработанного клинически структурированного опросника. Вопросы о переносимости терапии метотрексатом задавались пациенту ежедневно с момента включения пациента в исследование на протяжении всего периода госпитализации. В основу принципа разработки опросника легла методика адресного выявления нежелательных лекарственных реакций, эффективность которой была доказана в работе В.М. Цветова «Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе» (2007) [16]: пациенту задавали вопросы относительно наличия каждой из ожидаемых симптоматических нежелательных лекарственных реакций по всем органам и системам.

В случае положительного ответа выраженность НЛР оценивалась пациентом самостоятельно при помощи визуально-аналоговой нумерологической оценочной шкалы с градуировкой от 1 до 10: предлагалось отметить свое восприятие выраженности симптома. Кроме того, выраженность НЛР оценивалась при помощи шкалы выраженности токсичности CTCAE_v5.0 (Common Toxicity Criteria for Adverse Event, version 5.0, 2017) [17].

Тяжесть нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта оценивали при помощи специализированного опросника для оценки качества жизни пациентов с учетом симптомов со стороны ЖКТ — GSRS (Gastrointestinal symptoms rating scale) [18]. Опросник включает 15 вопросов, оценивающих дискомфорт пациентов в отношении симптомов боли, рефлюкса, диспепсии, диареи и констипации. Пациент самостоятельно оценивает выраженность совокупности симптомов при помощи адресных вопросов в баллах от 1 до 7. По сумме баллов нами была высчитана токсичность со стороны ЖКТ для каждого пациента.

Для оценки причинно-следственной связи приема метотрексата и НЛР использовалась шкала Наранжо [19]. В исследовании были рассмотрены только те НЛР, которые имели определенную, вероятную, возможную степень связи.

Лабораторные методы исследования

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлись 4 мл венозной крови, собранные у всех пациентов после подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании в отделении клинической дерматологии ФГБУ ГНЦДК Минздрава России с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с 0,5М ЭДТА. Взятие крови осуществлялось независимо от приема пищи и длительности терапии метотрексатом. Биологические образцы цельной крови были заморожены при температуре -70°C , затем транспортированы в термомоконтейнерах в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Москва) для проведения генетического анализа. Выделение ДНК из образцов цельной венозной крови осуществляли с использованием набора реагентов «S-Сорб» (ООО «Синтол», Россия) согласно протоколу производителя. Определение аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма *ABCB1* (C3435T, rs1045642) производилось с помощью коммерческого набора реагентов (ООО «Синтол», Россия) методом ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 мин, затем денатурация при 95°C — 15 с и отжиг при 63°C — 40 с в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции детектировали по каналу для флуорофора FAM (карбокисфлуоресцеин, длина волны поглощения 492 нм, длина волны флуоресценции 520 нм) и каналу для флуорофора HEX (гексахлорфлуоресцеин, длина волны поглощения 535 нм, длина волны флуоресценции 556 нм).

Статистический анализ

Статистический анализ произведен методами параметрической и непараметрической статистики

с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 (StatSoft Inc., США). При выборе метода нормальность распределения выборок оценивали с помощью *W*-теста Шапиро–Уилка, однородность дисперсий — с помощью *T*-теста Фишера (при сравнении двух выборок) и теста Левена (при сравнении нескольких выборок). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности $> 80\%$). Для сравнения двух выборок количественных данных использовали *t*-тест Стьюдента либо его непараметрический аналог: *U*-тест Манна–Уитни (Mann–Whitney *U*-test). При сравнении количественных данных нескольких выборок одновременно использовали параметрический одно- и многофакторный дисперсионный анализ (и их непараметрические аналоги: анализ Крускала–Уоллиса (ANOVA) и критерий Джонкхир–Терпстры (при проверке гипотезы сдвига против альтернатив упорядоченности). Сравнение качественных признаков производилось с использованием критерия хи-квадрат Фишера (Fisher's Chi-square test). Влияние одной переменной на другую оценивалось по результатам регрессионного анализа.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №9 от 13 ноября 2018 г. Результаты проверки протокола исследования признаны удовлетворительными, и результаты исследования рекомендованы к публикации.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Из числа 75 пациентов, включенных в исследование, было 47 мужчин (62,7%) и 28 женщин (37,3%) в возрасте от 19 до 84 лет. Средняя продолжительность госпитализации составила $24,6 \pm 8,2$ дня.

У всех пациентов, включенных в исследование, наблюдалась прогрессирующая стадия псориаза. Пациенты получали метотрексат в форме раствора (торговое название: Метотрексат-Эбеве, производитель Эбеве-Фарма, Австрия), вводимого внутримышечно один раз в неделю. Подбор терапевтической дозы метотрексата был осуществлен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2019). Средняя доза метотрексата составила $14,05 \pm 3,49$ мг. Среднее количество инъекций составило $3,15 \pm 1,00$. Все пациенты получали метотрексат в сочетании с фолиевой кислотой, которую принимали в дозировке 5 мг через 12–24 ч после каждой инъекции метотрексата.

Нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдавшиеся у пациентов с псориазом при терапии метотрексатом

Проявления токсического действия метотрексата развились у 38 пациентов (50,67%). Все пациенты, испытывавшие те или иные НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта, были анкетированы по опроснику тяжести симптомов со стороны органов пищеварения GSRS, оценивающему качество жизни пациентов с учетом жалоб на различные нарушения со стороны ЖКТ. Наиболее часто интенсивность симптомов была оценена пациентами от 1 балла (незначительный дискомфорт)

до 4 баллов (относительно сильный, но терпимый дискомфорт). Максимальный общий балл по шкале составил 27, минимальный — 3. Среднее значение составило $7,97 \pm 9,18$ балла.

Анализ НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта проводился по каждой категории симптомов индивидуально.

Стоматит был выявлен у 3 пациентов (4%). У двух пациентов проявления развивались на 4–5-й день после первой инъекции метотрексата, у одного пациента — на 3-й день после второй инъекции препарата. Средняя длительность существования симптомов составила 10 дней. Тяжесть проявлений по шкале СТСАЕ у всех пациентов составила 1 балл (слабая токсичность, слабо или умеренно выраженные симптомы, не требующие терапевтического вмешательства), поскольку стоматит проявлялся появлением язв в полости рта и умеренной болезненностью, при этом прием пищи пациентом не был нарушен.

Диарея отмечалась у 17 пациентов (22,67%). Симптомы появлялись, как правило, через несколько часов после инъекции метотрексата, сохранялись на протяжении 2–3 дней, возникали снова при следующей инъекции. Тяжесть проявлений по шкале СТСАЕ у большинства пациентов составила 1 балл, так как стул у пациентов отмечался не более 4 раз в сутки. У трех пациентов стул отмечался до 6 раз в сутки, и тяжесть проявлений по шкале СТСАЕ соответствовала 2 баллам.

Жалобы на тошноту предъявляли 29 пациентов (38,67%). Симптомы возникали спустя в среднем 4,5 ч после инъекции метотрексата и длились в среднем около трех дней (2,96 дня), возобновляясь после повторных инъекций. Пациенты оценивали выраженность тошноты в баллах при помощи визуальной аналоговой шкалы: средний балл составил 6 [6, 8]. Максимальный балл составил 10, минимальный — 3. У пяти пациентов тошнота нарушала привычный режим приема пищи и в связи с этим была расценена в 2 балла по шкале СТСАЕ, у остальных 24 пациентов тошнота приводила только к снижению аппетита и соответствовала 1 баллу. У двух пациентов на фоне приема метотрексата возникала рвота, не потребовавшая специальной регидратационной терапии (СТСАЕ балл = 1).

Двое пациентов отмечали возникновение изжоги спустя 7–12 ч после инъекции метотрексата, длившейся на протяжении 4–6 дней. Изжога проявлялась как неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки.

12 пациентов (16%) предъявляли жалобы на боли в животе различного характера: распирающие, ноющие, тянущие. Один пациент испытывал боли в правом подреберье. Они развивались в течение 1–2 дней после инъекции и были непродолжительны: длительность не превышала 24 часа. Выраженность болей в животе пациенты оценивали по визуальной аналоговой шкале в среднем на $1,05 \pm 1,54$ балла. По шкале СТСАЕ боль была оценена в 1 балл, так как была умеренной.

Помимо описанных нежелательных лекарственных реакций 33 пациента (44%) описывали другие симптомы, которые были объединены в категорию «диспепсия». Пациенты предъявляли жалобы на урчание в животе, чувство распирания живота воздухом, отрыжку, которую пациенты описывали как высвобождение воздуха из желудка через рот, метеоризм. Пациенты жаловались на дискомфорт в верхней части живота,

дискомфорт в области желудка, ощущение затекания в горло кислой или горькой жидкости из желудка, ощущение неприятной пустоты в желудке. Некоторые пациенты жаловались на сниженную, по сравнению с нормальной, способность к опорожнению кишечника, другие — на чередование жидкого и слишком твердого стула, с преобладанием жидкого стула, внезапную потребность опорожнить кишечник. Диспептические симптомы возникали в течение первых суток после инъекции метотрексата и сохранялись в течение нескольких дней. После последующих инъекций симптомы возобновлялись. Оценка НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта по шкале GSRS также выявила преобладание диспептического синдрома над синдромом абдоминальной боли, рефлюкс-синдрома, диарейного синдрома и синдрома запора.

Структура и выраженность НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта представлены в табл. 1.

Анализ частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфному маркеру 3435C>T гена ABCB1 (rs1045642) у пациентов с псориазом, получавших метотрексат

Проанализировано распределение аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 (rs1045642) и соответствие их распределения закону Харди–Вайнберга у пациентов с псориазом, получавших метотрексат.

По результатам генотипирования ABCB1 по полиморфному маркеру rs1045642 у 75 пациентов с псориазом, получавших метотрексат, получены следующие данные (табл. 2):

- количество пациентов, являющихся носителем аллельного варианта дикого генотипа ABCB1 rs1045642 (генотип CC), составило 14 человек (18,67%);

- количество пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма C3435T гена ABCB1 (генотип CT), составило 34 человека (45,33%);
- количество пациентов, являющихся гомозиготными носителями полиморфизма C3435T гена ABCB1 (генотип TT), составило 27 человек (36,00%).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга (точный критерий Фишера $\chi^2 = 0,32$; $p = 0,572$).

Анализ возможной ассоциации между полиморфизмом ABCB1 rs1045642 и возникновением нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта

Результаты анализа различий частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта между группами пациентов с генотипами rs1045642 CC, CT и TT представлены в табл. 2.

Сравнение между группой пациентов с гомозиготой rs1045642 CC и группой пациентов с остальными генотипами представлено в табл. 3. Для расчета статистической значимости наличия минорного аллельного варианта T rs1045642 с частотой НЛР при применении метотрексата для лечения псориаза обозначено количество аллеля T в генотипе пациента через 0, 1 или 2, где 0 — генотип CC, 1 — генотип CT, 2 — генотип TT. Анализ частоты возникновения НЛР со стороны ЖКТ выявил значимые различия между группами пациентов с генотипами CC, CT и TT rs1045642: проявления токсического действия метотрексата чаще встречались у носителей генотипов CT и TT ($p = 0,006$).

Однако при сравнении групп с генотипом CC и другими генотипами (CT и TT) сила связи осталась

Таблица 1. Структура и выраженность нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта
Table 1. Structure and severity of gastrointestinal toxicity of methotrexate during psoriasis therapy

Нежелательные лекарственные реакции	Количество пациентов, абс. (отн. %)	Метод оценки выраженности	Степень тяжести/средний балл*
Диспепсия	33 (44%)	CTCAE	1–2
Тошнота	29 (38,67%)	CTCAE	1–2
		ВАШ	2,78 ± 3,55
Рвота	2 (2,67%)	CTCAE	1
Диарея	17 (22,67%)	CTCAE	1–2
Боль в животе	12 (16%)	CTCAE	1
		ВАШ	1,05 ± 1,54
Боль в правом подреберье	4 (5,33%)	CTCAE	1
Стоматит	3 (4%)	CTCAE	1
Изжога	2 (2,67%)	–	–
Все нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта	38 (50,67%)	GSRS	7,97 ± 9,18

* По шкале CTCAE выраженность оценивалась в степенях тяжести, по GSRS и визуальным аналоговым шкалам (ВАШ) — в баллах.

* The severity was assessed in degrees of severity according to the CTCAE scale. The severity was assessed in points according to the GSRS and visual analogue scales (VAS).

Таблица 2. Результаты анализа различий частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта между группами пациентов с генотипами *ABCB1 rs1045642 CC, CT и TT*
 Table 2. The analysis of differences in the incidence of gastrointestinal toxicity of methotrexate in *ABCB1 rs1045642 CC, CT, and TT* patients

Показатель	CC (0), N = 14	CT (1), N = 34	TT (2), N = 27	Достоверность различий (p-value)
Нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта	2 (14,3%)	18 (52,9%)	18 (66,7%)	0,006
Стоматит	1 (7,1%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	0,407
Диарея	1 (7,1%)	8 (23,5%)	8 (29,6%)	0,261
Тошнота	2 (14,3%)	13 (38,2%)	14 (51,9%)	0,064
Рвота	0 (0,0%)	2 (5,9%)	0 (0,0%)	0,290
Изжога	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	0,161
Диспепсия	1 (7,1%)	17 (50,0%)	15 (55,6%)	0,008
Боль в животе	1 (7,1%)	11 (32,4%)	14 (51,9%)	0,016
Боль в правом подреберье	0 (0,0%)	2 (5,9%)	2 (7,4%)	0,595

Таблица 3. Результаты анализа различий частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта между группами пациентов с генотипами *ABCB1 rs1045642 CC и CT + TT*
 Table 3. The analysis of differences in the incidence of gastrointestinal toxicity of methotrexate in *ABCB1 rs1045642 CC and CT + TT* patients

Показатель	CC (N = 14)	CT + TT (N = 61)	Достоверность различий (p-value)
Нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта	2 (14,3%)	36 (59,0%)	0,006
Стоматит	1 (7,1%)	2 (3,3%)	0,467
Диарея	1 (7,1%)	16 (26,2%)	0,168
Диарея СТСАЕ-1	0 (0,0%)	14 (23,7%)	0,059
Тошнота	2 (14,3%)	27 (44,3%)	0,053
Рвота	0 (0,0%)	2 (3,3%)	1,000
Изжога	0 (0,0%)	2 (3,3%)	1,000
Диспепсия	1 (7,1%)	32 (52,5%)	0,005
Боль в животе	1 (7,1%)	25 (41,0%)	0,026
Боль в правом подреберье	0 (0,0%)	4 (6,6%)	1,000

неизменной ($p = 0,006$). Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* на частоту развития НЛР со стороны ЖКТ: estimation $-2,16$, OR = $8,64$, 95% CI OR: $1,78 - 42,01$, $p = 0,008$.

При анализе частоты встречаемости отдельных типов НЛР также были выявлены статистически значимые закономерности. Диспепсия оказалась характерна для носителей генотипов CT и TT ($p = 0,008$), тошнота также выявлялась преимущественно у носителей этих генотипов ($p = 0,05$).

При этом при сравнении пациентов, гомозиготных по аллелю C *rs1045642*, с другими взаимосвязь носительства генотипов CT и TT и возникновения диспепти-

ческих явлений стала более выраженной ($p = 0,005$), как и взаимосвязь носительства генотипов CT и TT и возникновения тошноты ($p = 0,053$).

Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал наличие статистически значимого влияния полиморфизма *rs1045642* гена *ABCB1* на частоту развития тошноты: estimation $-1,56$, OR = $4,76$, 95% CI OR: $0,98 - 23,13$, $p = 0,05$, а также развития диспепсии: estimation $-2,66$, OR = $14,34$, 95% CI OR: $1,76 - 116,57$, $p = 0,013$.

При анализе частоты возникновения диареи между группами пациентов с разными генотипами достоверной связи не обнаружено ($p = 0,261$), однако при объединении пациентов — носителей аллеля T в группу с генотипами CT и TT достоверность различий между

частотой возникновения диареи 1-й степени тяжести по шкале СТСАЕ и носительством аллеля Т находилась на уровне вероятности 0,06 ($p = 0,059$).

Боль в животе чаще отмечали носители аллеля Т: СС — 1 (7,1%), СТ — 11 (32,4%), ТТ — 14 (51,9%), $p = 0,016$. Объединение носителей аллеля Т в одну группу подтвердило установленную закономерность: СС — 1 (7,1%), СТ + ТТ — 25 (41,0%), $p = 0,026$. Результат построения биномиальной регрессии продемонстрировал статистически значимое влияние аллелей полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* на возникновение боли в животе: estimation $-2,2$, OR = 9,03, 95% CI OR: 1,109 — 73,5, $p = 0,04$.

Анализ таких симптомов, как стоматит, рвота, изжога, боль в правом подреберье, также не выявил статистически значимых различий у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *ABCB1* rs1045642.

Обсуждение

Высокая эффективность метотрексата и возможность долговременной терапии позволяют считать метотрексат одним из лекарственных средств выбора при лечении тяжелых форм псориаза. Однако развитие нежелательных лекарственных реакций существенно снижает качество жизни пациентов и приверженность к лечению, в связи с чем актуальным является прогнозирование безопасности терапии метотрексатом, в том числе с применением фармакогенетических исследований.

Результаты исследования влияния наличия полиморфизмов гена белка — переносчика метотрексата демонстрируют, что носительство аллеля Т rs1045642 у пациентов с псориазом при терапии метотрексатом ассоциировано с большей частотой нежелательных лекарственных реакций со стороны ЖКТ: носители му-

тантного аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) чаще отмечали токсическое действие метотрексата.

Возможным объяснением выявленной закономерности может быть накопление метотрексата в организме вследствие его замедленного выведения у носителей минорного аллеля Т *ABCB1* (rs1045642). Предположительно, это обусловлено влиянием полиморфизма гена на функционирование кодируемого им белка-транспортера. Ген *ABCB1* кодирует гликопротеин-Р: вероятно, что у носителей минорного аллеля Т снижается активность этого белка, субстратом которого является метотрексат. Это может приводить к тому, что метотрексат начинает медленнее выводиться из организма. Вследствие этого метотрексат в большем количестве доходит до рецепторов-мишеней, реализуется его цитотоксическое действие, что проявляется в повышении риска развития нежелательных реакций.

Заключение

Результаты фармакогенетического исследования полиморфизма *3435C>T* гена *ABCB1* могут быть приняты во внимание для повышения безопасности терапии пациентов с псориазом, получающих метотрексат, так как носители минорного аллеля Т имеют повышенный риск развития нежелательных лекарственных реакций, возможно, связанный с генетически детерминированным замедлением выведения метотрексата. Полученные данные могут лечь в основу алгоритма прогнозирования безопасности терапии метотрексатом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, однако для увеличения точности и надежности прогноза необходимо проведение дальнейших исследований для оценки различных проявлений токсического действия метотрексата и выявления других биомаркеров безопасности терапии метотрексатом. ■

Литература/References

1. Псориаз. Клинические рекомендации. Утверждено Общероссийской общественной организацией «Российское общество дерматовенерологов и косметологов» 15.01.2020. Одобрено Научно-практическим советом Минздрава Российской Федерации [Psoriasis. Klinicheskie rekomendacii. Utverzhdeno Obshherossijskoj obshhestvennoj organizaciej "Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov" 15.01.2020. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava Rossijskoj Federacii (Psoriasis. Clinical recommendations. Approved by the All-Russian Public Organization "Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists" 15.01.2020. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation) (In Russ.)] <https://www.rodv.ru/upload/iblock/aa2/aa20a2fc65b13df389914016777092d.pdf>
2. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590
3. Lebowitz M. Clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1 Suppl 1):S59–69. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.031
4. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минаева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;(5):86–90 [Chikin VV, Znamenskaya LF, Minaeva AA. Pathogenic aspects of treatment of psoriatic patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014;(5):86–90 (In Russ.)]
5. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740
6. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):207–211. doi: 10.1136/ard.2004.023408
7. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5023. doi: 10.3390/ijms20205023
8. Ray-Jones H, Eyre S, Barton A, Warren RB. One SNP at a time: moving beyond GWAS in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):567–573. doi: 10.1016/j.jid.2015.11.025
9. Sutherland A, Power RJ, Rahman P, O'Rielly DD. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in psoriasis treatment: current challenges and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(8):923–935. doi: 10.1080/17425255.2016.1194394
10. Сычѳв Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика*. 2011;(1):3–10 [Sychjov DA. Recommendations for the use of

pharmacogenetic testing in clinical. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2011;(1):3–10 (In Russ.)]

11. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, Monteiro J, Sousa H, Medeiros R, et al. SLC19A1, SLC46A1 and SLC01B1 polymorphisms as predictors of methotrexate-related toxicity in portuguese rheumatoid arthritis patients. *toxicological sciences*. 2014;142(1):196–209. doi: 10.1093/toxsci/kfu162

12. Whetstone JR, Gifford AJ, Witt T, Liu XY, Flatley RM, Norris M, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human reduced folate carrier: characterization of a high-frequency G/A variant at position 80 and transport properties of the His(27) and Arg(27) carriers. *Clin Cancer Res*. 2001;7(11):3416–3422.

13. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(1):13–33. doi: 10.1016/j.cpt.2003.09.012

14. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brosen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990;228(2):83–90. doi: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00199.x

15. Stockwell DC, Stonim AD. Quality and safety in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2006;21(4):199–210. doi: 10.1177/0885066606287079

16. Цветов В.М. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе. Диссертация ... кандидата медицинских наук. Челябинск, 2007. 130 с. [Cvetov VM. Monitoring neblagopriyatnykh pobochnykh reakcij lekarstvennykh preparatov v ambulatorno-poliklinicheskom uchrezhdenii na sovremennom etape. Dissertaciya ... kandidata medicinskih nauk (Monitoring of adverse adverse reactions of drugs in an outpatient clinic at the present stage. Dissertation ... candidate of medical sciences). Chelyabinsk; 2007. 130 p. (In Russ.)]

17. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf

18. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GRSR- a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. 1988;33(2):129–134. doi: 10.1007/BF01535722

19. Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1982;13(2):223–227. doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01361.x

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.А. Кубанов, Д.А. Сычев; получение и обработка данных — А.В. Асоскова, М.С. Застрожин, Ж.А. Созаева; анализ и интерпретация результатов, написание статьи — А.В. Асоскова; утверждение рукописи для публикации — А.А. Кубанов, Д.А. Сычев.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Alexey A. Kubanov, Dmitry A. Sychev; collection and processing of material, statistical analysis — Anastasiia V. Asoskova, Michael S. Zastrozhin, Zhannet A. Sozaeva; data analysis, text writing — Anastasiia V. Asoskova; editing — Alexey A. Kubanov, Dmitry A. Sychev.

Информация об авторах

*Асоскова Анастасия Валерьевна — ассистент; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>; eLibrary SPIN: 5530-9490; e-mail: stasya.asoskova@mail.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Застрожин Михаил Сергеевич — д.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0607-4812>

Созаева Жаннет Алимовна — младший научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Сычев Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: dmitrysychevmapo@gmail.com

Information about the authors

*Anastasiia V. Asoskova — Assistant Lecturer; address: 2/1 bldg 1 Barrikadnaya street, 125993 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2228-8442>; eLibrary SPIN: 5530-9490; e-mail: stasya.asoskova@mail.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Michael S. Zastrozhin — MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0607-4812>

Zhannet A. Sozaeva — MD, Junior Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

Dmitry A. Sychev — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556; e-mail: dmitrysychevmapo@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 15.07.2022

Принята к публикации: 20.12.2022

Дата публикации онлайн: 01.02.2023

Submitted: 15.07.2022

Accepted: 20.12.2022

Published online: 01.02.2023