ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.2.04
© Коллектив авторов, 2021

С.Р. Казанцева, Л.Ш. Назарова, С.С. Жуков, В.А. Малиевский, Т.В. Викторова

РОЛЬ ВАРИАНТОВ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Наиболее распространенным и самым инвалидизирующим ревматоидным заболеванием у детей является ювенильный артрит (ЮА). Это многофакторное заболевание развивается у детей в возрасте до 16 лет в результате взаимодействий генетических и средовых факторов [1]. Данное заболевание характеризуется прогрессирующим течением, сопровождающимся значительным снижением качества жизни.

В настоящее время важен поиск генетических маркеров для прогнозирования эффективности применения лекарственных средств в первую метотрексата [1,2], который, несмотря на существование целого ряда базисных лекарственных средств, остается препаратом выбора у больных ЮА. Большое количество клинических исследований демонстрируют эффективность, токсичность и устойчивость к терапии метотрексатом в зависимости от его дозы и формы введения. Изучение генотипа пациентов и анализ корреляции с эффективностью терапии метотрексатом могут способствовать выбору верной терапевтической дозы препарата.

Ключевые слова: ювенильный артрит, ювенильный идиопатический артрит, юношеский артрит, генетический полиморфизм, метотрексат.

S.R. Kazantseva, L.Sh. Nazarova, S.S. Zhukov, V.A. Malievsky, T.V. Viktorova

THE ROLE OF VARIANTS OF GENETIC POLYMORPHISMS IN PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF METHOTREXATE THERAPY IN JUVENILE ARTHRITIS

The most common and the most disabling rheumatoid disease in children is juvenile arthritis (JA), this multifactorial disease develops in children under the age of 16, as a result of interactions of genetic and environmental factors [1]. This disease is characterized by a progressive course, accompanied by a significant decrease in the quality of life of patients in childhood and in adulthood.

It is important to search for genetic markers for predicting the effectiveness of the use of drugs, primarily methotrexate [1,2]. Methotrexate remains the drug of choice in patients with JA, despite the existence of a number of basic drugs. A large number of clinical studies demonstrate the efficacy, toxicity and resistance of methotrexate therapy, depending on its dose and form of administration. The study of the genotype of patients and the analysis of the correlation with the effectiveness of methotrexate therapy may contribute to the selection of the correct therapeutic dose of the drug.

Key words: juvenile arthritis, juvenile idiopathic arthritis, juvenile arthritis genetic polymorphism, methotrexate.

Ювенильный артрит (ЮА) – это артрит неясной этиологии, длящийся более 6 недель, развивающийся у детей и подростков в возрасте до 16 лет, приводящий к нарушению роста и развития ребенка. Распространенность ЮА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. среди детей в возрасте не старше 16 лет. В разных странах заболеваемость ЮА варьирует от 0,05 до 0,6 %. В России частота встречаемости ЮА среди детского населения до 18 лет составляет 62,3, первичная заболеваемость – 16,2 на 100 тыс., у детей до 14 лет – 45,8 – 12,6 на 100 тыс. соответственно. Заболевание чаще встречается у девочек. Смертность составляет 0,5-1% [1].

Предполагается, что ЮА развивается в результате сочетания генетической предрасположенности ребенка и средового фактора в момент гормональных изменений, какого-либо стресса и сопутствующих заболеваний. Повышение качества жизни детей с диагнозом ЮА связано с выбором лекарственного препарата и его оптимальной дозы. Основными лекарственными средствами, применяемыми для лечения ЮА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1].

Метотрексат в сравнении с другими основными противовоспалительными препаратами показывает лучшее соотношение эффективности и безопасности [7]. Однако его эффективность неодинакова у разных пациентов. Вышеуказанное свидетельствует о целесообразности поиска молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии ЮА и возможности использования полученных результатов для разработки персонализированного подхода к ведению пациентов.

Метотрексат относится к группе антиметаболитов – аналогов фолиевой кислоты. Препарат обладает противоопухолевым, противовоспалительным и цитостатическим свойствами, благодаря этому он применяется

при большинстве ревматических заболеваний. Согласно М.З. Каневской (2013) метотрексат назначался более 0,5 млн пациентам во всем мире, из которых 53% принимали его более 12 лет [3]. Причина отказа от метотрексата может быть связана с развитием побочных реакций, которые после отмены препарата проходят. Наиболее часто у детей встречаются такие нежелательные явления как тошнота, рвота, язвы полости рта, сыпь, диарея, алопеция. В то же время в сравнении с другими базисными противовоспалительными препаратами метотрексат показывает лучшее соотношение эффективности и токсичности [4].

Вариабильность ответа пациентов, частота нежелательных реакций и риск возникновения его токсических проявлений могут быть обусловлены индивидуальной генетической предрасположенностью, связанной с генетическим полиморфизмом белков, участвующих в метаболизме препарата [5].

Показано, что наиболее перспективными среди исследованных маркеров являются полиморфные локусы генов, продукты которых участвуют в метаболизме метотрексата, или экспрессия которых изменяется под его воздействием, а также ряд локусов, выявленных в GWAS [6,13].

Генетическая природа вариабельности ответа на метотрексат может быть опосредована рядом аллельных полиморфизмов генов фолатного цикла. Основной механизм действия метотрексата определяют его антифолатные свойства.

Ген фолатного цикла тимидилатсинтазы (TS) является ключевым ферментом на ранних стадиях синтеза ДНК. По результатам исследований однонуклеотидные полиморфизмы TS- TSER 2R/3R (rs45445694) и TS 6bp del/ins (rs34489327) могут влиять на эффективность терапии метотрексатом [12].

Трансмембранный белок SLC19A1 (Solutecarrierfamily 19 (folatetransporter), member 1), известный как RFC1 (reducedfolatecarrier), ответственен за транспорт через мембрану клетки фолатов и антифолатов. Он опосредованно влияет на устойчивость к терапии метотрексатом. Как показывают исследования, полиморфизм G80A(rs1051266) может накапливать метотрексат и влиять на эффективность терапии [8]. Также получены данные о высокой эффективности применения метотрексата у пациентов с полиморфизмом rs2838956 [10]. Результаты исследований корреляции полиморфизма rs101266 с развитием нежелательных реакций противоречивы [9,10].

Еще один мембранный белок Р-гликопротеин, являющийся продуктом MDR1-гена из семейства ABC-транспортеров, принимает участие в выведении фолатов и антифолатов из клетки, а также отвечает за устойчивость к различным цитотоксическим препаратам. Полиморфизм C3435T MDR1-гена влияет на эффективность терапии, а некоторые аллели ассоциируют с развитием токсических реакций [11].

Основным путем выведения метотрексата из клетки является кодируемый геном ABCC2 трансмембранный белок множественной лекарственной устойчивости MRP2. Полиморфизм rs2273697 связывают с увеличением токсичности метотрексата. Также выявлена связь между полиморфизмом G1058A (rs7080681) и повышенным риском осложнений, возникающих со стороны печени [16].

За перенос метотрексата через мембрану клетки также отвечает ген ABCG2, его продуктом является белок-транспортер BCRP. Повышенное содержание данного белка отмечено на мембране макрофагов в синовиальной ткани у больных ревматоидным артритом до и после лечения метотрексатом. Изменение структуры BCRP приводит к снижению скорости выведения метотрексата из клетки и повышению его токсичности [13].

Известна группа ферментов фолатного пути (DHFR, MTHFR, MTHFD1, MTR, SHMT1), ключевым из которых является дигидрофолатредуктаза (DHFR). Мутации гена DHFR вызывает редкое наследственное заболевание, приводящее к нарушению фолатного метаболизма. При исследовании полиморфизмов rs12517451, rs10072026, rs1643657 установлено увеличение частоты возникновения нежелательных реакций у пациентов, получавших метотрексат [10]. Генотип AA полиморфизма A317G (rs408626) связывают с менее благоприятным ответом на терапию метотрексатом [14].

Ферментный дефицит метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR приводит к гипергомоцистеинемии, что непосредственно связано с развитием побочных эффектов. Наиболее изученными из множества полиморфизмов гена MTHFR являются rs1801133 и rs1801131. Так, ряд исследований показал, что риск возникновения осложнений при терапии метотрексатом повышен при носительстве двух аллелей 677T/T (rs1801133) [11,12]. Данные исследований полиморфизма rs1801131 противоречивы [8]. Ген MTHFD, кодирующий фермент метилентетрагидрофолатдегидрогеназа (MTHFD1), обладает трифункциональной

ферментативной активностью: метилен-тетрагидрофолатдегидрогеназа, метенил-тетрагидрофолатциклогидролаза и формиат-тетрагидрофолатлигаза, каждая из которых катализирует одну из реакций фолатного цикла. Имеются данные, показывающие связь полиморфизма G1958A с повышением токсичности метотрексата.

С индукцией апоптоза быстропролифелирующих клеток (активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов) связывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действия метотрексата. Имеются данные, показывающие отсутствие ответа на метотрексат при ЮА для полиморфизмов IL1B rs16944, IL10 rs1800872, NFKB1 rs28362491, TNFA rs1800629, LTA rs909253*G, CTLA4 rs3087243 [15].

Таким образом, несмотря на существование целого ряда базисных лекарственных средств, метотрексат остается препаратом выбора у больных ЮА. Большое количество клинических исследований демонстрируют эффективность, токсичность и устойчивость при терапии метотрексатом в зависимости от его дозы и формы введения. Результаты исследований, направленных на поиск генетических маркеров в прогнозировании эффективности терапии, позволят с большей точностью избежать возникновение нежелательных реакций. Анализируемые на данный момент результаты противоречивы, поэтому необходимо проведение большего количества исследований полиморфизма генов, участвующих в метаболизме метотрексата, с оценкой возникновения нежелательных побочных реакций. Изучение генотипа пациентов и анализ корреляции с эффективностью терапии метотрексатом также могут способствовать выбору верной терапевтической дозы препарата.

Сведения об авторах статьи:

Казанцева Светлана Римовна – ассистент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: smitana1@mail.ru.

Назарова Лилия Шамилевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: lilinaz19@mail.ru.

Жуков Семен Сергеевич – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: zhuksema@mail.ru.

Малиевский Виктор Артурович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: malievsky@list.ru.

Викторова Татьяна Викторовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: t_vict@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юношеский артрит: клинические рекомендации РФ (Россия) 2013-2017. Союз педиатров России, МЗРФ. – М., 2017. – С. 92
2. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein / H. Moncrieffe[et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2013. № 52. – P.1467-1476.
3. Каневская, М.З. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний/ М.З. Каневская, С.В. Гурская // Современная ревматология. – 2013. – №4. – С. 47-53.
4. Насонов, Е. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 5. – С. 557-571.
5. Smolen, JS. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / JS. Smolen [et al.] // Ann Rheum Dis. 2017. – Vol. 76, №6. – P. 960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
6. Hinks, A. Association of the 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase gene with response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis /A. Hinks [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2011. – Vol. 70, № 8. – P. 1395-1400.
7. de Rotte, MC. ABCB1 and ABCC3 gene polymorphisms are associated with first-year response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis / MC. de Rotte // J Rheumatol. – 2012. – №39. – P. 2032-2040.
8. Qiu, Q. Polymorphisms and pharmacogenomics for the toxicity of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review and meta-analysis/Q Qiu [et al.] // Medicine. – 2017. – Vol. 96, №11. – P. e6337. doi: 10.1097/MD.0000000000006337
9. Bohanec Grabar, P. Genetic variation in the SLC19A1 gene and methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients / Bohanec Grabar, P. [et al.] // Pharmacogenomics. – 2012. – Vol. 13, №14. – P. 1583-1594.
10. Owen, S.A. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients / S.A. Owen // Pharmacogenomics J. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 227-234.
11. Plaza-Plaza, J.C. Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern Spanish population with rheumatoid arthritis / J.C. Plaza-Plaza [et al.] // OMICS. – 2012. – Vol. 16, № 11. – P. 589-595.
12. Девальд И.В. Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом / И.В. Девальд [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57, № 2. – С 149-153.
13. Fung, K.L. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function / K.L. Fung, M.M. Gottesman // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1794, № 5. – P. 860-871.
14. Milic, V. Association of dihydrofolate reductase (DHFR)-317AA genotype with poor response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / V. Milic // Clin. Exp. Rheumatol. – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 178-183.
15. Nazarova L.Sh. The relationship of the immune response mediator genes' polymorphic variants with the methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis / L.Sh.Nazarova [et al.] // Turk J Med Sci. – 2020. – Vol. 50. – P.1038-1047.
16. Lima, A. Genetic polymorphisms in low-dose methotrexate transporters: current relevance as methotrexate therapeutic outcome biomarkers // A. Lima [et al.] // Pharmacogenomics. – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 14.116.

REFERENCES

1. Juvenile arthritis: Clinical Recommendations of the Russian Federation (Russia) 2013-2017. The Union of Pediatricians of Russia, MZRF. M.., 2017:.92. (In Russ.)
2. A subgroup of patients with juvenile idiopathic arthritis who respond well to methotrexate is identified by the serum biomarker of the protein MRP8/14/ N. Moncrieff [et al.]// Rheumatology (Oxford). 2013; (52):1467-1476.
3. Kanevskaya, M.Z. Methotrexate in the treatment of rheumatic diseases/ M.Z. Kanevskaya, S.V. Gurskaya // Modern rheumatology. 2013; (4): 47-53.(In Russ.)
4. Nasonov, E. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and international recommendations / E.L. Nasonov // Scientific and practical rheumatology.2016;54(5):557-571.
5. Smolen, J. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis with synthetic and biological modifying anti-rheumatic drugs disease: update 2016/ J. Smolen [et al.]// Ann Rheum Dis.2017; 76 (6): 960-77.doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715/
6. Hinks, A. Association of the 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase gene with a reaction to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis/A. Hinks [et al.]// Annals of rheumatic diseases.2011.70(8):1395-1400.
7. de Rotte, MC. Polymorphisms of the ABCB1 and ABCC3 genes are associated with the reaction of the first year to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis /MC. de Rotte// Rheumatol. 2012;(39): 2032-2040.
8. Qiu, K. Polymorphisms and pharmacogenomics of toxicity of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis /Q Qiu [et al.]// Medicine. 2017;96(11):e6337doi: 10.1097/MD.0000000000006337 doi: 10.1097/MD.0000000000006337
9. Bohanets Grabar, P. Genetic variability of the SLC19A1 gene and toxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis /Bohanets Grabar, P. [et al.]// Pharmacogenomics. 2012;(13):1583-1594.
10. Owen, S. A. Genetic polymorphisms in key genes of the way of methotrexate associated with response to treatment in patients with rheumatoid arthritis / S. A. Owen// Pharmacogenomics J. 2013; 13(3): 227-234.
11. Plaza-Plaza, J. C. Pharmacogenetic polymorphisms that contribute to toxicity induced by methotrexate, the population of the South of Spain with rheumatoid arthritis / J. C. Plaza-Plaza [et al.]// omics is. 2012;16(11):589-595.
12. Dewald I.V. Allelic polymorphisms of the thymidylate synthase gene and their haplotypes as predictors of the response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / Dewald I.V. [et al.] // Scientific and practical rheumatology. 2019; 57 (2): 149-153
13. Fung, K.L. Synonymous polymorphism in the general haplotype MDR1 (ABCB1) forms the function of a protein / K.L. Fung, M.M. Gottesman//Biochim. Biophysics. Acta. – 2009; 1794(5): 860-871.
14. Milich, V. Association of dihydrofolate reductase (DHFR)-317AA genotype with poor response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / V.Milich// Klin. exp. Rheumatol. 2012; 30(2): 178-183.
15. NazarovaL.Sh. Relationship of polymorphic variants of immune response mediator genes with methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis/ L.Sh.Nazarova [et al.]// Turk J Med Sci. 2020;(50):1038-1047.
16. Lima, A. Genetic polymorphisms in low-dose methotrexate transporters: current relevance as methotrexate therapeutic outcome biomarkers // A. Lima [et al.] // Pharmacogenomics. 2014;15 (12):14.116.

УДК 616.125.3
© Коллектив авторов, 2021

А.В. Бочаров[1,3], Е.Д. Карташова[2], Л.В. Попов[2], А.К. Митциев[3,4], М.Д. Лагкуев[3]

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФАРКТА ПРЕДСЕРДИЙ

[1]ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Е.И. Королева», г. Кострома
[2]ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва
[3]РГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава РСО-Алания, г. Владикавказ
[4]ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ

Инфаркт миокарда предсердий в настоящее время является одной из незаслуженно обделенных вниманием проблем кардиологии. Нами проведен поиск в базах данных PubMed, WebofScience, eLibrary, GoggleScholar статей, опубликованных с 1 января 1960 года по темам: инфаркт предсердий, острое ишемическое повреждение предсердий, ишемия предсердий. Практически отсутствует современная литература по названной проблеме. Характерными особенностями острого ишемического повреждения предсердий являются трансмуральное поражение миокарда вследствие малой толщины стенки предсердий, частого возникновения наджелудочковых нарушений ритма. В настоящее время нет надежных диагностических критериев инфаркта предсердий. В некоторых случаях электрокардиографические признаки инфаркта предсердий опережают появление признаков ишемии миокарда желудочков и могут быть единственным прижизненным проявлением острого инфаркта миокарда желудочков. Выделяют большие и малые электрокардиографические критерии диагностики данного заболевания. Помимо электрокардиографических признаков имеются ультразвуковые критерии ишемического повреждения миокарда предсердий при чреспищеводной эхокардиографии. Однако отсутствуют данные о патологических изменениях в коронарном русле при данной патологии. Необходимо дальнейшее комплексное изучение данной проблемы для разработки соответствующих рекомендаций по диагностике и лечению.

Ключевые слова: инфаркт предсердий, острое ишемическое повреждение предсердий, диагностика, клиника инфаркта миокарда предсердий.

A.V. Bocharov, E.D. Kartashova, L.V. Popov, A.K. Mittsiev, M.D. Lagkuev

NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF ATRIAL INFARCTION

Atrial myocardial infarction is currently one of the undeservedly neglected problems of cardiology. A search was conducted in the databases PubMed, Web of Science, eLibrary, Google Scholar of articles published since January 01, 1960, using the keywords: atrial infarction, acute ischemic atrial injury, atrial ischemia. Additional articles were obtained by viewing the literature lists previously included in the publication. There is practically no modern literature on this problem. Characteristic features of acute ischemic atrial damage are transmural myocardial damage due to the small thickness of the atrial wall, frequent occurrence of supraventricu-