

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K691>

ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ТОКСИЧНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

И.В. Девальд¹, К.Ю. Мысливцова¹, Е.А. Ходус², Г.Л. Игнатова¹

¹Институт дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ООО «Клиника профессора Кинзерского»; Россия, 4454045 Челябинск, ул. Блюхера, 53а

Контакты: Кристина Юрьевна Мысливцова myslivtsova@gmail.com

Цель исследования – определение прогностических маркеров токсичности метотрексата (МТ) при ревматоидном артрите (РА).

Материалы и методы. В исследование включены 294 пациента с РА, которым впервые в качестве базисной противовоспалительной терапии (БПВТ) назначен МТ в дозе от 10 до 25 мг в неделю. Зафиксированы следующие нежелательные явления (НЯ): гепатотоксичность, токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и системы крови. В качестве возможных предикторов непереносимости МТ рассмотрены качественные параметры – пол, ожирение, курение, системные проявления, ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), прием глюкокортикоидов (ГК), форма введения МТ, а также количественные параметры – возраст дебюта РА, исходная активность болезни по индексам DAS28 (Disease Activity Score 28 – индекс активности РА, включающий 28 суставов) и HAQ (Health Assessment Questionnaire – анкета оценки состояния здоровья, функциональный индекс), доза МТ. Статистическая обработка выполнена однофакторными методами с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, точного двустороннего критерия Фишера, U-теста Манна–Уитни и t-критерия Стьюдента. Многофакторный анализ проведен методом бинарной логистической регрессии.

Результаты. В однофакторном анализе статистически значимые результаты получены для гепатотоксичности: прямая корреляция с приемом ГК в дебюте (отношение шансов (ОШ) 2,0; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–3,8, $p = 0,03$), обратная корреляция с приемом таблетированного МТ (ОШ 0,5, 95 % ДИ 0,2–0,95, $p = 0,03$). По результатам многофакторного анализа гепатотоксичность регистрировалась в 2,01 раза чаще при приеме ГК в дебюте болезни (95 % ДИ 1,02–3,96, $p = 0,043$) и в 3,16 раза при наличии АЦЦП (95 % ДИ 1,06–9,45), $p = 0,039$), реже (в 2,62 раза) – при приеме таблетированного МТ (95 % ДИ 0,17–0,84, $p = 0,017$). Токсичность со стороны ЖКТ ассоциируется на уровне тенденции с более молодым возрастом дебюта РА ($p = 0,06$) и большей активностью по HAQ РА в дебюте ($p = 0,07$).

Заключение. При лечении РА метотрексатом более вероятно развитие НЯ со стороны печени в случае обнаружения АЦЦП и назначения ГК в дебюте заболевания, поэтому такие пациенты требуют более тщательного мониторинга гепатотоксичности. При приеме таблетированного МТ токсичность со стороны печени встречается реже, чем при инъекционном введении, поэтому пероральная форма имеет преимущество перед подкожной в случаях фонового поражения печени. НЯ со стороны ЖКТ ассоциируются с более молодым возрастом дебюта заболевания и большей степенью активности по индексу HAQ. Предикторов гематологических НЯ не выявлено.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, нежелательные явления, токсичность, гепатотоксичность, тошнота, лейкопения, базисные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, long bridge-терапия

Для цитирования: Девальд И.В., Мысливцова К.Ю., Ходус Е.А., Игнатова Г.Л. Поиск предикторов токсичности метотрексата при ревматоидном артрите. Клиницист 2023;17(3):22–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K691>

Search for predictors of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis

I.V. Devald¹, K.Y. Myslivtsova¹, E.A. Khodus², G.L. Ignatova¹

¹Institute of Additional Professional Education of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 64 Vorovsky St., Chelyabinsk 454092, Russia;

²Professor Kinzersky's Clinic; 53a Blucher St., Chelyabinsk 4454045, Russia

Contacts: Kristina Yurievna Myslivtsova myslivtsova@gmail.com

Aim. To determine prognostic markers of methotrexate (MT) toxicity in rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The study included 294 patients with RA who were prescribed MT at a dose of 10 to 25 mg per week for the first time as basic anti-inflammatory therapy (BPVT). The following adverse events (AEs) were recorded:

hepatotoxicity, toxicity from the gastrointestinal tract, blood system. Qualitative parameters were considered as possible predictors of MT intolerance: gender, obesity, smoking, systemic manifestations, as well as rheumatoid factor (RF), antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP), intake of glucocorticosteroids (GCS), form of administration of MT; and quantitative: age of RA onset, baseline disease activity according to DAS28 (Disease Activity Score 28) and HAQ (Health Assessment Questionnaire), MT dose. Statistical processing was performed by one-factor methods using Pearson's χ^2 test with Yates correction, Fisher's exact two-tailed test, Mann-Whitney U-test, and Student's t-test. Multivariate analysis was carried out by binary logistic regression.

Results. In a univariate analysis, significant results were obtained for hepatotoxicity: a direct correlation with the use of corticosteroids at the onset (odds ratio (OR) 2.0; 95 % confidence interval (CI) 1.1–3.8, $p = 0.03$), inversely correlated with MT tablet intake (OR 0.5, 95 % CI 0.2–0.95, $p = 0.03$). According to the results of multivariate analysis, hepatotoxicity was recorded more often when taking GCS in the debut 2.01 times (95 % CI 1.02–3.96, $p = 0.043$), and in the presence of ACCP – 3.16 times (95 % CI 1.06–9.45, $p = 0.039$); and less frequently when taking tableted MT by 2.62 times (95 % CI 0.17–0.84, $p = 0.017$). Gastrointestinal toxicity tends to be associated with a younger age of RA onset ($p = 0.06$) and greater RA HAQ activity at onset ($p = 0.07$).

Conclusions. Hepatotoxicity is more expected in patients seropositive for ACCP and GCS treatment in the onset of RA, but is less common when taking MT tablets. AEs from the gastrointestinal tract are associated with a younger age of onset of the disease and a greater degree of activity according to the HAQ index.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, adverse events, toxicity, hepatotoxicity, nausea, leukopenia, basic anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, long bridge therapy

For citation: Devald I.V., Myslivtseva K.Yu., Khodus E.A., Ignatova G.L. Search for predictors of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis. Klinitsist = Clinician 2023;17(3):22–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K691>

Введение

Метотрексат (МТ) считается препаратом первой линии терапии ревматоидного артрита (РА) и после подтверждения диагноза должен назначаться в максимально ранние сроки. Мониторинг нежелательных явлений (НЯ) обязателен на протяжении всего периода лечения [1]. Часть пациентов упускают возможность получения эффективной терапии в первые 6 мес от начала заболевания, так как из-за развития различных видов токсичности вынуждены отказаться от приема МТ. Эксперты исследования Drug-Induced Liver Injury Network включили МТ в категорию «А» (потенциально гепатотоксичных), подразумевая повышение более 3 норм аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) [2]. Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) среди НЯ отмечены тошнота, рвота, изъязвление слизистых оболочек ЖКТ, абдоминальные боли и функциональное нарушение работы кишечника. До 28 % пациентов вынуждены отказаться от приема МТ из-за снижения качества жизни в связи с данными видами НЯ [3]. До 25 % больных прекращают прием МТ из-за разнообразных гематологических реакций: от анемии и лейкопении до панцитопении [4]. Выявление предикторов развития НЯ позволит спрогнозировать и предупредить их, а в части случаев и отказаться от МТ в пользу других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Цель исследования — определение прогностических маркеров токсичности МТ при РА.

Материалы и методы

Работа соответствует дизайну проспективного когортного исследования, одобрена локальным этическим

комитетом (протокол № 2 от 07.05.2013 и от 06.05.2013). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Набор пациентов проводился 10 лет. В исследование включены 294 пациента с достоверным диагнозом РА, по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2010 г. [5]. В течение 6 мес наблюдения проводилась оценка развития краткосрочных НЯ. Критериями исключения стали: наличие у пациента сопутствующих заболеваний (гематологические, аутоиммунные, онкологические, а также заболевания печени); одновременный прием препаратов по поводу любых сопутствующих заболеваний и лекарств, обладающих потенциальным гепатотоксичным действием (включая статины); употребление алкоголя в дозе более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин. Все пациенты в качестве БПВП получали МТ одной фирмы-производителя в дозе от 10 до 25 мг в неделю в таблетированной (106 человек, или 36,1 %) и инъекционной (188 человек, или 63,9 %) формах, а также фолиевую кислоту 5 мг в неделю. Оценка НЯ проводилась в течение первых 6 мес терапии. До достижения терапевтического ответа на МТ назначалась симптоматическая терапия глюкокортикоидами (ГК) в 151 (51 %) случае в дозе 5–10 мг/сут в пересчете на преднизолон. Через 6 мес терапии 59 (20,1 %) больных отказались от ГК, 92 (31,3 %) пациента принимали преднизолон менее 5 мг/сут в качестве long bridge-терапии [1]. Всем пациентам, длительно принимавшим ГК, своевременно наращивалась доза МТ до 25 мг в неделю. При неэффективности МТ или развитии НЯ через 3 мес

непрерывного приема проводилась смена БПВП. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Согласно клиническим рекомендациям, оценка переносимости МТ осуществлялась каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы и через 3 и 6 мес терапии. Оценивались субъективные ощущения пациентов, проводился общий осмотр и лабораторное исследование, включающее общий анализ крови и мочи, анализ крови на АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин [1]. В качестве возможных предикторов непереносимости МТ рассмотрены как качественные параметры: пол, ожирение, курение, системные проявления, а также ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), прием ГК, форма введения МТ; так и количественные: возраст дебюта РА, исходная активность болезни по индексам DAS28 (Disease Activity Score 28 – индекс активности РА, включающий 28 суставов) и HAQ (Health Assessment Questionnaire – анкета оценки состояния здоровья, функциональный индекс), доза МТ.

Статистическая обработка результатов осуществлена в программах IBM SPSS Statistics (version 26) для Windows и MS Excel пакета MS Office, для качественных параметров применяли критерий χ^2 Пирсона, поправку Йейтса и точный двусторонний критерий Фишера. Оценка силы связи реализована критерием V Крамера [6]. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использованы U-тест Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента с предварительной проверкой на нормальность распределения по критериям Колмогорова–Смирнова с поправкой значимости Лиллиефорса. При многофакторном анализе применен метод бинарной логистической регрессии. Отбор проводился методом пошаговой прямой селекции с использованием критерия качества статистики Вальда. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, промежуточные значения p ($0,05 < p \leq 0,10$) оценивали как тенденцию к различиям [7].

Результаты

В процессе наблюдения выявлено несколько видов НЯ. Гепатотоксичность развилась у 52 (17,7 %) пациентов, токсичность со стороны ЖКТ – у 29 (9,9 %) больных, включая тошноту и рвоту в 26 (8,8 %) случаях и стоматит в 3 (1 %). Лейкопения (снижение лейкоцитов менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$) установлена у 3 (1,0 %) пациентов. Средняя доза МТ в группах со всеми видами токсичности и без нее практически не различалась ($p = 0,373$) и составила $15,1 \pm 2,2$ мг/нед у пациентов с НЯ и $14,8 \pm 2,2$ мг без них. Также не было различий между средней дозой МТ при подкожном введении ($14,86 \pm 1,17$ мг/нед) и пероральном ($14,86 \pm 2,2$ мг/нед), $p = 0,581$.

По данным *однофакторного анализа* гепатотоксичности в зависимости от вышеуказанных факторов статистически значимые результаты получены для ГК. Пациенты с повышением показателей АЛТ и АСТ

чаще получали ГК в дебюте РА (отношение шансов (ОШ) = 2,02; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,08–3,77, $p = 0,026$), сила установленной связи слабая (0,130 по критерию V Крамера). ГК назначались пациентам с исходно большей степенью активности заболевания. Среднее значение индекса DAS28 в дебюте в группе пациентов, принимающих ГК, составило $5,57 \pm 0,85$, в группе без приема ГК – $4,63 \pm 0,97$ ($p < 0,001$). Среднее значение индекса HAQ в дебюте в группе пациентов с приемом ГК было $2,06 \pm 0,49$, без приема ГК – $1,45 \pm 0,51$ ($p < 0,001$). У пациентов, принимающих МТ в таблетированной форме, реже отмечалось повышение уровня АСТ и АЛТ (ОШ 2,12; 95 % ДИ 1,06–4,24, $p = 0,032$), сила связи полученной закономерности слабая (0,125 по критерию V Крамера). Статистически значимых результатов токсичности со стороны ЖКТ и лейкопении с качественными параметрами не получено (табл. 2–4).

Среди количественных факторов установлена корреляция между развитием токсичности со стороны

Таблица 1. Характеристика больных с ревматоидным артритом, $n = 294$

Параметр Parameter	Число больных, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender:	
женский, female,	246 (83,7)
мужской male	48 (16,3)
Средний возраст, лет Average age, years	$51,9 \pm 16,5$
Средний возраст начала заболевания, лет Mean age of onset of the disease, years	$46,9 \pm 14,5$
Нормальный индекс массы тела Normal body mass index	233 (79,2)
Избыточная масса тела Overweight	61 (20,7)
Курящие Smokers	48 (16,3)
Некурящие Non-smokers	246 (83,7)
Рентгенологическая стадия: X-ray stage:	
0,	25 (8,5)
I,	86 (29,3)
II,	102 (34,7)
III,	48 (16,3)
IV	33 (11,2)
Ревматоидный фактор: Rheumatoid factor	
«+»,	239 (81,3)
«–»	55 (18,7)

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметр Parameter	Число больных, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
АЦЦП: ACCP: «+», «-» не определялись not defined	211 (71,8) 47 (16) 36 (12,2)
Активность болезни по индексу DAS28: Disease activity according to the DAS28 index: низкая ($\leq 3,2$), low (≤ 3.2), умеренная ($> 3,2$, но $\leq 5,1$), moderate (> 3.2 , but ≤ 5.1), высокая ($> 5,1$) high (> 5.1)	18 (6,1) 142 (48,3) 134 (45,6)
Нарушения жизнедеятельности (активность болезни) по индексу HAQ: Disorders of vital activity (disease activity) according to the HAQ index: минимальные (0–1,0), minimal (0–1.0), умеренные (1,1–2,0), moderate (1.1–2.0), выраженные (2,1–3,0) pronounced (2.1–3.0)	36 (12,2) 162 (55,1) 96 (32,7)
Системные проявления: Systemic manifestations: отсутствуют, missing, анемия, anemia, сетчатое ливедо, livedo mesh, миалгия, myalgia, увеит, uveitis, ревматоидные узелки, rheumatoid nodules, «сухой» синдром, “dry” syndrome, сочетание ревматоидных узелков и «сухого» синдрома, combination of rheumatoid nodules and “dry” syndrome, сочетание ревматоидных узелков и плеврита combination of rheumatoid nodules and pleurisy	243 (82,7) 1 (0,3) 1 (0,3) 4 (1,4) 1 (0,3) 31 (10,6) 10 (3,4) 2 (0,7) 1 (0,3)

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28 (Disease Activity Score 28) – индекс активности ревматоидного артрита, включающий 28 суставов, HAQ (Health Assessment Questionnaire) – анкета оценки состояния здоровья, функциональный индекс.

Note. ADCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide, DAS28 (Disease Activity Score 28) – an index of rheumatoid arthritis activity, including 28 joints, HAQ (Health Assessment Questionnaire) – a functional index.

ЖКТ и более молодым возрастом дебюта РА ($p = 0,06$), а также с большей степенью активности по индексу HAQ ($p = 0,07$). Статистически значимых результатов гепатотоксичности и лейкопении с количественными параметрами не получено (табл. 5).

Многофакторный анализ проведен методом бинарной логистической регрессии. В модель зависимости гепатотоксичности МТ с высоким уровнем статистической значимости вошли следующие факторы: форма МТ, прием ГК в дебюте РА и АЦЦП. Шансы развития гепатотоксичности увеличиваются в 3,16 раза у пациентов, позитивных по АЦЦП (95 % ДИ 1,06–9,45, $p = 0,039$), и в 2,01 раза – у принимающих ГК в дебюте РА (95 % ДИ 1,02–3,96, $p = 0,043$). Уменьшает шансы ее развития в 2,62 раза пероральная форма МТ в сравнении с инъекционной (95 % ДИ 0,17–0,84, $p = 0,017$). Чувствительность модели составила 52,2 %, специфичность – 78,3 %, $p < 0,001$. Для остальных видов токсичности многофакторный анализ не показал статистически значимых результатов (во всех случаях $p > 0,05$), данные не представлены.

Обсуждение

В основе патогенеза большинства токсических эффектов МТ лежит цитотоксическое действие. В первую очередь страдают быстро делящиеся клетки эпителия ЖКТ, гепатоциты и клетки костного мозга [8]. В проведенном исследовании самыми частыми НЯ были печеночные. Развитие гепатотоксичности связывают со многими факторами, такими как: заболевания печени, употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, одновременное применение нескольких БПВП и гепатотоксичных препаратов, большая суммарная доза МТ и др. [4, 9]. В текущем исследовании многофакторный анализ показал разницу повышения печеночных ферментов в зависимости от формы МТ. Гепатотоксичность реже вызывалась таблетированной формой препарата, что имеет фармакологическое объяснение. Пероральный прием МТ в отличие от подкожного введения проходит пресистемный метаболизм в стенке кишечника, после чего попадает в общий кровоток [10]. Это приводит к уменьшению концентрации МТ в гепатоцитах, снижая токсическое влияние на печень. Выявленная закономерность имеет и прикладное значение. Так, при инициации терапии больным с риском поражения печени стоит отдать предпочтение таблетированному МТ. В свою очередь, у пациентов, получающих подкожные инъекции МТ, необходимо чаще мониторировать функциональные пробы печени. В случаях развития гепатотоксичности у пациентов с регрессом артрита при подкожном введении МТ их можно перевести на пероральный прием МТ. Кроме формы приема МТ, терапия ГК в дебюте РА также статистически значимо увеличивает частоту гепатотоксичности. Клиническая значимость выявленных закономерностей имеет слабую

Таблица 2. Влияние качественных факторов на гепатотоксичность метотрексата, $n = 294$ Table 2. Influence of qualitative factors on methotrexate hepatotoxicity, $n = 294$

Параметр Parameter	Гепатотоксичность, абс. (%), Hepatotoxicity, abs. (%)		Значение p Value p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
	«+», $n = 52$ (17,7)	«-», $n = 242$ (82,3)		
Пол: Gender: женский, $n = 246$, female, $n = 246$, мужской, $n = 48$ male, $n = 48$	41 (78,8) 11 (21,2)	205 (84,7) 37 (15,3)	0,299	0,673 (0,317–1,43)
Системные проявления: Systemic manifestations: есть, $n = 51$, there is, $n = 51$, нет, $n = 243$ no, $n = 243$	10 (19,2) 42 (80,8)	41 (16,5) 201 (83,5)	0,693	1,17 (0,542–2,51)
Ревматоидный фактор: Rheumatoid factor: «+», $n = 239$, «-», $n = 55$	44 (84) 8 (16)	195 (80) 47 (20)	0,562	1,33 (0,585–3,003)
Курящие, $n = 48$ Smokers, $n = 48$	10 (19,2)	38 (15,7)	0,532	1,28 (0,591–2,77)
Некурящие, $n = 246$ Non-smokers, $n = 246$	42 (80,8)	204 (84,3)		
Нормальная масса тела, $n = 233$ Normal body weight, $n = 233$	45 (86,5)	188 (77,7)	0,153	0,542 (0,231–1,27)
Ожирение, $n = 61$ Obesity, $n = 61$	7 (13,5)	54 (22,3)		
Прием ГК в дебюте, $n = 151$ Taking GCS at debut, $n = 151$	34 (65,4)	117 (48,3)	0,026*	2,02 (1,08–3,77)
Без приема ГК в дебюте, $n = 143$ Without GCS in the debut, $n = 143$	18 (34,6)	125 (51,7)		
Таблетированный МТ, $n = 106$ The tablet form of MT, $n = 106$	12 (23,1)	94 (38,8)	0,032*	2,12 (1,06–4,24)
Инъекционный МТ, $n = 188$ Injectable MT, $n = 188$	40 (76,9)	148 (61,2)		
АЦЦП: ACCP: «+», $n = 211^{**}$, «-», $n = 47$	42 (91,3) 4 (8,7)	169 (79,7) 43 (20,3)	0,09	2,67 (0,908–7,86)

*Различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$). ** $n = 258$, АЦЦП не определялись 36 пациентам.

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, МТ – метотрексат, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

*Differences in indicators are statistically significant ($p \leq 0.05$). ** $n = 258$, ACCP was not detected in 36 patients.

Note. GK – glucocorticoids, MT – methotrexate, ADCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide, OR – the odds ratio, DI – the confidence interval.

силу, что говорит о воспроизводимости результатов только на большой выборке, однако эти аспекты стоит иметь в виду при планировании лечения.

В изучаемой группе больных НЯ со стороны ЖКТ ассоциируются на уровне тенденции с более молодым возрастом дебюта заболевания и высоким индексом

НАQ. С практической точки зрения таким пациентам для лучшей переносимости стоит рекомендовать введение инъекции МТ перед сном или деление дозы перорального препарата в течение суток, тщательный уход за полостью рта. Полученные результаты заслуживают внимания и проверки на большем объеме

Таблица 3. Влияние качественных факторов на токсичность метотрексата со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, рвота, стоматит), $n = 294$

Table 3. Influence of qualitative factors on MT toxicity from the gastrointestinal tract (nausea, vomiting, stomatitis), $n = 294$

Параметр Parameter	Токсичность ЖКТ, абс. (%) Toxicity from the gastrointestinal tract, abs. (%)		Значение p Value p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
	«+», $n = 29$ (9,9)	«-», $n = 265$ (90,1)		
Пол: Gender: женский, $n = 246$, female, $n = 246$, мужской, $n = 48$ male, $n = 48$	26 (89,7) 3 (10,3)	220 (83,0 %) 45 (17,0)	0,44	1,77 (0,514–6,11)
Системные проявления: Systemic manifestations: есть, $n = 51$, there is, $n = 51$, нет, $n = 243$ no, $n = 243$	5 (17,2) 24 (82,8)	46 (17,4) 219 (82,6)	1,0	0,99 (0,36–2,74)
Ревматоидный фактор: Rheumatoid factor: «+», $n = 239$, «-», $n = 55$	21 (72,4) 8 (27,6)	218 (82,3) 47 (17,7)	0,211	0,566 (0,236–1,36)
Курящие, $n = 48$ Smokers, $n = 48$	3 (10,3)	45 (17,0)	0,44	0,564 (0,164–1,94)
Некурящие, $n = 246$ Non-smokers, $n = 246$	26 (89,7)	220 (83,0)		
Нормальная масса тела, $n = 233$ Normal body weight, $n = 233$	25 (86,2)	208 (78,5)	0,47	0,584 (0,195–1,75)
Ожирение, $n = 61$ Obesity, $n = 61$	4 (13,8)	57 (21,5)		
Прием ГК в дебюте, $n = 151$ Taking GCS at debut, $n = 151$	15 (51,7)	136 (51,3)	0,967	1,016 (0,472–2,19)
Без приема ГК в дебюте, $n = 143$ Without GCS in the debut, $n = 143$	14 (48,3)	129 (48,7)		
Таблетированный МТ, $n = 106$ The tablet form of MT, $n = 106$	8 (27,6)	98 (37,0)	0,317	1,54 (0,657–3,61)
Инъекционный МТ, $n = 188$ Injectable MT, $n = 188$	21 (72,4)	167 (63,0)		
АЦЦП: ACCP: «+», $n = 211^*$, «-», $n = 47$	18 (72,0) 7 (28,0)	193 (82,8) 40 (17,2)	0,181	0,533 (0,209–1,36)

* $n = 258$, АЦЦП не определялись 36 пациентам.

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, МТ – метотрексат, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

* $n = 258$, ACCP was not detected in 36 patients.

Note. GK – glucocorticoids, MT – methotrexate, ADCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide, OR – the odds ratio, DI – the confidence interval.

исследуемой выборки. Развитие лейкопении на основании изученных особенностей пациентов трудно прогнозируемо и основывается только на стандартном лабораторном контроле клинического анализа крови в соответствии с рекомендациями.

Учеными ведутся попытки комплексной оценки сочетанного влияния клинических признаков на развитие побочных эффектов МТ. В 2022 г. С. К. Gehringer и соавт. провели систематический обзор и метаанализ 13 исследований с выстроенными 20 клиническими

Таблица 4. Влияние качественных факторов на развитие лейкопении при терапии метотрексата, $n = 294$ Table 4. Influence of qualitative factors on the development of leukopenia during methotrexate therapy, $n = 294$

Параметр Parameter	Лейкопения, абс. (%) Leukopenia, abs. (%)		Значение p Value p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
	«+», $n = 3$ (1)	«-», $n = 291$ (99)		
Пол: Gender: женский, $n = 246$, female, $n = 246$, мужской, $n = 48$ male, $n = 48$	2 (66,7) 1 (33,3)	244 (83,8) 47 (16,2)	0,415	0,385 (0,034–4,335)
Системные проявления: Systemic manifestations: есть, $n = 51$, there is, $n = 51$, нет, $n = 243$ no, $n = 243$	0 (0) 3 (100)	51 (17,5) 240 (82,5)	1,0	0,667 (0,034–13,1)
Ревматоидный фактор: Rheumatoid factor: «+», $n = 239$, «-», $n = 55$	3 (100) 0 (0)	236 (81,1) 55 (18,9)	1,0	1,64 (0,084–32,3)
Курящие, $n = 48$ Smokers, $n = 48$	1 (33,3)	47 (16,2)	0,415	2,59 (0,231–29,2)
Некурящие, $n = 246$ Non-smokers, $n = 246$	2 (66,7)	244 (83,8)		
Нормальная масса тела, $n = 233$ Normal body weight, $n = 233$	2 (66,7)	231 (79,4)	0,504	1,925 (0,172–21,6)
Ожирение, $n = 61$ Obesity, $n = 61$	1 (33,3)	60 (20,6)		
Прием ГК в дебюте, $n = 151$ Taking GCS at debut, $n = 151$	3 (100)	148 (50,9)	0,248	6,76 (0,346–132,1)
Без приема ГК в дебюте, $n = 143$ Without GCS in the debut, $n = 143$	0 (0)	143 (49,1)		
Таблетированный МТ, $n = 106$ The tablet form of MT, $n = 106$	2 (33,3)	104 (35,7)	0,296	0,278 (0,025–3,1)
Инъекционный МТ, $n = 188$ Injectable MT, $n = 188$	1 (66,7)	187 (64,3)		
АЦЦП: ACCP: «+», $n = 211^*$, «-», $n = 47$	3 (100) 0 (0)	208 (81,6) 47 (18,4)	1,0	1,59 (0,081–31,4)

* $n = 258$, АЦЦП не определялись 36 пациентам.

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

* $n = 258$, ACCP was not detected in 36 patients.

Note. OR – the odds ratio, DI – the confidence interval.

моделями, но не смогли выделить ни одной для внедрения в реальную клиническую практику [11]. Из недостатков ученые отмечают неполный учет рисков токсичности МТ, предвзятость исследователей, недостаточный размер выборки, плохую обработку данных. Возможно, путь преодоления токсических

явлений МТ заключается в комплексной оценке не только клинических, но и генетических предикторов НЯ [12, 13].

Настоящая работа имела ряд ограничений: небольшое число пациентов с гематологическими НЯ; длительность наблюдения 6 мес.

Таблица 5. Влияние количественных факторов на токсичность метотрексата, $n = 294$

Table 5. Influence of quantitative factors on methotrexate toxicity, $n = 294$

Виды токсичности Kinds toxicity	Возраст дебюта, полных лет Age debut, full years		Доза МТ, мг/нед Dose of MT, mg/week		DAS28 в дебюте DAS28 in debut		HAQ в дебюте HAQ in debut	
	Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p
Гепатотоксичность, $n = 52$ Hepatotoxicity, $n = 52$	52 [40; 60]	0,23	15 [15; 15]	0,93	5,1 [4,6; 6,1]	0,96	1,6 [1,4; 2,1]	0,97
Без гепатотоксичности, $n = 242$ Without hepatotoxicity, $n = 242$	46 [36; 56]		15 [12,5; 15]		5,1 [4,5; 5,9]		1,8 [1,3; 2,4]	
Токсичность ЖКТ, $n = 29$ Toxicity gastrointestinal tract, $n = 29$	40 [28; 53]	0,06*	15 [15; 15]	0,94	5,7 [4,3; 6,1]	0,47	1,9 [1,6; 2,4]	0,07*
Без токсичности ЖКТ, $n = 265$ No toxicity gastrointestinal tract, $n = 265$	47 [37; 58]		15 [15; 15]		5,08 [4,5; 5,9]		1,6 [1,4; 2,3]	
Лейкопения, $n = 3$ Leukopenia, $n = 3$	37 [25; 43]	0,16	20 [15; 20]	0,33	5,4 [5,3; 5,6]	0,58	1,8 [1,7; 1,8]	0,88
Без лейкопении, $n = 291$ Without leukopenia, $n = 291$	46 [37; 58]		15 [15; 15]		5,1 [4,5; 5,9]		1,8 [1,4; 2,3]	

*Тенденция к различиям при промежуточных значениях p ($0,05 < p \leq 0,10$).

*Tendency to differences at intermediate p values ($0,05 < p \leq 0,10$).

Закключение

При лечении РА метотрексатом более вероятно развитие НЯ со стороны печени в случае обнаружения АЦЦП и назначения ГК в дебюте заболевания, поэтому такие пациенты требуют более тщательного мониторинга гепатотоксичности. При приеме таблетированного МТ токсичность со стороны печени встречается

реже, чем при инъекционном введении, поэтому пероральная форма имеет преимущество перед инъекционной (подкожной) в случаях фонового поражения печени. НЯ со стороны ЖКТ ассоциируются с более молодым возрастом дебюта заболевания и большей степенью активности по индексу HAQ. Предикторов гематологических НЯ не выявлено.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.).
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (Клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2019; 29(1):85–115. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver injuries (Clinical Guidelines for Physicians). Rossijskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2019;29(1):85–115. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
- Yazici Y. 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):207–11. DOI: 10.1136/ard.2004.023408
- Wang W., Zhou H., Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. Eur J Med Chem 2018;158:502–16. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62(9):2569–81. DOI: 10.1136/ard.2010.138461
- Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). Экология человека 2008;6:58–68. DOI: 10.17116/sudmed20226501110 Grzhibovsky A.M. Analysis of nominal data (independent observations). E'kologiya cheloveka = Human ecology 2008;6:58–68. (In Russ.). DOI: 10.17116/sudmed20226501110
- Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб.: СПбМАПО, 2005. Plavinsky S.L. Biostatistics: planning, processing and presentation of biomedical research results using the SAS system. St. Petersburg: St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 2005. (In Russ.).
- Асоскова А.В., Сычев Д.А., Кубанов А.А. Вопросы безопасности применения метотрексата в терапии псориаза. Вестник РАМН 2021;76(3):254–67. DOI: 10.15690/vramn1527 Asoskova A.V., Sychev D.A., Kubanov A.A. Methotrexate Safety

- in Psoriasis: An Overview. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences 2021;76(3):254–67. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1527
9. Sotoudehmanesh R., Anvari B., Akhlaghi M. et al. Methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. Middle East J Dig Dis 2010;2(2):104–9. PMID: 25197521.
 10. Schiff M., Jaffe J., Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis 2014;73(8):1549–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
 11. Gehringer C.K., Martin G.P., Hyrich K.L. et al. Clinical prediction models for methotrexate treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2022;56:152076. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.152076
 12. Прикладная фармакогенетика: монография. Под ред. Д.А. Сычева. М.: Триада, 2021. Applied pharmacogenetics: monograph. Ed. D.A. Sychev. Moscow: Triada, 2021. (In Russ.).
 13. Девальд И.В., Ходус Е.А., Хромова Е.Б. и др. Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2019;57(2):149–53. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-149-53
Devald I.V., Khodus E.A., Khromova E.B. et al. Allelic polymorphisms of thymidylate synthase gene and their haplotypes as predictors of the therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2019;57(2):149–53. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-149-53

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочитали и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. К.Ю. Мысливцова: поиск, анализ, интерпретация данных литературы, написание первоначального варианта статьи, оформление статьи в соответствии с правилами журнала; И.В. Девальд: основной вклад в концепцию и дизайн исследования, координация исследования, получение, анализ и интерпретация данных литературы, редактирование статьи, окончательное утверждение версии для публикации; Е.А. Ходус: разработка концепции, плана и дизайна исследования, интерпретация данных, написание статьи; Г.Л. Игнатова: анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. K.Y. Myslivtsova: search, analysis, interpretation of literature data, writing the original version of the article, article design in accordance with the rules of the journal; I.V. Devald: main contribution to the concept and design of the study, coordination of the study, acquisition, analysis and interpretation of literature data, editing of the article, final approval of the version for publication; E.A. Khodus: development of the concept, plan and design of the study, data interpretation, writing an article; G.L. Ignatova: data analysis and interpretation, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Девальд / I.V. Devald: <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>
К.Ю. Мысливцова / K.Y. Myslivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-8055-9207>
Е.А. Ходус / E.A. Khodus: <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>
Г.Л. Игнатова / G.L. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Conflict of interests. The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.