ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ МЕТОТРЕКСАТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Самандарова Мая Исматиллаевна
Маджидова Якутхон Набиевна
Ташкентский Государственный Медицинский Университет
https://doi.org/10.5281/zenodo.20304425

Актуальность: Генетические полиморфизмы могут существенно влиять на индивидуальную чувствительность к нейротоксическим эффектам метотрексата, что требует изучения для оптимизации терапевтических протоколов.

Цель: Определить ассоциации между полиморфизмами генов фолатного цикла и транспортеров лекарственных средств с развитием когнитивных нарушений у детей с ОЛЛ, получающих высокодозную терапию метотрексатом.

Материалы и методы: Исследование случай-контроль включало 156 детей с ОЛЛ (78 с когнитивными нарушениями, 78 контролей). Генотипирование проводилось для полиморфизмов MTHFR C677T и A1298C, RFC1 G80A, ABCB1 C3435T, ABCC3 C-211T и TYMS 2R/3R. Когнитивная оценка выполнялась через 2 года после завершения лечения. Анализировались кумулятивные дозы метотрексата и фармакокинетические параметры.

Результаты: Гомозиготное носительство MTHFR 677TT ассоциировалось с 3.2-кратным увеличением риска тяжелых когнитивных нарушений (ОШ=3.2, 95% ДИ: 1.6-6.4, p=0.001). Полиморфизм ABCB1 3435TT коррелировал с замедленным клиренсом метотрексата и повышенным риском нейротоксичности (ОШ=2.1, 95% ДИ: 1.1-4.0, p=0.025). Комбинация неблагоприятных генотипов (≥3) увеличивала риск в 5.7 раза (p<0.001). У носителей высокорисковых генотипов снижение дозы метотрексата на 20% не влияло на эффективность лечения, но значимо уменьшало нейротоксичность.

Выводы: Фармакогенетическое тестирование может использоваться для персонализации дозирования метотрексата с целью минимизации нейротоксичности при сохранении терапевтической эффективности у детей с ОЛЛ.