

УДК 616-099

БИОМАРКЕРЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**Райская Анастасия Андреевна,**

студент, email: rayana08.10@mail.ru

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, Екатеринбург**Зудова Алевтина Игоревна,**

ассистент кафедры нормальной физиологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, Екатеринбург

email: tina.zudova@mail.ru

Аннотация

Поражения печени, вызванные лекарственными средствами, относятся к большой проблеме клинической медицины и фармакотерапии. Для своевременной и более точной диагностики лекарственного поражения печени в настоящее время существенное внимание стало уделяется биомаркерам. Поэтому целью данного исследования стало изучить данные о биомаркерах лекарственного поражения печени по данным литературы.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные поражения печени, биомаркеры, интерлейкины, микро-РНК, коэффициент Де Ритиса.

BIOMARKERS OF DRUG -INDUCED LIVER DAMAGE**Anastasia A. Raiskaia,**

Ural state medical university, Yekaterinburg

Alevtina I. Zudova,

Ural state medical university, Yekaterinburg

ABSTRACT

Drug-induced liver damage is a major problem in clinical medicine and pharmacotherapy. For timely and more accurate diagnosis of drug-induced liver damage, significant attention has now been paid to biomarkers. Therefore, the purpose of this study was to examine data on biomarkers of drug-induced liver injury from the literature.

Keywords: drug-induced liver damage, biomarkers, interleukins, micro-RNA, De Ritis coefficient

ВВЕДЕНИЕ

Биомаркеры давно используются как в медицине, так и при разработке лекарственных средств. Рабочей группой National Institute of Health (США) в 2001 г. предложено следующее определение биомаркеров: это характеристика, которая может служить индикатором физиологического и патологического биологического процесса или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство. В дальнейшем определение было уточнено. Так, по современным представлениям, биомаркеры – это объективно исследуемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, воспроизводимостью и надежностью, что позволяет отражать интенсивность физиологических процессов, состояние здоровья, степень риска или факт развития болезни, ее стадию и прогноз. [1]

В настоящее время выделяют несколько фенотипов (клинических форм) ЛПП: идиосинкразическое ЛПП, острая печеночная недостаточность, системные реакции (DRESS-синдром), лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит и др. [2]

Список лекарственных средств, приводящих к лекарственно-индуцированному аутоиммунному гепатиту (ЛИ-АИГ) пополняется ежегодно. Данный вариант гепатита развивается при передозировке ряда лекарственных средств, таких как: диклофенак, амоксициллин-клавуланат, интерферон β , БАД и многие другие. В обзоре Zhao et al. [3] указывается, что доля ЛИ-АИГ составляет до 15 % от всех случаев ЛПП. [4]

Возникновение прямого лекарственного поражения печени напрямую зависит от принятой дозы препарата, при этом токсическая доза, поражающая печень, у пациентов может варьировать. В последние годы наиболее частой причиной такого лекарственного поражения печени является ацетаминофен (парацетамол).

Проблема точности диагностики лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛПП) связана с отсутствием в клинической практике специфических биомаркеров, а также множеством форм ЛПП. Унифицированные биомаркеры, позволяющие предсказать развитие ЛПП, на сегодняшний день не идентифицированы. [2]

Цель исследования – проанализировав данные литературных источников, изучить потенциально перспективные биомаркеры лекарственного поражения печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В литературном обзоре использовались статьи и рефераты, опубликованные с 2018 года в базах данных: “Pubmed”, “Elibrary”, “Scholar.google.ru”, “Kiberleninka”. Поиск производился по ключевым словам: биомаркер, токсичность препаратов, поражение печени, интерлейкины, коэффициент де Ритиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До сегодняшнего дня не определены специфические биомаркеры ЛПП. Для более точной диагностики и определения степени тяжести поражения печени, вызванного лекарственными средствами, рекомендуется использовать значения аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), однако, необходимо помнить о внепеченочных причинах увеличения уровней данных биохимических маркеров. Так, ЩФ увеличивается при беременности, заболеваниях костной системы, слюнных желез. ГГТП повышается при заболеваниях почек, легких и поджелудочной железы.

Для определения связи между приемом лекарственного средства с развитием лекарственного поражения печени предложено использовать шкалу CIOMS/RUCAM.

Данная шкала хорошо применима в качестве количественного метода оценивания при поражении печени. [2]

В последние годы были предложены новые маркеры ЛПП: глутаматдегидрогеназа (ГлДГ), малатдегидрогеназа (MDH), аргиназа (ARG-1), сорбитолдегидрогеназа (СД). По данным литературы, перспективным признается изучение микро-РНК, цитокератина-18 как биомаркеров лекарственного поражения печени. В качестве перспективных маркеров лекарственно-индуцированного поражения печени, вызванного тровафлоксацином и кларитромицином, в литературных данных приводят интерферон- γ , интерлейкин1 α и интерлейкин-6. Однако клиническая значимость выявления данных биомаркеров остается предметом дискуссии; возникают сомнения, что их обнаружение может служить основанием для воздержания от проведения лечения. [1]

Протеомные биомаркеры, например, белок острой фазы воспаления - аполипопротеин E, также описываются в качестве перспективных биомаркеров риска развития ЛПП. При этом повышение экспрессии аполипопротеина E в 89% случаев указывала на ЛПП. Однако, данный биомаркер - впрочем, как и многие другие - не позволяет определить этиологический агент при передозировке пациентом нескольких препаратов. [5]

Биомаркеры ЛПП

В качестве потенциальных биомаркеров ранних стадий ЛПП рассматриваются микроРНК (miRNA). В исследованиях K. Wang et al. [6] на мышах, которым вводили ацетаминофен, было показано, что miRNA в плазме могут оцениваться как информативные и чувствительные маркеры ЛПП.

Микро-РНК (miRNAs) - это класс высококонсервативных, малых некодирующих РНК с длиной 20–22 нуклеотида. Микро-РНК отвечают за процессы пролиферация, дифференцировка, апоптоз клеток. Важной характеристикой микро-РНК, с клинической точки зрения, является их неожиданная стабильность в кровообращении, что делает их потенциально полезными в качестве биомаркера для использования в клинической практике.

В практике наиболее применимыми методами определения микро-РНК являются гибридизация с флуоресцентными зондами и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени. Это позволяет эффективно анализировать уровни циркулирующих микро-РНК, выделяя из биологических жидкостей, и использовать их в качестве биомаркера при различных патологиях.

Исследования последних лет [7] показали, что микроРНК экспрессируются в печени и модулируют разнообразный спектр ее функций. Нарушение регуляции экспрессии микро-РНК может быть основным патогенным фактором многих заболеваний печени, в том числе вирусного гепатита, гепатоцеллюлярной карциномы, поликистоза печени. Предполагается, что молекулы микро-РНК участвуют в регуляции и дифференцировке всех типов клеток печеночной ткани, включая клетки Купфера. Избыточная экспрессия различных специфических микро-РНК может замедлять или стимулировать печеночный фиброз печени.

Таким образом, специфические микро-РНК играют причинную роль в формировании и течении заболеваний печени. Например, снижение уровня микро-РНК-122 наблюдалось при фиброзе печени, индуцированным СС14 у лабораторных животных (мышей), в активированных звездчатых клетках. Однако вклад микро-РНК-122 и механизмы, которые лежат в основе снижения их уровня, на настоящее время не до конца изучены. Циркулирующие микро-РНК-122 были оценены как потенциальные неинвазивные биомаркеры активации звездчатых клеток, фиброза печени и прогноза у пациентов с вирусным гепатитом. [8]

Цитокератин-18 (СК18). Клеточное расположение СК18, также известного как KRT18, и характер расщепления данного белка делают его потенциальным биомаркером ЛПП.

СК18 - это промежуточный белок I типа с высокой концентрацией в гепатоцитах и холангиоцитах, составляющий 5% от общего белка печени. Гетеродимеры СК8/СК18 являются эластичным и адаптируемым каркасом для гепатоцитов, способным выдерживать механические и немеханические нагрузки, такие как те, с которыми сталкиваются при ЛПП. Помимо того, что СК18 обеспечивает жизненно важную защиту эпителиальных клеток печени, он может помочь устранить некоторые из существующих пробелов в знаниях традиционных маркеров ЛПП.

СК18 может помочь определить механизм повреждения гепатоцеллюлярной системы. Традиционные диагностические маркеры дают ограниченное представление о механизме повреждения гепатоцеллюлярной системы, в то время как уровень как полноразмерного СК18, так и фрагменты расщепляемого каспазой СК18 (ссСК18) в сыворотке или плазме крови отражают степень некротического повреждения гепатоцеллюлярной ткани и/или апоптоза).

Во время острого и хронического гепатоцеллюлярного повреждения некротизированные клетки пассивно высвобождают полноразмерный СК18 в кровоток из-за потери целостности клеточной мембраны. При апоптозе СК18 подвергается протеолизу, способствующему разрушению цитоскелета, и высвобождается в кровоток в виде стабильных фрагментов ссСК18 [9]

Интерферон- γ , (IFN- γ) - физиологически вырабатываемый естественными клетками-киллерами и Т-лимфоцитами, обладает плеiotропными функциями, например, модулирует иммунный ответ и защиту опухоли. В отличие от IFN- α , в большинстве клинических исследований не сообщалось о цитостатической активности IFN- γ . Однако IFN- γ был идентифицирован как ингибитор синтеза внеклеточного матрикса путем антагонизации трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). [10]

Интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α). Было показано, что цитокины семейства ИЛ-1, в частности ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-33 и ИЛ-18, высвобождаются мертвыми клетками печени, что приводит к активации иммунных путей реакции на гибель клеток и, в конечном итоге, к развитию патологий печени.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). Интерлейкин-6 – это цитокин с целым рядом функций, таких как: координация воспалительного ответа, онкогенез, гемопоэз и др. ИЛ-6 секретируется многими клетками: иммунными (макрофагами, Т-клетками), фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, глиальными и эпителиальными клетками.

ИЛ-6 выполняет функцию медиатора защитных процессов от инфекций и повреждения тканей. Кроме того, данный цитокин оказывает влияние на синтез провоспалительных цитокинов, ингибируя их выработку; поддерживает гомеостаз глюкозы, тем самым может оказывая гормоноподобное действие на печень, также снижает синтез белков (альбумина и преальбумина).

В литературе имеются данные о возможности использования данного цитокина в качестве биомаркера при оценке степени тяжести острого панкреатита. Также описываются данные об активации каскада цитокинов при циррозе печени, но при этом вопрос влияния цитокинов, а в частности ИЛ-6, на активацию патологического процесса в печени при развитии цирроза и портальной гипертензии остается не до конца изученным. Учитывая неоднородность сведений в литературных источниках по вопросам уровня цитокинов в сыворотке крови и их эффектов, исследования механизмов патогенеза и осложнений при заболеваниях печени в настоящее время продолжают.

Отношение АЛТ/АСТ. Коэффициент де Ритиса – соотношение активности сывороточных АСТ и АЛТ. Значение коэффициента в норме составляет $1,33 \pm 0,42$ или $0,91-$

1,75. Расчёт данного коэффициента де Ритиса применим только при выходе активностей данных ферментов за пределы референсных значений.

В клинической практике широко используется определение активности ферментов печени (АСТ и АЛТ) в периферической крови для диагностики некоторых заболеваний. Определение активности в крови данных ферментов имеет диагностическое значение по той причине, что данные ферменты обладают органоспецифичностью, а именно: АЛТ преобладает в печени, а АСТ – в миокарде. Так, при инфаркте миокарда, активность АСТ в крови возрастает в ~8-10 раз, тогда как АЛТ только – в 1,5-2 раза. При заболеваниях печени активность АЛТ в сыворотке крови увеличивается в ~8-10 раз, а АСТ – в 2-4 раза по сравнению с нормой. Коэффициент Ритиса снижается до 0,6. Однако при циррозе печени этот коэффициент увеличивается, что свидетельствует о некрозе клеток, при котором в кровь выходят обе формы АСТ.

ВЫВОДЫ

МикроРНК-122 в настоящий момент является потенциальным биомаркером при диагностике лекарственного поражения печени, превосходящими аланинаминотрансферазу по чувствительности и специфичности. Однако нет четко установленной корреляции между уровнем этого биомаркера в сыворотке крови и степенью тяжести морфологических поражений печени. В связи с этим нужны другие маркеры, способные рано предсказывать развитие ЛПП и отличать поражения печени от поражений других систем органов.

Внимание к безопасности применения лекарственных средств как в терапевтических дозах, так и при передозировках должно быть усилено со стороны как врачей, так и фармакологов. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность и безопасность лечения, является проблемой, требующей дальнейшего изучения.

Список литературы:

1. Осипова Т.В., Бухман В.М. Биомаркеры трансляционной медицины // Российский терапевтический журнал. 1'2018 том 17. сс 7, 10. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_32536091_46817605.pdf (дата обращения: 20.04.2024)
2. Шелихова Е.О., Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Лекарственно-индуцированное поражение печени: новые возможности диагностики // Крымский терапевтический журнал 2020, №2. сс 64, 66. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44139901> (дата обращения: 21.04.2024)
3. Zhao SX, Zhang YG, Tan PF. Clinical features of drug-induced autoimmune hepatitis and drug-induced liver injury: a comparative analysis. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2016; 24(4):302-306.
4. Буеверов А.О., Буеверова Е.Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 163(3). с 92. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-predstavleniy-o-lekarstvennyh-porazheniyah-pecheni> (дата обращения: 20.04.24)
5. Буеверов А.О. Прогресс в изучении лекарственных поражений печени // высокотехнологическая медицина. 2019 №4. с 16. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42467571> (дата обращения: 21.04.2024)

6. Mikaelian I., Cameron M., Dalmas D.A. et al. Nonclinical safety biomarkers of drug-induced vascular injury: current status and blueprint for the future. *Toxicol Pathol* 2014;42(4):635–57. DOI: 10.1177/0192623314525686. PMID: 24777748.
7. Sakamoto T, Morishita A, Nomura T, et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol Med Rep*. 2016 Oct;14(4):3350–6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
8. Парпибоева Д.А., Шукурова Ф.Н., Каримов М.Ш. Клеточно-молекулярные механизмы фиброза печени: роль микро-РНК-122 при хронических вирусных гепатитах // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 180 (8). сс 51-52. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_44051794_64377877.pdf (дата обращения: 19.04.2024)
9. Samantha Korver, Joanne Bowen, Kara Pearson, et al. The application of cytokeratin-18 as a biomarker for drug-induced liver injury // *Archives of Toxicology*. 2021. 95(11). pp. 3437-3438. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322741/> (дата обращения: 21.04.2024)
10. Hong-Lei Weng, Bao-En Wang, Ji-Dong Jia et al. Effect of Interferon-Gamma on Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomized Controlled Study // *Clinical Gastroenterology and Hepatology* volume 3, issue 8 P819-828 URL: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(05\)00404-0/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(05)00404-0/fulltext) (дата обращения: 21.04.2024)

References:

1. Osipova T.V., Bukhman V.M. Biomarkers of translational medicine // *Russian Therapeutic Journal*. 1'2018 volume 17. pp. 7, 10. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_32536091_46817605.pdf (access date: 04/20/2024)
2. Shelikhova E.O., Klyaritskaya I.L., Maksimova E.V. Drug-induced liver damage: new diagnostic possibilities // *Crimean Therapeutic Journal* 2020, No. 2. pp. 64, 66. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44139901> (access date: 04/21/2024)
3. Zhao SX, Zhang YG, Tan PF. Clinical features of drug-induced autoimmune hepatitis and drug-induced liver injury: a comparative analysis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2016; 24(4):302–306.
4. Bueverov A.O., Bueverova E.L. Evolution of ideas about drug-induced liver damage. // *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019; 163(3). с 92. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/evolyutsiya-predstavleniy-o-lekarstvennyh-porazheniyah-pecheni> (access date: 04/20/24)
5. Bueverov A.O. Progress in the study of drug-induced liver injuries // *high-tech medicine*. 2019 No. 4. from 16. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42467571> (access date: 04/21/2024)
6. Mikaelian I., Cameron M., Dalmas D.A. et al. Nonclinical safety biomarkers of drug-induced vascular injury: current status and blueprint for the future. *Toxicol Pathol* 2014;42(4):635–57. DOI: 10.1177/0192623314525686. PMID: 24777748.

7. Sakamoto T, Morishita A, Nomura T, et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol Med Rep.* 2016 Oct;14(4):3350–6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
8. Parpiboeva D.A., Shukurova F.N., Karimov M.Sh. Cellular and molecular mechanisms of liver fibrosis: the role of microRNA-122 in chronic viral hepatitis // *Experimental and clinical gastroenterology.* 2020; 180 (8). ss 51-52. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_44051794_64377877.pdf (access date: 04/19/2024)
9. Samantha Korver, Joanne Bowen, Kara Pearson, et al. The application of cytokeratin 18 as a biomarker for drug-induced liver injury // *Archives of Toxicology.* 2021. 95(11). pp. 3437-3438. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322741/> (access date: 04/21/2024)
10. Hong-Lei Weng, Bao-En Wang, Ji-Dong Jia et al. Effect of Interferon-Gamma on Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomized Controlled Study // *Clinical Gastroenterology and Hepatology* volume 3, issue 8 P819-828 URL: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(05\)00404-0/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(05)00404-0/fulltext) (date of access: 04/21/2024).