

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ АНТИРЕТРОВИРУСНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Курбат М. Н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. В настоящее время заболевания, связанные с токсическими поражениями печени, занимают ведущее место среди патологий, вызывающих необратимые нарушения в функционировании всех систем организма. Это связано с тем, что печень является не только органом, в котором протекают центральные звенья обмена белков, липидов и углеводов, но и барьером на пути всех чужеродных веществ, попадающих в организм человека.

Несмотря на то, что отмена препарата, применение которого как побочный эффект вызывает гепатопатию, приводит в большинстве случаев к исчезновению симптомов поражения печени, проблема остается актуальной ввиду того, что не всегда представляется возможность прекращения приема препарата или замены его другим препаратом, не оказывающим негативного действия на печень, без ущерба для лечения основной патологии (онкологические заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания и др.) [1].

Цель – изучить биохимические и молекулярно-генетические механизмы возникновения метаболических нарушений в организме при развитии токсического поражения печени на фоне введения антиретровирусных лекарственных средств.

Методы исследования. Объектом клинической части исследования явились пациенты с диагнозом ВИЧ-инфекции, которые получали антиретровирусную терапию (АРТ) в соответствии с утвержденными клиническими протоколами. Критерии включения: верификация диагноза ВИЧ-инфекция (ИФА, иммунный блоттинг, ПЦР), наличие иммунологического (CD4) и вирусологического (вирусная нагрузка) мониторинга эффективности АРТ, добровольное с письменным информированным согласием участие пациентов, отсутствие перерывов в приеме антиретровирусных препаратов (при их назначении). Контрольной группой (n=30) служили относительно

здоровые доноры. Диагностика токсического (лекарственного) поражения печени (ЛПП) у пациентов проведена в соответствии с международными критериями гепатотоксичности Национального института изучения рака (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria. Veers. 2.0. 1999).

Генотипирование пациентов осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия). Определение биохимических показателей проводили с применением общепринятых методов.

Результаты и их обсуждение. Организм в целом, а печень в частности, обладают большим резервом защиты и восстановления, но длительное действие агрессивных факторов окружающей среды и образа жизни приводит к угасанию адаптивных функций организма, что в конечном итоге проявляется как болезнь, вызванная патогенным фактором (в данном случае лекарственными препаратами), требующая соответствующего лечения. Важное значение в развитии ЛПП имеют наследственные генетически обусловленные факторы [2].

При исследовании частоты встречаемости исследуемых генотипов обнаружено, что генотип АА гена редуктазы метионинсинтазы MTRR (Ile22Met) у пациентов с выявленной гепатотоксичностью при приеме АРТ встречается в 2 раза чаще, чем у ВИЧ-инфицированных лиц без признаков поражения функции печени на фоне АРТ. Причем, длительность приема антиретровирусных лекарственных средств у пациентов с и без гепатотоксичностью статистически значимо не отличалась.

В тоже время у пациентов с гепатотоксичностью частота встречаемости генотипа СТ гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (C677T) в 2,3 раза выше у пациентов с лабораторными признаками гепатотоксичности, развившейся на фоне АРТ. При наличии у пациентов генотипа СТ гена MTHFR C677T (Ala222Val), относительный шанс развития ЛПП составляет 3,6 (95% ДИ 1,20-10,80).

Так же установлено, что носители генотипа СТ обладают высоким риском развития ЛПП при проведении АРТ с использованием стандартных схем, сочетающих применение двух лекарственных средств из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, и третьего препарата одного из двух классов: ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы либо

ингибиторов протеазы. Гомозиготное носительство СС или ТТ не ассоциировано с риском развития гепатотоксичности при проведении АРТ. Токсичность препаратов возрастает при комбинированном применении нескольких препаратов. Так, одновременное применение более 5 препаратов увеличивает вероятность развития лекарственной гепатопатии на 80% [1].

В связи с разнообразием механизмов биотрансформации ЛС, патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате самых различных изменений ферментов семейства цитохромов Р450. В том числе имеется достаточно данных о генетической природе дефектов в их работе. Нами показано отсутствие ассоциации CYP2C9 (Arg144Cys) и CYP2C9 (Ile359Leu) с развитием ЛПП, что вероятно, свидетельствуют об иных патогенетических механизмах лекарственно-индуцированного поражения гепатоцитов при терапии ВИЧ-инфекции. Вероятно, точкой приложения токсического воздействия антиретров (в особенности ингибиторов обратной транскриптазы) является не микросомальное окисление с вовлечением CYP2C9, а воздействие на метаболизм в митохондриях, путем прямого ингибирования матричных синтезов с участием митохондриального генома и опосредованно, вследствие нарушения энергетических процессов, генерации активных форм кислорода, а также запуском митохондриального пути апоптоза гепатоцита [3].

При этом биотрансформация ксенобиотика сопряжена нередко с образованием высокореакционных промежуточных продуктов и инициацией свободнорадикальных процессов, что может привести к повреждению органа. Получившая признание концепция свободнорадикальных механизмов повреждения клетки предполагает, что свободные радикалы, несомненно, могут играть важную роль в патогенезе химического поражения печени в организме, а антиоксиданты являются средствами патогенетического лечения. При исследовании антиоксидантной активности в плазме крови ВИЧ-инфицированных пациентов выявлено возрастание концентрации убихинона на 25,3% и α -токоферола на 18,6% при токсическом поражении печени антиретровирусными лекарственными средствами, а также положительная корреляция между данными показателями у

ВИЧ-инфицированных пациентов с лабораторными признаками гепатотоксичности ($R=0,47$; $p<0,0001$).

При АРТ установлена тесная положительная взаимосвязь между участниками митохондриального апоптоза BAX и Bcl-2 ($R=0,49$, $p<0,05$) и трансаминазами АлАТ и АсАТ ($R=0,65$, $p<0,05$). Однако между факторами апоптоза и ферментами трансаминирования не выявлено достоверных корреляций, что указывает на разность этих патогенетических звеньев, несмотря на общность диагностических характеристик повреждения митохондрий. Учитывая, что BAX и Bcl-2 являются антагонистами в запуске апоптоза, наличие положительной корреляции между ними регулирует гибель клетки. При цитолизе, сопровождающимся выходом клеточных ферментов в плазму крови и выявляемом при скрининге поражения печени разрушение клеточной стенки в следствии апоптоза является основополагающим. Полагаем, что исчезновение корреляций между проапоптотическим факторами является плохим прогностическим признаком в развитии гепатотоксичности и может быть использовано для ранней диагностики ЛПП.

Выводы. Высокий риск развития поражения гепатитов, вызванных применением антиретровирусных лекарственных средств, служит предпосылкой для поиска ранних (доклинических) маркеров нарушения метаболизма в гепатоцитах, которые позволят осуществить индивидуальный подход при планировании АРТ и предоставит возможность избежать токсического действия лекарственных средств на печень ВИЧ-инфицированных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курбат, М. Н. Гепатотоксичность стартовой схемы антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции / М. Н. Курбат, В. М. Цыркунов, И. А. Кондратович // Медицинская панорама. – 2015. – № 1. – С. 3–6.
2. Identification of metabolites, clinical chemistry markers and transcripts associated with hepatotoxicity / A. Buness [et al.] // PLoSOne. – 2014. – Vol. 16, N. 9 (5). – e97249.
3. Investigating Organ Toxicity Profile of Tenofovir and Tenofovir Nanoparticle on the Liver and Kidney: Experimental Animal Study / A. I. Peter [et al.] // Toxicol Res. – 2018. – Vol.34, N.3. – P. 221–229.