Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)
2017. Volume 7. Issue 6

ID: 2017-06-213-A-13780 Краткое сообщение

Макаев А.А.

Современные направления этиотропной терапии вирусного гепатита В

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра фармакологии

Научный руководитель: к.м.н. Луцевич К.А.

Резюме

В работе освещен перспективный метод лечения хронического вирусного гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, биринапант, апоптоз

Инфицирование вирусом гепатита В (HBV) остается глобальной проблемой здравоохранения, и, по оценкам, около 2 миллиардов людей во всем мире были инфицированы этим вирусом, более 350 миллионов людей больны. Гепати́т В — антропонозное вирусное заболевание, вызываемое возбудителем вирус гепатита В из семейства гепаднавирусов. Механизм передачи инфекции — парентеральный. Заражение происходит естественным (половой, вертикальный, бытовой) и искусственным (парентеральным) путями.

Гепатит В является вирусной инфекцией, поражающей печень и способной вызвать как острую, так и хроническую болезнь — гепатит. Острый гепатит В протекает с двумя исходами: полной элиминацией вируса и оставлением стойкого иммунитета или переходит в хроническую форму, при которой протекает волнообразно. Гепатоциты заменяются на клетки соединительной ткани, развивается фиброз и цирроз печени, либо развивается первичноклеточный рак печени. По данным ВОЗ более 95 % взрослых людей заболевших гепатитом В, выздоравливают, однако в среднем за последние 5 лет 686 000 человек умирают ежегодно от инфекции гепатита В, и его осложнений включая цирроз и рак печени в результате хронической инфекции гепатита В.

Патогенез поражения печени при гепатите В является опосредованная цитотоксическими лимфоцитами реакция лизиса гепатоцитов, на поверхности которых находится вирусный антиген Hbs. Выделяют 10 генотипов вируса: A, B, C, D, E, F, G, H, I и J. ВОЗ утверждены и рекомендованы для лечения следующие группы препаратов

Противовирусные препараты прямого действия (ППРД):

1. нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
· ламивудин (Epivir), телбивудин (Tyzeka), энтекавир (Baraclude)
2. нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы
· адефовир (Hepsera), тенофовир (Viread)

Иммуномодуляторы:

· интерферон альфа-2а, пэгилированный интерферон альфа-2а (Pegasys)

До сегодняшнего момента в случае перехода инфекции в хроническую форму не существовало способов элиминации вируса. Существующие схемы лечения были направлены лишь на отдаления наступления цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. В ряде научных статей [2, 5] было показано, что для генотипов вируса гепатита В, выделенных у хронических больных, было характерно подавлять механизмы апоптоза гепатоцитов. В некоторых статьях [1, 6] также было показано, что для хронического гепатита В характерно наличие в печени активированных (содержащих лиганд Fas L внешнего ко фактора, запускающего в клетках *апоптоз)* внутридольковых лимфоцитов. В таких условиях цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) атакуют гепатоциты содержащие Hbs антиген по перфорин-гранзимовому механизму реакции гиперчувствительности замедленного типа. Это лежит в основе развития цирроза и фиброза печени. Так же в ряде исследований показано, что некоторые варианты генотипа вируса подавляют экспрессию белка p53, который активируется при появлении повреждений или чужеродной ДНК. Так же вирусом стимулируется экспрессия антиапоптических протеинов комлекса Bcl-2. В норме при повреждении результатом активации p53 является остановка клеточного цикла, при сильном стрессовом сигнале (появлению чужеродной ДНК)— запуск апоптоза. Так как ядро клетки не может вызвать аутолизис, запускается митохондриальный путь активации апоптоза, где p53 репрессирует транскрипцию анти-апоптозного белка Bcl2 и активирует транскрипцию про-апоптозных белков Bax, Noxa, p53AIP1 и Puma. Кроме того, p53 активирует внешние про-апоптозные лиганды, такие как Fas, стимулируя транскрипцию генов FAS. Митохондриальный путь апоптоза представляет из себя цепоцку каскадных химических реакций, важнейшей из них является образование Smac/diablo белка высвобождающегося из межмембранного пространства митохондрий, реакция белков IAP/SMAC происходит через smac N-терминаль AVPI обязательный мотив. Помимо этого в комплекс вовлекается каспаза 9, что активирует белок IAP, содержащий на своих трех BIR доменах связанные активные сайты каспаз. Матрица IAP распадается и ферменты-каспазы уничтожают клетку. IAP в свою очередь также может активироваться внешним путем через Fas рецептор и далее каспазу 8, которая образует белки посредники, активирующие механизм митохондриального апоптоза. IAP, ингибируя и связывая каспазы 3, 6, 7, непосредственно уничтожающих клетку, является ключевым регуляторным звеном апоптоза. В условиях нормы антиапоптические белки Bcl-2 участвуют в деградации каспаз за счёт убиктивин-лигазной активности, взаимодействуя с 4 RING-доменом IAP и связывая другие молекулы митохондриального каскада, такие как цитохром С и Apaf-1. В результате, к комплексу IAP каспазы присоединяется белок убиквитин, что является сигналом для поглощения и переваривания такого комплекса протеосомами. Можно сделать вывод, что для хронического течения вирусного гепатита характерно выпадение конечного звена апоптоза регуляции IAP, при активировании внутридольковых лимфоцитов за счет Hbs антигена и сохранения функций сигнальных молекул апоптоза. Ранее был создан противоопухолевый препарат Birinapant. Среди механизмов, используемых инфицированными клетками, чтобы уклониться от апоптоза, как было указанно выше, является дерегуляция ингибитора апоптоза (IAP) белков. Возобновление апоптоза - перспективное направление для полной элиминации вируса у больных хроническим гепатитом. Маленькие комплексы молекул составят новую группу противоопухолевых средств - миметиков AVPI SMAC из класса индукторов апоптоза. Препарат

 © Bulletin of Medical Internet Conferences, 2017

Birinapant (TL32711), дуальный SMAC-миметик, разработаный, чтобы преодолеть IAP-опосредованную устойчивость апоптоза раковых клеток. Молекула препарата очень плотно связывается с AVPI участком молекулы SMAC, вызывая сильную стимуляцию комплекса SMAC/ IAP большую по силе и скорости развития реакции, чем реакция Bcl-2 с RING доменом. Birinapant связывался с областями BIR3 IAP1, IAP2, высвобождая каспазы 3,6,7. Также стала возможной реакция проапотических ЦТЛ с Fas на поверхности клетки через FLIP, формирование RIPK1 комплекса с каспазой-8, которая усиливает апоптоз. Успех лечения зависит от трех факторов: способности клеток печени к апоптозу, сохранению иммунного ответа ЦТЛ на пораженные гепатоциты, замедлению скорости вируса к репликации. Как известно в ходе цикла репликации вируса на матрице вирусной ДНК, вирусная ДНК-полимераза синтезирует прегеномную РНК в ядре, затем комплекс прегеномной РНК и вирусной ДНК полимеразы выходит в цитоплазму клетки где на этой матрице синтезируются вирусные белки, а затем вирусная ДНК-полимераза, обладающая свойствами обратной транскриптазы, формирует геномную ДНК вируса. Таким образом, подавляя обратную транскрипцию препаратами, например, Энтекавиром, и одновременно стимулируя апоптоз препаратом Birinapant, можно добиться полной элиминации вируса из гепатоцитов.

По данным обзоров проведенных исследований в западных странах, в большинстве случаев наблюдалось полное удаление вируса гепатита В из организма при сочетании биринапанта 30мг/кг 1 раз в неделю, с энтекавиром 0,5 мг 1 раз в день на протяжении 5 недель. Монотерапия препаратом Birinapant приводила к излечению лишь половины заболевших. Применение препаратов интерферона в сочетании с биринапантом наоборот приводит к сероконверсии вируса, эффективность проведения противовирусной терапии падает до 20 процентов.

Заключение

Эффективность лечения прямо коррелирует с иммуногенностью вирусных HbsAg на поверхности гепатоцитов, и скоростью размножения вируса.

Подавляя репликацию вируса на стадии обратной транскрипции, и активируя апоптоз можно добиться полной элиминации вируса гепатита В в гепатоцитах меченных вирусным антигеном Hbs, в период лечения.

Негативный исход лечения наступает в случае сероконверсии вируса, и значительного снижения гепатоцитов содержаших поверхностный HbsAg.

Литература

1. Экспрессия Fas, FasL и bcl-2 на внутридольковых лимфоцитах в печени при различных вариантах естественного течения и исхода хронической HBV- и HCV-инфекции В. Е. Карев ФГБУ "Научно-исследовательский институт детских инфекций" ФМБА, Санкт-Петербург. Архив патологии. 2014;76(1): 16-21
2. Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы Информационный бюллетень А. О. Буеверов, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
3. Hayashi N., Mita E. Fas system and apoptosis in viral hepatitis//J. Gastroenterol. Hepatol. - 1997.-Vol.l2. - S.223-226.
4. Birinapant (TL32711), a bivalent SMAC mimetic, targets TRAF2-associated cIAPs, abrogates TNF-induced NF-κB activation, and is active in patient-derived xenograft models. Benetatos CA1, Mitsuuchi Y, Burns JM, Neiman EM, Condon SM, Yu G, Seipel ME, Kapoor GS, Laporte MG, Rippin SR, Deng Y, Hendi MS, Tirunahari PK, Lee YH, Haimowitz T, Alexander MD, Graham MA, Weng D, Shi Y, McKinlay MA, Chunduru SK. Mol Cancer Ther. 2014 Sep;13(9):2246-7. Dosage error in article text.
5. Hepatitis B virus and inhibitor of apoptosis proteins – a vulnerable liaison G. Ebert, M. Pellegrini Cell Death Discovery, Published online: 22 February 2016; | doi:10.1038/cddiscovery.2016.14
6. Карев В.Е., Лобзин Ю.В., Цинзерлинг В.А. Сравнительная характеристика клинического течения, повреждения и регенерации печени при хронической HBV- и HCV-инфекции. Журнал инфектологии. 2013; 5 (1): 91-8