

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ЛЕЧЕНИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА Е РИБАВАРИНОМ

Воронин Е.А.¹, Юрченко А.С.²

¹Воронин Егор Александрович – студент;

²Юрченко Александр Сергеевич – студент,
кафедра медико-профилактического дела,
медицинский институт

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
г. Белгород

Аннотация: вирус гепатита Е (ВГЕ), важный агент вирусного гепатита во всем мире, может вызвать серьезные инфекции у беременных женщин и пациентов с ослабленным иммунитетом. На данный момент вирус гепатита Е может лечиться только рибаварином (РБВ). Основными недостатками этой терапии являются то, что РБВ не одобрен для введения беременным женщинам и что вирус может приобретать мутации, которые делают популяцию менее чувствительной или даже устойчивой к РБВ. Один из предлагаемых способов действия – прямое мутагенное действие на вирусные геномы.

Ключевые слова: вирус гепатита Е, рибавирин, РНК-вирусы, мутаген, внутренняя популяция.

Введение

В 50-80 годы XX века в Юго-Восточной Азии регистрировали вспышки гепатита, обозначаемые как «вспышки неясной этиологии». В 1980 году M.S. Khurgo с соавторами опубликовал работу, в которой представил описание вспышки вирусного гепатита среди населения Кашмирской долины Индии (275 заболевших, у 12 зарегистрирован фульминантный гепатит, 10 человек погибло). Отсутствие серологических маркеров острого гепатита А у заболевших позволило расценить данный случай как вспышку «гепатита ни-А ни-В».

ВГЕ представляет собой неразвитый одноцепочечный РНК-вирус с геномом 7,2 кб положительной ориентации. Три открытых рамки считывания (ОРС) кодируют:

1) неструктурных белков (ОРС1), включающий метилтрансферазу, папаин-подобную цистеиновую протеазу, геликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), связанная Y-доменом и гипервариабельной областью (HVR);

2) капсид белок (ОРС2);

3) небольшие белки, функции которых еще не полностью поняты (ОРС3) [1].

Инфекция ВГЕ обычно самоограничивается, вызывая артралгию, гриппоподобную миалгию, рвоту, и симптомы, характерные для гепатита, такие как желтуха и зуд. Прогрессия к хроничности, как правило, описывается для беременных женщин и людей с ослабленным иммунитетом (с восстановлением формы трансплантации твердых органов). Рибавирин (РБВ) представляет собой противовирусное средство широкого спектра действия с многочисленными клиническими применениями против вирусных патогенов; в настоящее время это единственный вариант лечения хронически инфицированных пациентов с ХОБ.

В нескольких публикациях зафиксировано появление однонуклеотидных вариантов вирусных геномов, которые вызывают либо сниженную чувствительность к РБВ, либо сопротивление РБВ. Недавние исследования также указывают на то, что ВГЕ приобрел мутации при терапии РБВ, что уменьшило чувствительность к методу РБВ режимов *in vitro* и, самое главное, *in vivo* [2].

Несколько режимов действия Рибавирин

Широкий противовирусный эффект РБВ против многочисленных РНК-вирусов предполагает различные способы действия на молекулы; действительно, в прошлом было описано несколько противовирусных механизмов. Среди косвенных механизмов эффект, опосредованный Т-клетками, был описан для ГС. Здесь баланс Т-хелперных ячеек был изменен путем переключения с Т-хелперный тип 2-фенотип на Т-хелперный 1-й тип. В исследовании, проведенном Hultgren et al. Было показано ингибирование пролиферации Т-клеток *in vitro*, а также изменение секретируемых цитокинов. Одновременно, аланин-трансаминазы (АЛТ) в сыворотке снижались без изменения титров ГЦ.

Кроме того, ранний переключатель иммунного ответа Т-хелпера 1-го типа на Т-хелперный тип 2, иммунный ответ был связан с прогрессированием заболевания и развитием хронической болезни. Таким образом, РБВ восстановил фенотип Т-хелпера 1, необходимый для сбалансированной экспрессии и секреции цитокинов полученных из Т-хелперных клеток 1 и 2 типа [3, с. 2381-2391].

Другим косвенным способом действия для РБВ является ингибирование клеточного инозина монофосфата дегидрогеназы, которая уже была предложена в 1973 году. После поглощения клеткой, РБВ фосфорилируется с моно-, ди- и трифосфатом РБВ.

Другим предложенным механизмом является прямое воздействие лечения РБВ на функцию вирусных полимераз. Здесь РБВ, как полагают, непосредственно ингибирует репликацию вирусной РНК, и предотвращению связывания других нуклеотидов, важных для удлинения [4, с. 1-12].

Вирус гепатита Е и механизмы действия рибавирина

ВГЕ является одним из патогенных вирусов, которые в настоящее время могут быть обработаны только РБВ. Кроме того, данные *in vitro* предлагают тщательную оценку ИФН при лечении ГЕ. Учитывая высокий уровень смертности более чем на 20% для инфицированных генотипом 1 беременных женщин, острая необходимость в обширных исследованиях в области новых анти-ВГЕ, необходимо режимное лечение. Пациенты, которые не смогли добиться устойчивых вирусологических ответов после РБВ-терапии для ВГЕ, не имеет дополнительных вариантов лечения: это особенно важно при пересадке органов, поскольку снижение иммуносупрессии за пределами определенного уровня приведет к отказу от трансплантата.

В научных исследованиях было показано, что РБВ блокирует репликацию ВГЕ через истощение клеточных пулов ГТР в системы клеточной культуры, в дополнение к сильному мутагенному эффекту РБВ на ВГЕ геном *in vivo*. РБВ ингибирует инозин-5 –монофосфат дегидрагеназу, что приводит к двукратному уменьшению внутриклеточного пула гуанозинтрифосфата и увеличение концентраций цитидинтрифосфата и уридинтрифосфата.

Мутагенный эффект терапии на основе РБВ может оказывать дивергентное воздействие на популяции ВГЕ, которые могут повлиять на успех терапии.

С одной стороны, РБВ увеличивает скорость мутации в вирусном геноме, приводя население к своему порогу исчезновения. С другой напротив - повышенная изменчивость вирусной популяции может привести к выбору вариантов с улучшенной репликационной пригодностью, которые становятся доминирующими в вирусной популяции и связаны с терапевтической недостаточностью [5, с. 8-9].

Выводы

ВГЕ представляет собой опасную для жизни инфекцию, когда иммунодепрессанты не могут достичь УВО во время лечения РБВ. Недавние исследования показали, что гетерогенная вирусная популяция может подвергаться 2 путям дальнейшего развития при лечении РБВ. В настоящее время клиницисты не имеют альтернативных схем лечения.

Список литературы

1. Дебинг И., Морадтур Д., Нейтс Дж., Гоутено Ж. Обновление вируса гепатита Е: Последствия для клинической практики. *J. Hepatol.*, 2016.
2. Дебинг И., Гиса, А., Далмьер К., Пишке С., Бремер Б., Маннс М. Мутация в РНК-полимеразе вируса гепатита Е способствует ее репликации и ассоциирует с рибавирином; неудачи лечения у реципиентов трансплантата органов. *Гастроэнтерология*, 2014.
3. Хултгрэн С., Милих Д.Р., Вейланд О., Сальберг М. Противовирусное соединение рибавирина модулирует Т-хелпер (Th) 1 / Th2 подмножества в гепатите В и С-специфических иммунных ответах. *J. Gen. Virol.*, 1998. 79 Pt 10. 2381-2391.
4. Томас Е., Ганни М.Г., Лианг Т.Ж. Применение и механизм действия рибавирина в терапии гепатит С. *Антивирус. Химреагент Chemother.*, 2013. 23. 1-12.
5. Тодт Даниель, Уолтер Стефани, Браун Ричард и Штайнман Аик. Мутагенные эффекты рибавирина на Гепатит Е., 2016. С. 8-9.
6. Воронин Е.А. Биохимическое воздействие кадмия и свинца в продуктах питания на здоровье человека. // *Современные инновации*, 2017. № 6 (20). С. 36-37.