

Содержание

Предисловие к первому изданию	5
Содержание	7
Обращения и единицы измерения	9
Таблица 1. Гепатит А	11
Таблица 2А. Эпидемиология гепатита В	12
Таблица 2Б. Естественное течение гепатита В	14
Таблица 2В. Клинические проявления гепатита В	17
Таблица 2Г. Лечение гепатита В	19
Таблица 2Д. Гепатит D	26
Таблица 2Е. Препараты для лечения гепатита В на стадии разработки	27
Таблица 3А. Эпидемиология гепатита С	30
Таблица 3Б. Диагностика гепатита С	32
Таблица 3В. Естественное течение гепатита С	34
Таблица 3Г. Клинические проявления гепатита С	36
Таблица 3Д. Лечение гепатита С	42
Таблица 3Е. Препараты прямого действия для лечения гепатита С: новые и на стадии разработки	49
Таблица 4. Гепатит Е	54
Таблица 5. Дозы и побочные эффекты препаратов для лечения гепатитов В и С	55
Таблица 6А. Фармакологические свойства препаратов для лечения гепатитов В и С	67
Таблица 6Б. Влияние препаратов для лечения гепатита С на ферменты и транспортные белки	72
Таблица 7. Коррекция доз при почечной недостаточности	73
Таблица 8. Коррекция доз при печеночной недостаточности	77

Таблица 9. Профилактика заражения гепатитами В и С	78
Таблица 10. Иммунизация против гепатитов А и В	83
Таблица 11. Лекарственные взаимодействия с антигепатитными средствами	84
Литература	86
Международные и торговые названия лекарственных средств	87
Предметный указатель	94

Таблица 2Д. Гепатит D

А. Вирус гепатита D

1. Прежнее название вируса гепатита D – δ -частица
2. Дефектный РНК-содержащий вирус, способный поражать только клетки, зараженные вирусом гепатита В
3. Передается с кровью или препаратами крови либо половым путем; факторы риска такие же, как при гепатите В.
4. Заражение гепатитом D происходит либо одновременно с заражением гепатитом В, либо в виде суперинфекции. В первом случае риск хронического гепатита невелик (< 10%), во втором инфекция принимает хроническое течение ~ у 80% больных.
5. Суперинфекция вирусом гепатита D может привести к резкому ухудшению, в том числе к острой печеночной недостаточности и гибели больного.

Б. Диагностика

1. Серологическое исследование: выявление IgM-антител к вирусу гепатита D свидетельствует об острой инфекции.
2. ПЦР: обнаружение вирусной РНК.

В. Лечение

1. Острый гепатит: лечение симптоматическое. При молниеносном гепатите – трансплантация печени.
2. Хронический гепатит: интерферон α -2b, 5 млн МЕ/м² п/к 3 раза/нед \times 4 мес, затем 3 млн МЕ/м² п/к 3 раза/нед \times 8 мес. Раннее начало лечения повышает его эффективность.
3. Неизвестно, приводит ли излечение гепатита В к стойкому устранению вируса гепатита D.

- Г. Профилактика: вакцинация против гепатита В препятствует заражению гепатитом D.

Таблица 2Е. Препараты для лечения гепатита В на стадии разработки

Цель создания новых препаратов. Создаваемые препараты должны приводить к излечению. Основная мишень – ковалентно замкнутая двухцепочечная вирусная ДНК. Препараты, представленные в таблице, различаются в зависимости от точки приложения. Обзор – см. [30].

В. Разрабатываемые препараты

Фармакологическая группа	Препарат	Фаза исследования	Производитель
Ингибиторы сборки нуклеокапсида ¹	NVR 3-778	Ia	Novira Therapeutics
Агонисты toll-подобного рецептора ²	GS-9620	Доклиническая	Gilead
Препараты на основе бактериальной системы CRISPR/cas ³	Spy Cas9/sgRNA	Доклиническая	Roche
Активные поликонъюгаты коротких интерферирующих РНК ⁴	ARC-520	IIb	Arrowhead Research
Агонисты рецепторов ФНО β (лимфотоксина) ⁵	Четырехвалентные бифункциональные антитела (BS1)	Доклиническая	Tetravalent bispecific antibody (BS1)

Фармакологическая группа	Препарат	Фаза исследования	Производитель
Агонисты рецепторов ФНО β (лимфотоксина) ⁵	Двухвалентные антитела к рецепторам фактора некроза опухоли β (Баминирцепт, СВЕ11)	Доклиническая	Biogen idec
Лечебные вакцины	GS-4774	II	Gilead
Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы	Тенофовира алафенамид	III	Gilead

¹ Нарушает сборку нуклеокапсида. Активен в концентрациях ниже микромолярных. In vitro ускоряет сборку дефектных нуклеокапсидов. Ингибирует сборку вируса гепатита В.

² В эксперименте на животных изменяют экспрессию генов гепатоцитов, тем самым усиливая иммунный ответ на вирусный антиген с участием цитотоксических лимфоцитов CD8. Эти препараты вызывают выработку цитокинов мононуклеарными клетками крови. Вероятно, определенную роль играет выработка белков, кодируемых генами, которые стимулируются интерферонами. Агонисты toll-подобного рецептора 7 вызывают выраженный гуморальный иммунный ответ в печени. Прямого противовирусного действия препараты не оказывают.

³ CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) – короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами; sgRNA – химерная одноцепочечная РНК-проводник; Spy Cas9 (Streptococcus pyogenes CRISPR-associated protein 9) – белок 9, связанный с CRISPR Streptococcus pyogenes. Эндонуклеазы (Spy Cas9), связанные с sgRNA, доставляются в клетку с помощью лентивирусного вектора и расщепляют ДНК вируса гепатита В (\uparrow расщепления \sim в 1000 раз), а также ковалентно замкнутую двухцепочечную ДНК (\uparrow расщепления \sim в 10 раз) [35].

siRNA (short-interfering RNA) – короткие интерферирующие РНК, блокируют экспрессию генов, в том числе вирусных генов, на уровне матричной РНК. Эффект siRNA сочетается с эффектом обычных клеточных сайленсеров. Основная трудность при разработке таких препаратов – обеспечить доставку siRNA в целевые клетки. С этой целью к siRNA прикрепляют, в частности, поликонъюгаты, с помощью которых удастся имитировать механизм доставки вирусной ДНК в клетку-мишень [42].

ФНО – факторы некроза опухолей. Интерфероны и ФНО в высоких дозах воздействуют на ковалентно замкнутую двухцепочечную ДНК вируса, но слишком токсичны, чтобы применяться у людей. Однако для индукции воспалительной реакции и расщепления вирусной ДНК можно использовать другие белки из суперсемейства ФНО, которые являются естественными лигандами рецепторов ФНО [56].

Другие возможные классы препаратов: нуклеазы с цинковыми пальцами; эффекторные нуклеазы, сходные с активаторами транскрипции (transcription activator-like effector nuclease – TALEN); эндонуклеазы генной конверсии (они же хоуминг-эндонуклеазы – homing endonucleases); гелиоксантин; аналоги каудатина; ингибиторы казеинкиназы II.

Таблица 3А. Эпидемиология гепатита С

- А. Распространенность.** По данным 2011 г., вирусом гепатита С во всем мире инфицированы около 180 млн человек. Самая высокая частота инфекции – в Африке и Азии. В Египте инфицировано > 15% населения, в США – 4,1 млн жителей (1,6%). Большинство заразились до 1990 г. [25]. В США ежегодно регистрируется около 20 000 новых случаев гепатита С. Большинство инфицированных вирусом гепатита С не знают об этом.
- Б. Риск заражения вирусом гепатита С.** В порядке ↓ частоты заражения: в/в введение наркотиков → переливание препаратов крови → гомосексуальные половые контакты → гетеросексуальные половые контакты.

Половой путь передачи	Несколько половых партнеров (ОР 2,2–2,9). Герпес половых органов на момент полового контакта с больным гепатитом С (ОР 3,85). Трихомоноз на момент полового контакта с больным гепатитом С (ОР 3,3)
ВИЧ-инфекция	ОР 1,9–4,4
Медицинские работники	В основном укол иглой. Риск заражения гепатитом В ≥ риска заражения гепатитом С > риска заражения ВИЧ, если пострадавший не вакцинирован против гепатита В
Перинатальное заражение	< 1–2%

ОР – относительный риск.

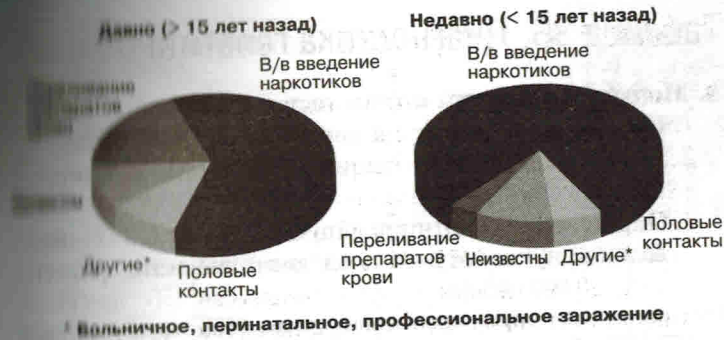


Рисунок 3. Причины заражения вирусом гепатита С [43, 48].

Таблица 35. Диагностика гепатита С

А. Методы диагностики и типы тест-систем

1. Обнаружение антител к вирусу гепатита С: ИФА.
2. Определение концентрации РНК вируса гепатита С: ПЦР.
3. Определение генотипов вируса гепатита С 1–6; определение нуклеотидной последовательности.

Тест-системы для определения концентрации РНК вируса гепатита С

Тест-система (производитель)	Метод	Определяемый генотип	Рабочий диапазон, МЕ/мл	Предел чувствительности, МЕ/мл	
				Предел чувствительности	Предел чувствительности для генотипа 1 в плазме, МЕ/мл
COBAS TaqMan HCV Test v2 (Roche Diagnostic)	ПЦР с обратной транскрипцией, полуавтоматический анализ	1–6	43–69 000 000	25	15
COBAS AmpliPrep COBAS TaqMan Test (Roche Diagnostic)	ПЦР с обратной транскрипцией, автоматический анализ	1–6	25–300 000 000	43	7,1
Versant HCV RNA 3.0 Assay (Siemens Health Care Diagnostics)	Метод разветвленной ДНК, полуавтоматический анализ		615–7 700 000	615	

Тест-система (производитель)	Метод	Определяемый генотип	Рабочий диапазон, МЕ/мл	Предел чувствительности, МЕ/мл	Предел чувствительности для генотипа 1 в плазме, МЕ/мл
Abbott RealTime (Abbott Diagnostics)	ПЦР с обратной транскрипцией, полуавтоматический анализ		12–100 000 000	12	

В. Лабораторная диагностика ([9], с изменениями)

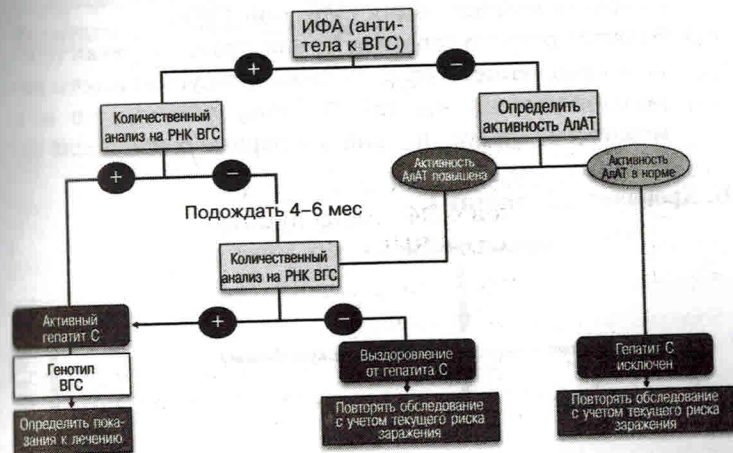


Рисунок 4. Алгоритм лабораторной диагностики гепатита С. ВГС – вирус гепатита С.