

них форм вірусних гепатитів, запропонували раціональні схеми їх терапії. Будучи визнаним педіатром-кардіологом, П.С. Мощич надавав особливого значення дослідженню змін серцево-судинної системи при інфекційних хворобах у дітей. Цього ж наукового напрямку дотримувалась проф. А.М. Михайлова, яка спочатку завідувала кафедрою інфекційних хвороб у Чернівецькому медичному інституті (1969-1979), а далі кафедрою дитячих інфекцій в Одесі (1979-2000). Дослідженню кардіодинаміки у дітей, хворих на дифтерію, ангіну, грип та інші інфекційні хвороби, присвячено багато дисертаційних робіт працівників цих кафедр. Результати досліджень узагальнені в монографіях і підручниках й свідчать про вагомий внесок наукових шкіл українських педіатрів-інфекціоністів у світову скарбницю науки.

Порушена нами тема настільки широка й об'ємна, що дослідити її достатньою мірою одній людині не під силу. Разом з тим, внесок наших вчених-інфекціоністів у розвиток клінічної інфектології належним чином не поцінований не тільки за кордоном, але й в самій Україні. Ми сподіваємося, що це дослідження наукових шкіл інфекціоністів матиме продовження.

© Мороз Л.В., 2006

УДК 616.36-002.14-022.7:578.891-085.281.8

Л.В. Мороз

НОВЕ В ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО HBeAg-НЕГАТИВНОГО ГЕПАТИТУ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Інфекція вірусу гепатиту В (HBV), що викликає щорічно від 500 тис. до 1,2 млн смертей від цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), є серйозною проблемою світової охорони здоров'я [1]. Хоча вакцинація від HBV-інфекції суттєво знизила виникнення нових випадків хвороби, все ще залишається велика кількість інфікованих – 360 млн хронічних носіїв.

Клінічний перебіг і наслідки HBV-інфекції значною мірою залежать від віку в момент інфікуван-

На розгляд Асоціації інфекціоністів України вношу ряд пропозицій:

1. Розробити і затвердити на черговому з'їзді Асоціації положення про наукову школу інфекціоністів.
2. Скласти реєстр наукових шкіл інфекціоністів, визнаних Асоціацією на основі вироблених нею критеріїв.
3. Рекомендувати МОЗ і АМН України державну підтримку визнаних науковою громадськістю наукових шкіл інфекціоністів.
4. Доручити Асоціації інфекціоністів України вносити пропозиції щодо першочергового фінансування наукових шкіл з бюджету державних програм і надання грантів шляхом конкурсного відбору.
5. Правлінню Асоціації інфекціоністів України активно впливати на зміни лідерів наукових шкіл під час конкурсу на вакантну посаду завідувача кафедри медичного університету чи клінічного відділу науково-дослідного інституту.
6. До VII з'їзду інфекціоністів України видати «Довідник асоціації інфекціоністів України» і «Нариси з історії інфекційних лікарень в Україні».
7. Рекомендувати науковцям ширше публікувати результати наукових досліджень у англійській пресі та авторитетних закордонних журналах.

ня, рівня реплікації вірусу та стану імунної системи організму.

Персистенція HBsAg, HBeAg і високі рівні ДНК HBV у плазмі протягом більше 6 міс. після первинної інфекції вважається хронічною HBV-інфекцією. Ймовірність переходу в хронічну форму варіює від 90 % у новонароджених від HBeAg-позитивних матерів до менше 1 % у дорослих. Середня вірогідність складає приблизно 30 % у дітей, інфікованих у перші 5 років життя [1].

Таким чином, гепатит В можна вважати неоднорідним захворюванням, що може вирішитись спонтанно або прогресувати в різні форми хронічної інфекції, до яких належать хронічне HBsAg-носіїство, хронічний гепатит (ХГВ), цироз печінки та ГЦК. Знання природного перебігу HBV-інфекції та факторів, які сприяють прогресуванню захворювання, важливе для розробки стратегії ведення і лікування хворих.

HBeAg-негативний ХГВ вперше був описаний у хворих Середземноморського регіону, де майже у 20 % носіїв HBsAg, що мають анти-HBe, були виявлені певний рівень вірусної ДНК у плазмі та некротично-запальні явища в тканині печінки [2, 3]. Ці пацієнти були інфіковані варіантом HBV з мутацією в пре-ядерному відрізку, який пригнічує продукцію HBeAg. Найчастіше трапляється заміна G (гуанін) на A (аденін) в нуклеотиді 1896 пре-ядерного відрізку [2-4].

У Середземноморському регіоні Європи, Франції, Німеччині нині HBeAg-негативний ХГВ виявляється в 65-85 % вперше діагностованих випадків ХГВ [2, 5].

Захворювання перебігає мляво, протягом 30-40 років, досягає гістологічної стадії цирозу в середньому в 45 років, після чого у 25 % пацієнтів, серед яких переважають чоловіки, протягом 10 років розвиваються термінальні ускладнення. Хворі на HBeAg-негативний ХГВ, на відміну від HBeAg-позитивного ХГВ, мають тенденцію до яскравішої некротично-запальної реакції з боку печінки (>50 % випадків) або цирозу (33 %) [2, 5].

HBeAg-негативний ХГВ може мати різні варіанти перебігу та характеризуватись різними показниками віремії й АлАТ (ДНК HBV може падати нижче 10^5 копій/мл, а АлАТ тимчасово перебувати на рівні норми). Періоди повністю нормальних показників АлАТ можуть тривати досить довго, але, незважаючи на це, розвивається рецидив. Спонтанні стійкі ремісії виникають дуже рідко, а вірогідне зникнення HBsAg відбувається у 0,5 % випадків [3].

Метою терапії при ХГВ є виліковування захворювання печінки шляхом контролю HBV-інфекції. Це відбувається в декілька етапів: пригнічення вірусної реплікації, сероконверсія HBeAg та поява анти-HBe і, наприкінці, зникнення HBsAg і поява анти-HBs [6].

Сероконверсія HBsAg в анти-HBs відбувається від декількох місяців до кількох років після контролю за вірусною реплікацією, тому її неможливо застосовувати для моніторингу короткочасної ефективності лікування [7]. Тому у HBeAg-по-

зитивних хворих як цей критерій використовують сероконверсію анти-HBe. У випадку HBeAg-негативного ХГВ ця сероконверсія вже відбулася, а консенсусу з альтернативного критерію ще не досягнуто.

Крім того, HBeAg-негативний ХГВ, як вже згадувалось, може перебігати зі значними варіаціями як віремії, так і рівня АлАТ у 50 % хворих [8]. Це утруднює точну діагностику загострень і сприяє розбіжностям у літературі з приводу ефективності інтерферонотерапії (IFN-терапії) [9].

Для лікування HBeAg-негативного ХГВ застосовувались дві різні стратегії. З 1986 по 1990 рр. для лікування був запропонований рекомбінований IFN у середніх дозах (5-10 млн ОД) протягом 16-24 тиж. [9-11]. Далі були впроваджені триваліші схеми (12-24 міс.) із середніми дозами (5-6 млн ОД) [12-15]. Таким чином, для оцінки ефективності IFN-терапії та її впливу на вислід захворювання, крім варіабельності перебігу хвороби, різниці в критеріях моніторингу, необхідно враховувати тривалість лікування. Відповідь на IFN-терапію протягом лікування описано як прогресуюче зниження рівня ДНК HBV у плазмі, паралельно до повільного зниження АлАТ, незалежно від схеми застосування IFN [12, 13, 16, 17]. Підвищення рівня АлАТ, як це описується у HBeAg-позитивних хворих, які прореагували на лікування протягом 2-4 міс. (респондерів), було виявлено лише в одному дослідженні, де зникненню ДНК HBV у 42 % респондерів передувало до 2 підвищень рівня АлАТ вище від середніх значень до лікування [18]. Відповідь у кінці лікування (ВКЛ) досягалась у 57-90 % пролікованих пацієнтів та виявлялась як зниження ДНК HBV нижче 1-10 рг/мл та досягнення нормального рівня АлАТ після закінчення терапії [8, 10, 11, 19]. Нижчі рівні ВКЛ (38 %) були показані лише в одному дослідженні, коли при 20-місячному терміні лікування були прийняті суворіші критерії (ДНК HBV < 1 рг/мл та нормальний рівень АлАТ за останні 6 міс.) [12].

Рецидив (на 12-24-й місяць) спостерігався у 25-89 % пролікованих [8-10]. Такий широкий розкид зумовлений відсутністю загальноприйнятих критеріїв моніторингу для спостереження. У ході багатоцентрового дослідження спостерігали 72 хворих протягом 18 міс. після закінчення лікування та виявляли рівні АлАТ, ДНК HBV та анти-HBs IgM [9]. Автори показали, що найсприятливішими критеріями були: щомісячне моніторування рівня АлАТ та обстеження на наявність

анти-HBc IgM кожні 3 міс. Виявлення обох цих показників кожні три місяці також було досить точним методом моніторингу, хоча й дещо менш чутливим. Для порівняння, ДНК HBV було не таким корисним для виявлення рецидиву у пацієнтів, в основному, через меншу чутливість гібридизаційних методів. Подальші дослідження повинні вивчати діагностичну цінність ПЛР для визначення клінічно значущих рівнів віремії.

Дані літератури вказують на залежність рівня стійкості відповіді від тривалості лікування: 16-24 тиж. терапії приводять до рецидивів у 50-89 %. При цьому середній термін до рецидиву – 6 міс. та 90 % рецидивів виявляється протягом першого року після лікування, під час щомісячного моніторингу. Рецидив ХГВ був пов'язаний з підвищенням рівня АлАТ у 50-86 % хворих [8-10].

Дані дослідження 24-місячного курсу лікування показали частоту рецидиву біля 25 % в середньому після 22 міс. спостереження [12]. Тільки тривалі наступне спостереження (54 міс.) групи зі 101 пацієнта, які були проліковані за такою ж схемою, показало вищий показник рецидиву – 35 % [14].

Ці дані підтверджують результати мультифакторного аналізу 216 хворих, який показав, що після 12-місячного курсу вірогідність тривалої ремісії в 1,64 рази вища, ніж після курсів з меншою тривалістю [13]. Всі результати підтверджують, що тривале лікування підвищує час ремісії та вірогідність стійкої відповіді (СВ). У цілому, СВ після 2-4 років спостережень відзначено у 10-15 % пацієнтів після 4-6-місячного курсу (9-10 млн ОД IFN) та у 22 і 30 % - після 12- та 24-місячного курсу відповідно. Незважаючи на часті тимчасові ремісії, пацієнти без лікування рідко позбавляються від хвороби.

Тривалі дослідження, що вивчали вплив IFN- α на наслідки захворювання, повинні аналізувати ранні та пізні фази захворювання окремо, так як багато факторів, у тому числі й лікування, можуть змінюватись протягом захворювання. Крім того, різноманіття критеріїв моніторингу після лікування та відповіді на терапію утруднюють зіставлення результатів різних досліджень. Більше того, всі відомі дослідження з контрольною групою пацієнтів, які не отримували лікування, не були рандомізовані, тому результати необхідно інтерпретувати обережно. На даний час вплив IFN на перебіг HBeAg-негативного ХГВ було вивчено у 3 дослідженнях, в які було залучено 669 хворих (413 пацієнтів, які отримували лікування, та 256 – не отримували його) протягом 4,5-6 років [8, 14, 15, 20]. Прогресування

недуги та термінальні стани зменшилися в 2,5 разу в одному дослідженні, де стійка відповідь визначалась як рівень ДНК HBV, що постійно не виявлявся (<10 pg/ml), та нормальний рівень анти-HBc та АлАТ після лікування, незалежно від типу відповіді [8]. У жодного з тривалих респондерів хвороба не прогресувала, на відміну від 20 % серед нонреспондерів і тих, у кого виник рецидив. Різниця не була статистично достовірною завдяки низькому рівню СВ – 14,6 %. Таким чином, IFN- α допомагає зменшити прогресування ХГВ до цирозу та ймовірність розвитку термінальних ускладнень у хворих з ЦП [8]. Покращення тривалих вислідів і зниження смертності від ускладнень з боку печінки було підтверджено у біохімічних та біохімічно-вірусологічних тривалих респондерів. Вплив лікування на ризик розвитку ГЦК поки не доведений.

При мультифакторному аналізі найбільш значущим фактором, який збільшував ризик несприятливих наслідків у пролікованих та не пролікованих пацієнтів, виявився вік [8, 15]. Крім того, коли пацієнти з ХГ та цирозом аналізувалися окремо, високі рівні вірусної реплікації (частіше реєструвалися у хворих зі стійким біохімічним профілем) та стеатозу були пов'язані з прогресією ХГ у цироз.

Таким чином, аналіз даних літератури вказує на досить низький рівень стійкої відповіді навіть при тривалому лікуванні HBeAg-негативного ХГВ стандартними IFN та великий відсоток рецидивів. Можливо, це обумовлено ще й коротким періодом напіввиведення препарату – 4-16 год, що потребує для підтримки ефективних концентрацій різних схем частоти його введення. При цьому, з одного боку, піки сироваткових концентрацій IFN асоціюються з високою частотою побічних явищ, насамперед грипоподібного синдрому, з іншого, при різкому зниженні концентрації препарату може відновитися реплікація вірусу.

Останні повідомлення про високу ефективність пегільованого IFN у лікуванні різних генотипів хронічного гепатиту С дозволили припустити, що вони можуть бути застосовані для моно- або комбінованої (з нуклеозидними аналогами) терапії ХГВ. Пегілювання дозволяє позбутися недоліків стандартного IFN, забезпечуючи більший захист від протекції. Високі концентрації пегільованого IFN виявляють у сироватці крові через 3-8 год після одноразового введення, терапевтичні сироваткові концентрації зберігаються протягом усього 7-денного інтервалу дозування, що приводить до стійкого пригнічення реплікації вірусу.

Велике мультицентрове дослідження, яке вивчало ефективність і безпеку пегільованого IFN α -2a – 40 кДа (пегасис) з ламівудином та без нього, порівняно з ламівудином, показало значно вищу відповідь у групі пегасису. Пацієнти отримували пегасис у дозі 180 мкг/тиждень плюс плацебо перорально (n=177), пегасис плюс ламівудин 100 мг кожного дня (n=179) або окремо ламівудин 100 мг щодня (n=181) протягом 48 тиж., з 24-тижневим наступним спостереженням [21, 22]. Після 24 тиж. спостереження відсоток хворих з нормалізацією АлАТ або рівнем ДНК HBV <20 000 копій/мл був суттєво вищим у групах, які отримували монотерапію пегільованим IFN α -2a (59 і 43 % відповідно) і комбіновану терапію (60 і 44 %) порівняно з групою, яка отримувала тільки ламівудин (44 та 29 %, P<0,01).

Зникнення HBsAg спостерігалось у 12 хворих, які отримували пегасис (окремо або в комбінації) і у жодного – на монотерапії ламівудином. Побічні дії протягом лікування були очікувані для IFN α -2a і ламівудину, однак рівень депресії був значно нижчим, ніж у повідомленнях про лікування пацієнтів з хронічним гепатитом С.

Таким чином, пегільований IFN α -2a (пегасис), один або в комбінації, посилює пригнічення реплікації HBV, що приводить до ефективнішого контролю недуги. Це дає можливість вважати пегасис препаратом першої лінії терапії HBeAg-негативного ХГВ з найвищим рівнем відповіді при монотерапії протягом 48 тиж. і добрим профілем безпеки. Пегасис є єдиним представником пегільованих інтерферонів, схваленим для лікування як HBeAg-негативного, так і HBeAg-позитивного ХГВ.

Пегільований IFN α -2a також, ймовірно, зменшує ймовірність термінальних ускладнень у хворих з ЦП. Подальші дослідження повинні вивчати кінетику вірусної реплікації та імунної відповіді під час комбінованої терапії, щоб оцінити антивірусну та імуномодулювальну активність IFN [22].

Література

1. EASL International Consensus Conferense on Hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2003. – V. 39. – P. 3-25.
2. Hadziyannis S.J., Vassilopoulou D. Hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B // *Hepatology.* – 2001. – V. 34. – P. 617-624.
3. Hadziyannis S.J., Lieberman H.M., Karvountzis G.G., Shafritz D.A. Analysis of liver, nuclear HBcAg, viral replication and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg versus anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus // *Ibid.* – 1983. – V. 3. – P. 656-662.

4. Bonino F., Hoyer B., Nelson J. et al. Hepatitis B virus DNA in the sera of HBsAg carriers – a marker of active hepatitis B virus replication in the liver // *Ibid.* – 1981. – V. 1. – P. 386-391.

5. Funk M.L., Rosenberg D.M., Lok A.Q.S. Worl-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants // *J. Viral. Hepat.* – 2002. – V. 9. – P. 52-61.

6. Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M. The treatment of chronic viral hepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – V. 336, N 5. – P. 347-353.

7. Wong D.K.H., Cheung A.M., O'Rourke K. et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – V. 19. – P. 312-323.

8. Brunetto M.R., Oliveri F., Coco B. et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study // *J. Hepatol.* – 2002. – V. 36. – P. 263-270.

9. Oliveri F., Santantonio T., Bellati G. et al. Long-term response to therapy of chronic anti-HBe positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon // *Am. J. Gastroent.* – 1999. – V. 94. – P. 1366-1372.

10. Hadziyannis S., Bramou T., Makris A. et al. Interferon alpha-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV-DNA positive chronic hepatitis type B // *J. Hepatol.* – 1990. – V. 1. – P. 133-136.

11. Pastore G., Santantonio T., Milella N. et al. Anti-HBe positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum: response to a six month course of lymphoblastoid interferon // *Ibid.* – 1992. – V. 14. – P. 221-225.

12. Lampertico P., Del Ninno E., Manzin A. et al. A randomized, controlled trial of 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis virus DNA without hepatitis Be antigen in serum // *Hepatology.* – 1997. – V. 26. – P. 1621-1625.

13. Manesis E.K., Hadziyannis S.J. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B // *Gastroenterology.* – 2001. – V. 121. – P. 101-109.

14. Lampertico P., Del Ninno E., Viganò M. et al. Extended interferon therapy increases hepatitis suppression and reduces liver-related morbidity of hepatitis Be antigen negative chronic active hepatitis B // *Hepatology.* – 2003. – V. 37. – P. 756-763.

15. Papatheodoridis G.V., Manesis E., Hadziyannis S.J. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2001. – V. 34. – P. 306-313.

16. Brunetto M.R., Oliveri F., Colombatto P. et al. Treatment of chronic anti-HBe positive hepatitis B with interferon-alpha // *Ibid.* – 1995. – V. 22. – P. 42-44.

17. Lin C.C., Wu J.C., Chang T.T. et al. Long-term evaluation of recombinant interferon-alpha-2b in the treatment of patients with hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B in Taiwan // *J. Viral. Hep.* – 2001. – V. 8. – P. 438-446.

18. Fattovich G., Farci P., Rugge M. Et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid IFN-alpha in patients with chronic hepatitis B

lacking HBeAg // *Hepatology*. – 1992. – V. 15. – P. 584-589.

19. Hadziyannis S.J. Interferon-alpha in HBeAg negative chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy // *J. Hepatol.* – 2002. – V. 36. – P. 280-282.

20. Lobello S., Lorenzoni U., Vian A. et al. Interferon treatment in hepatitis B surface antigen-positive hepatitis e antibody-positive chronic hepatitis B: role of hepatitis B core antibody IgM titre in patients selection and treatment monitoring // *J. Viral. Hep.* – 1998. – V. 5. – P. 61-66.

21. Marcellin P., Lau G.K.K., Bonino F. et al. Peginterferon

alfa-2a (40KD) (Pegasys®) monotherapy is more effective than lamivudine monotherapy in the treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B: 72-week results from a phase III, partially double-blind study of Pegasys® alone vs. Pegasys® plus lamivudine vs. lamivudine. // *J. Hepatol.* – 2004. – V. 40. – P. 34.

22. Colombatto P., Bizzarri R., Civitano L. et al. A new bi-mathematical model to describe the dynamics of HBV-DNA and infected hepatocytes in HBeAg negative/anti-HBe positive chronic hepatitis B patients treated with peginterferon alfa 2a (40KD) (Pegasys®), lamivudine, or Pegasys® plus lamivudine combination // *Ibid.* – 2004. – V. 40. – P. 125.

© Мовнуш Н.І., 2006

УДК 616.936

Н.І. Мовнуш

У ПОШУКАХ ЗБУДНИКІВ МАЛЯРІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Історія боротьби з малярією надзвичайно багата напруженими і навіть драматичними ситуаціями. Її головні дійові особи англієць Рональд Росс, який служив військовим лікарем в Індії, та італієць Д.Б. Грассі. Грассі вивчав спочатку зоологію, потім медицину і особливо багато займався питаннями боротьби з малярією, цією найбільш поширеною тропічною хворобою, яка в ті роки і ще багато років пізніше залишалася для італійської медицини важливою проблемою. Росс і Грассі є головними героями цієї історії. Поруч з ними можна назвати ще декілька імен лікарів, котрі зробили багато для того, щоб дослідити природу цієї хвороби і тим самим знайти засоби її викоринення.

Альфонс Лаверан виявив у крові хворих на малярію особливі тільця і встановив, що вони є збудниками малярії. Це прості одноклітинні істоти з невеликими відростками у вигляді джгутиків. Ніхто не знав, яким шляхом вони попадають у кров людей і багатьох тварин. Лише деякі здогадувались, що певну роль тут відіграють комарі, але ця здогадка ще не була підтверджена і не всі з нею погоджувалися. Довести це в основному зумів Росс. Решту довів Грассі [1].

Ці дві людини відрізнялись один від одного. Росс (він був на три роки молодший від Грассі) поряд з

науковим даром мав любов до поезії. Проблема малярії захопила його, Росс став наполегливо вивчати її, незважаючи на всі труднощі та перепони. Йому пощастило знайти доброго товариша і радника в особі відмінного знавця москітів – Патрика Менсона, який не тільки допомагав Россу доброю порадою, але і вселяв у нього впевненість, коли робота зайшла в глухий кут [2].

Без допомоги Менсона Росс, безперечно, не зумів би досягнути успіху, так як досвіду у нього було небагато, а наукові знання досить скромні.

Навпаки, італієць Грассі був відмінно озброєний знаннями. З юних літ він займався зоологією, спеціалізуючись на черв'яках, комарах та інших безхребетних.

Він пізніше говорив, що Росс відкрив суть і шляхи поширення лише пташиної малярії, але не малярії, якою хворіють люди. Останнє слово зробив саме Грассі.

Першим, хто зважився дослідити малярію з допомогою експерименту на самому собі, був асистент Росса – молодий лікар Апіа. Його досвід простий. Він дав себе покусати москітам, які перед тим смоктали кров хворого на малярію. Однак експеримент не вдався. Очевидно, умови постановки досліду не були повністю витримані. Це відбувалося в 1895 р. в Індії, в форті Секундарабад, поблизу Хайдарабада, де Росс в той час відбував військову службу. Грассі в Італії повторив цей експеримент на собі.