

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З HBeAg (+) МАРКЕРОМ ХРОНІЧНОГО
ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНАЛОГІВ ІНТЕРФЕРОНУ****Pashkov I. V.***Nikolaev Regional Infectious Diseases Hospital Mykolaiv Regional Council,
infectious disease physician, head of the 2nd Infectious***EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH HBeAg + A MARKER OF CHRONIC
VIRAL HEPATITIS B WHEN USING INTERFERON ANALOGUES.**

Abstract. Topicality. Despite considerable progress in the treatment of HBV, the optimal choice of agents for the treatment of chronic forms, especially in the presence of HBeAg + a marker of chronic viral hepatitis B, mutant variants and possible reactivation of the virus against immunosuppression remains uncertain.

The purpose is to analyze the efficacy of treatment of patients with HBeAg + a marker of chronic viral hepatitis B when using interferon analogues.

Material and methods. The retrospective study included 32 patients with chronic HBV treated at the hepatocentre of Mykolaiv Regional Infectious Disease Hospital of Mykolaiv Regional Council from 2014 to 2019 with confirmed chronic hepatitis B (HBsAg level – more than 4 log10 copies/ml). Biochemical, clinical, instrumental, virological and serological studies were performed to determine markers of hepatitis B-HBsAg, HBeAg, and aHBeAg in the blood. The degree of fibrotic changes in the liver was assessed by the minimally invasive Fibrotest. The data regarding tolerance of medicinal products, compliance with treatment were reported on a mandatory basis. Tolerance was assessed on a subjective basis as well as objectively confirmed by laboratory parameters.

Complete virologic response (HBV DNA level <300 copies/ml) and ALT level normalization (less than 30 U/l) at the end of treatment were considered efficacy parameters.

Statistical processing of the results was performed using Microsoft® Excel 2003 software and SPSS Statistics (Version 17). The results were considered statistically significant at $p < 0.05$ and presented as absolute values and percentages.

Study results. Chronic HBV was shown to be more common in working-age men.

According to the results of the virological study of the HBV marker – surface HBsAg, all patients were positive (32, 100%), 9 (27%) patients were only HBsAg positive and HBsAg + HBeAg positive, 15 (44%) patients were HBsAg + aHBeAg positive, and HBsAg + HBeAg + aHBeAg variant was detected in 1 (3%) female patient.

According to the Fibrotest, the degree of fibrotic changes of the liver varied from the absence of fibrosis – F0 in 7 (21.8%) to the presence of multiple portal-central septa without cirrhosis – F3 in 3 (9.4%) patients. In most patients 19 (59.4%), the test showed F1-2 levels, i.e. portal fibrosis without or with isolated septa.

Adverse effects of the antiviral therapy occurred in most patients, including thrombocytopenia (34.4%), leukopenia (50%).

Unitron monotherapy was used in 2 patients of 9 patients (27%) with positive HBeAg, alternate HA and IFN therapy was used in 5 cases, and combination therapy, concomitant administration of HA and IFN, was used in two cases. Additionally diagnosed HCV hepatitis in 2 patients, refusal to complete the complete course of treatment by a female patient receiving combination therapy, and positive HBeAg in a small number of cases made it difficult to determine accurately benefits and disadvantages of a particular therapy.

Резюме. Актуальність. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні HBV, оптимальний вибір препаратів для лікування хронічної форми, особливо при наявності HBeAg + маркера хронічного вірусного гепатиту В, мутантних варіантах та можливій реактивації вірусу на тлі імуносупресії, лишається невизначеним.

Мета – проаналізувати ефективність лікування хворих з HBeAg + маркером хронічного вірусного гепатиту В при застосуванні аналогів інтерферону.

Матеріал та методи. Ретроспективно досліджено 32 пацієнта з хронічним HBV, що проходили лікування на базі гепатоцентру Миколаївської обласної інфекційної лікарні Миколаївської обласної ради з 2014 по 2019 р. з підтвердженим хронічним гепатитом В (рівень HBsAg – більше 4 log10 копій/мл). Проводилось біохімічне, клінічне, інструментальне, вірусологічне та серологічне дослідження з визначенням у крові маркерів гепатиту В- HBsAg, HBeAg і aHBeAg. Ступінь фіброзних змін печінки оцінювався за малоінвазивним тестом Fibrotest. В обов'язковому порядку заповнювались дані відносно переносимості препаратів, комплаєнсу до лікування. Переносимість оцінювалась за суб'єктивними ознаками, а також об'єктивними ознаками, підтвердженими лабораторними показниками.

Показником ефективності вважались повна вірусологічна відповідь (рівень ДНК HBV <300 копій/мл) та нормалізація рівня АлАТ (менше 30 Од/л) в сироватці крові в кінці лікування.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення "Microsoft® Excel 2003" та SPSS Statistics (Version 17). Результати вважалися статистично значимими при $p < 0,05$ та представлені у вигляді абсолютних значень та відсоткових відношень.

Результати дослідження. Показано, що хронічна форма HBV частіше спостерігалася у чоловіків працездатного віку.

За результатами вірусологічного дослідження маркера інфікування ГВ - поверхневого HBsAg позитивними були всі пацієнти (32, 100%), лише HBsAg позитивними та HBsAg+HBeAg позитивними виявились по 9 (27%) пацієнтів, HBsAg+aHBeAg позитивними – 15 (44%) хворих, а HBsAg+HBeAg+aHBeAg варіант виявлено у 1 (3%) пацієнтки.

Ступінь фібротичних змін печінки за Fibrotest варіював від відсутності фіброзу – F0 у 7 (21,8%) до наявності множинних порто-центральных септ без цирозу – F3 у 3 (9,4%) пацієнтів. У більшості хворих – 19 (59,4%) тестування показало рівень F1-2, тобто портальний фіброз без або з одиничними септами.

Побічні явища при ПБТ виникали у більшості пацієнтів, зокрема тромбоцитопенія (34,4%), лейкопенія (50%).

Серед 9 пацієнтів (27%) з позитивним HBeAg у 2-х пацієнтів використовували монотерапію препаратом Юнітрон, в 5-ти випадках була застосована почергова терапія НА та ІФН, а у двох випадках – комбінована терапія, одночасне застосування НА та ІФН. Але, складність точного визначення переваг чи недоліків певної терапії полягає в додатково діагностованому HCV гепатиту у 2-х пацієнтів, відмові пройти увесь курс лікування пацієнткою, що отримувала комбіновану терапію та у малій кількості зафіксованих випадків позитивного HBeAg.

Keywords. *Chronic hepatitis B, HBeAg, treatment.*

Ключові слова. *Хронічний гепатит В, HBeAg, лікування.*

Вступ.

За даними ВООЗ на сьогоднішній день інфікування вірусом гепатиту В (HBV) є однією з основних проблем у багатьох країнах світу. Зокрема тому, що цей вірус може призвести до хронічного гепатиту, цирозу печінки, гепатоцелюлярного раку (HCC), трансплантації печінки та смерті [1,2]. За масштабами захворюваності та ступенем негативного впливу на здоров'я населення вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Вірусні гепатити у 50 – 100 разів є більш заразними, ніж ВІЛ. У 2013 році в Україні Державним закладом «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України» [3] було зареєстровано 20 346 пацієнтів з хронічним HBV (в тому числі з вперше встановленим в житті діагнозом - 3 245), в 2014 році було зареєстровано 19 459 і 3 084 пацієнта відповідно. У 2013 році було зареєстровано 1 701 пацієнта з гострим вірусним гепатитом В, в 2014 році ця цифра склала 1 324. Україна входить до числа країн з середньою розповсюдженістю HBV, на відміну від країн Південно-Східної Азії, де ця інфекція є ендемічною. Але зараз, у зв'язку з великим обсягом гемотрансфузій при наданні допомоги постраждалим в військових діях на сході України, можна прогнозувати нову хвилю поширення гемоконтактних інфекцій, в тому числі вірусних гепатитів.

Особливістю HBV є майже повна відсутність симптомів інфекції під час гострої фази, що призводить до хронізації захворювання. Отже, діагноз часто залежить лише від лабораторних досліджень. Серологія гепатиту В включає тести на виявлення HBsAg, HBeAg, їх відповідні антитіла анти-HBs, анти-HBe і анти-HBc (тотальний) і анти-

HBc IgM. Після зараження HBV, HBsAg виявляється в сироватці крові під час інкубаційного періоду від 3-5 тижнів до появи клінічної симптоматики і зберігається протягом 2-4 тижнів після підвищення рівня трансаміназ. Він зникає через 2-6 місяців після видужання пацієнта чи після періоду «сірого вікна», коли з'являються захисні анти-HBs антитіла. Персистенція HBsAg через шість місяців після гострої інфекції сприймається як ознака хронічної інфекції [4].

При хронізації HBV HBeAg можуть виявлятися протягом багатьох місяців і років. У типових випадках гострого гепатиту виявлення HBeAg має малу інформативну цінність. Зазвичай HBeAg виявляються в сироватці крові при появі HBsAg, але зникають протягом декількох тижнів після завершення гострої фази гепатиту. Однак, при хронічній інфекції HBeAg є важливим маркером вірусної реплікації, інфекційності і постійного пошкодження печінки. Антитіла до HBeAg виявляються після зникнення HBeAg з сироватки і їх присутність пов'язують з імовірністю спонтанного розрешення гострого інфекції. При інфікуванні хронічним вірусом гепатиту В зникнення HBeAg і поява анти-HBe вважається пов'язаним з біохімічним та гістологічним покращенням [5].

Більшість лікарів орієнтуються на HBeAg / anti-HBe статус пацієнтів та рівень печінкових ферментів, особливо аланінамінотрансферази (АлАТ), для визначення ступеня інфекційності [6]. Підвищення рівня АлАТ відображає високий рівень реплікації вірусу при хронічному носійстві HBV, особливо при відповідних клінічних, біохімічних, серологічних та гістологічних змінах [7]. Під час гострої фази інфекції переважає клас анти-HBc IgM. У міру розвитку інфекції рівень анти-HBc IgM поступово знижується і часто стають невиявними протягом шести місяців. Якщо анти-HBc IgM є

негативним, то ймовірність гострої інфекції у HBsAg-позитивних випадках дорівнює нулю [8].

Виявлення ДНК HBV і ДНК HBV-полімерази визначає міру активної вірусної реплікації в плазмі і є важливим для виявлення HBV у сіро-негативних випадках віремії при зараженні мутантним вірусом. Значення ДНК HBV і ДНК HBV-полімерази є вектором при відборі випадків для лікування і для моніторингу відповіді на лікування. В даний час є доступні методи виявлення ДНК HBV -пряма гібридизація або конкурентна полімеразна ланцюгова реакція, яка, на жаль, не проводиться регулярно більшістю державних лабораторій лікувальних закладів з тестування на гепатити із-за високої ціни на тест системи та обладнання [9,10].

Хоча присутність HBeAg приймається як класичний показник реплікації, в багатьох популяціях анти-HBe і ДНК HBV можуть бути знайдені позитивними одночасно [11,12]. Персистенція віремії, незважаючи на анти-HBe серо-конверсію пояснюється мутаціями в перед'ядерній області (Pre-C). Як приклад, G → A мутація в нуклеотиді 1896 області, індукує трансформацію кодону 28 з TGG (кодона триптофану) в TAG (стоп-кодон) [13]. Аналогічно, інша точка мутації в області 1897 індукує розвиток іншого стоп-кодону (TGA), або перетворення старт кодона ATG в ACG, що перешкоджає трансляції в Pre-C [14]. Нарешті, під час природного перебігу інфекції HBV, синтез HBeAg переривається під час реплікації вірусу в результаті різних мутацій і тільки ДНК HBV залишається як маркер віремії, що супроводжується наявністю анти-HBe [15]. Після перенесеного вірусного гепатиту В anti-HBe зберігаються в крові до 5 років, але зникають зазвичай раніше, ніж anti-HBs і anti-HBc.

На сьогоднішній день у сферах вакцинації та терапії HBV досягнуто значного прогресу. У багатьох індустріалізованих країнах в даний час схвалено препарати інтерферону (ІФН) та нуклеозидні/нуклеотидні аналоги (НА) для лікування хронічного гепатиту В [16]. Зокрема, використовують ІФН-α2a і ІФН-α2b, пегілірований ІФН - ПегІФН-α2a і -α2b, ламівудин, адефовір, ентекавір, телбівудин, тенофовір [17,18].

Причому, пероральне введення НА призводить до ефективного, тривалого інгібування реплікації HBV. У більшості пацієнтів це лікування не має серйозних побічних ефектів, однак, зазвичай не веде до сероконверсії HBsAg, і тому ці препарати повинні даватися протягом багатьох років або навіть на невизначений термін [19]. ІФН можуть призвести до сероконверсії HBsAg частіше, в порівнянні з НА, але вони пов'язані з більшою кількістю побічних ефектів і не можуть бути призначені пацієнтам з розвинутим або навіть декомпенсованим цирозом. В цілому, лікування хронічного гепатиту В може ефективно контролювати вірусну реплікацію в довгостроковій перспективі майже у всіх пацієнтів [20]. Це, таким чином, знижує ризик прогресування та погіршення

захворювання печінки [21,22] і навіть може призвести до зворотного розвитку фіброзу печінки та початкового цирозу [23,24].

Отже, незважаючи на значний прогрес у лікуванні HBV, оптимальний вибір препаратів для лікування хронічної форми, особливо при наявності HBeAg, мутантних варіантах та можливій реактивації вірусу на тлі імуносупресії, лишається невизначеним.

Мета – проаналізувати ефективність лікування хворих з HBeAg + маркером хронічного вірусного гепатиту В при застосуванні аналогів інтерферону.

Матеріали і методи.

Нами було ретроспективно досліджено 32 пацієнта з хронічним HBV, що проходили лікування на базі гепатоцентру Миколаївської обласної інфекційної лікарні Миколаївської обласної ради з 2014 по 2019 р. з підтвердженим хронічним гепатитом В (рівень HBsAg – більше 4 log10 копій/мл). При госпіталізації відмічені скарги на загальну слабкість, періодичний переймоподібний біль в правому підреб'ї, порушення апетиту, зниження працездатності. У пацієнтів збирали анамнез та скарги, оцінювали вихідні дані рівня печінково-специфічних ферментів, дані УЗД, супутні захворювання. Проводилось біохімічне, клінічне, інструментальне, вірусологічне та серологічне дослідження з визначенням HBsAg, HBeAg і aHBeAg. Ступінь фіброзних змін печінки оцінювався за малоінвазивним тестом Fibrotest. В обов'язковому порядку заповнювались дані відносно переносимості препаратів, комплаєнсу до лікування. Переносимість оцінювалась за суб'єктивними ознаками, а також об'єктивними ознаками, підтвердженими лабораторними показниками.

Лабораторне (вміст АлАТ, АсАТ, ГГТП) та вірусологічне (HBsAg, HBeAg і aHBeAg, якісне і кількісне визначення ДНК HBV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) обстеження проводились в локальних лабораторіях.

Лікування пацієнтів проводилось за державною програмою. Показником ефективності вважались повна вірусологічна відповідь (рівень ДНК HBV < 300 копій/мл) та нормалізація рівня АлАТ (менше 30 Од/л) в сироватці крові в кінці лікування.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення "Microsoft® Excel 2003" та SPSS Statistics (Version 17). Розраховували середні значення показників (М) та похибку середнього (m). Міжгрупові різниці з нормальною вибіркою оцінювали за критерієм t Стьюдента. Результати вважались статистично значимими при P < 0,05 та представлені у вигляді абсолютних значень та відсоткових відношень.

Результати і обговорення.

Розподіл пацієнтів з хронічною формою HBV за місцем проживання представлений в таблиці 1.

РОЗПОДІЛ ПАЦІЄНТІВ ЗА МІСЦЕМ ПРОЖИВАННЯ, N=32.

Місто/область	Абс.	%
м. Миколаїв	15	46,9%
Миколаївська область	17	53,1%
Первомайськ	4	23,5% *
Вознесеньск	2	11,8% *

* - відсоток пацієнтів з HBV в Миколаївській області.

Отже, різниця в розподілі між хворими в Миколаєві та області була незначною ($P < 0,05$), але ці дані свідчать про велику кількість хворих саме в місті. Серед міст області найбільша кількість пацієнтів була з Первомайська та Вознесеньська,

хоча ці цифри є статистично не достовірними, зважаючи на малу вибірку.

За гендерним розподілом (рис.1) серед пацієнтів переважали чоловіки - 66%.

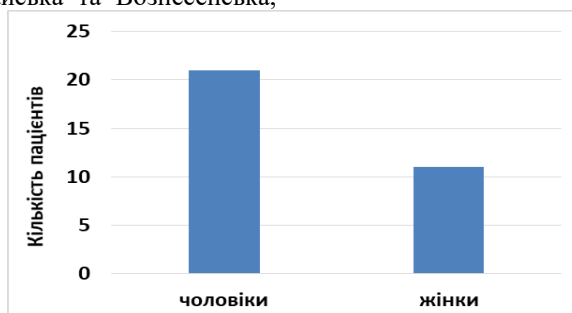


Рисунок 1. Розподіл хворих на HBV за статтю, n=32.

За віком досліджені пацієнти можуть бути розподілені наступним чином (рис.2). З рисунка 2 видно, що найбільша частка хворих була у віці 30-40 років (17, 53%). Дещо менше хворих (7, 22%)

було віком 40-50 років. Тобто, хронічна форма HBV найчастіше спостерігалася у чоловіків працездатного віку.

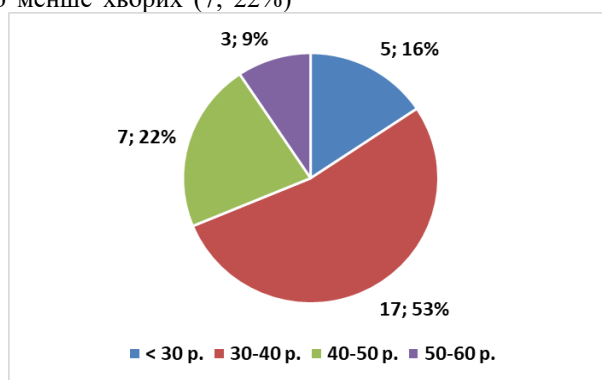


Рисунок 2. Віковий розподіл пацієнтів з HBV, n=32.

За результатами вірусологічного дослідження (рис.3) було виявлено наступний розподіл пацієнтів: HBsAg позитивними були всі пацієнти (32, 100%), лише HBsAg позитивними та

HBsAg+HBeAg позитивними виявились по 9 (27%) пацієнтів, HBsAg+aHBeAg позитивними – 15 (44%) хворих, а HBsAg+HBeAg+aHBeAg варіант виявлено у 1 (3%) пацієнтки.

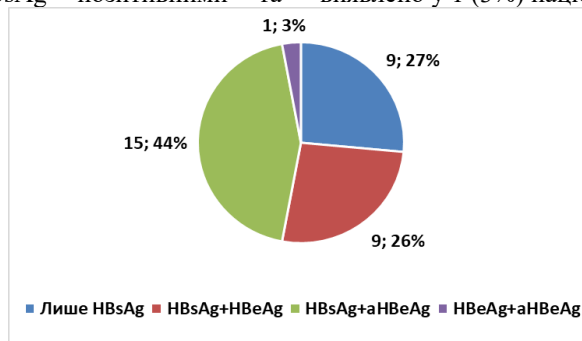


Рис.3. Розподіл пацієнтів за результатами вірусологічного дослідження, n=32.

Виявлення HBeAg вказує на активне розмноження вірусу і високу інфекційність його носія, причому інфекційність сироватки HBeAg-позитивного пацієнта в 3-5 разів більше, ніж коли позитивний тільки тест на HBsAg. HBeAg з'являється в крові хворого на гострий гепатит В одночасно з HBsAg або слідом за ним і зникає раніше, ніж він. Виявити його можна тільки одночасно з антигеном оболонки вірусу. Зазвичай HBeAg зберігається в крові 3-6 тижнів, виявлення HBeAg в крові більше 8-10 тижнів свідчить про перехід захворювання в хронічну форму. При відсутності реплікативної активності вірусу під час хронічної інфекції HBeAg не виявляється. При лікуванні вірусного гепатиту В зникнення HBeAg і поява антитіл до HBe-антигену свідчить про ефективність терапії [25]. За сприятливого перебігу захворювання сероконверсія відбувається на 8-16-

му тижні після інфікування і свідчать про завершення гострого періоду хвороби. Щодо пацієнтки з одночасно виявленими антигенами HBs, HBe та антитілами до HBe, можна припустити зворотну сероконверсію від anti-HBe до HBeAg - реактивацію вірусу на тлі імуносупресії, необхідно провести додаткове вірусологічне обстеження.

Відомо, що сероконверсія при виражених морфологічних змінах в печінці не покращує прогноз. У досліджених нами пацієнтів було визначено ступінь фібротичних змін печінки (рис.4), котрий варіював від відсутності фіброзу – F0 у 7 (21,8%) до наявності множинних порто-центральных септ без цирозу – F3 у 3 (9,4%) пацієнтів. У більшості хворих – 19 (59,4%) тестування показало рівень F1-2, тобто порталний фіброз без або з одиничними септами. У 3х (9,4%) пацієнтів тест не проводився.

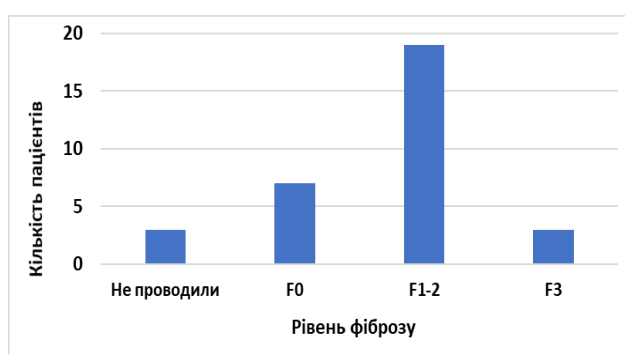


Рис.4. Активність фібротичного процесу печінки у хворих з хронічною формою HBV, n=32.

Головним завданням при лікуванні хворих з хронічною формою HBV було досягнення повної вірусологічної відповіді, що асоціюється зі стійкою ремісією захворювання і поліпшенням показників виживаності [26,27]. При цьому, важливим є збереження результату через 12 або 24 тижні після завершення противірусної терапії. Стійка вірусологічна відповідь зазвичай поєднується з нормалізацією активності ферментів печінки і поліпшенням або зникненням в ній запальних процесів і стабілізацією фіброзу у пацієнтів без

цирозу [28]. В терапії використовувались препарати противірусної терапії (ПВТ) ламівудин (Зеффікс), тенофовір (Тенохон), Юнітрон, Пегферон, Копегус (за рахунок держпрограми) Софосбувір та Лівел як монотерапія, почергово чи комплексно. Дозування препаратів залежало від особливостей перебігу захворювання, переносимості, побічних явищ. Тривалість лікування складала від 6 місяців до 3-х років і більше (таб.2).

Таблиця 2.

ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ ФОРМИ HBV, N=32.

Тривалість лікування	Абс., пацієнти	%
< 1-го року	9	28,2
1 рік	9	28,2
1-3 роки	9	28,2
> 3-х років	5	15,4

Побічні явища при ПВТ виникали у більшості пацієнтів – 27 хворих (84,4%). В основному хворі скаржилися на погіршення самопочуття, виникала тромбоцитопенія (34,4%), лейкопенія (50%). При виникненні тромбоцитопенії чи лейкопенії застосовували ін'єкційно імуностимулятори Філстим, призначався Нуклекс, відвар віска, сік бурака. Для відновлення клітин печінки та в якості протизапальних - Фосфоглів, Аделів, препарати

дезоксирсохолової кислоти, плоди расторопши, метилурацил.

Особливу увагу нами було приділено дослідженню методів лікування пацієнтів з позитивним HBeAg у зв'язку з їх особливою інфекційністю. Як ми вже зазначали, таких випадків було 9 (27%) з 32-х досліджених історій (рис.3). Серед них у 2-х пацієнтів використовували монотерапію препаратом Юнітрон, в 5-ти випадках була застосована почергова терапія НА та ІФН, а у

двох випадках – комбінована терапія, одночасне застосування НА та ІФН.

Наразі точно невідомо, чи може поєднана ІФН та НА терапія поліпшити ефективність сероконверсії HBeAg, кліренс HBsAg, вірусологічна та біохімічна відповіді в кінці лікування вищі при комбінативній терапії в порівнянні з ІФН чи НА самотійно, але стійке тривале вірусне навантаження досягається не завжди [29,30,31]. Дослідження Xie Q [32]

показало, що додавання ентекавіру при НА терапії не підвищувало швидкість сероконверсії HBeAg та не знижувало рівень HBsAg. В іншій роботі показано, що додавання НА для зниження вірусного навантаження, збільшувало швидкість сероконверсії HBeAg та знижувало рівень HBsAg. При цьому, комбінація або послідовна терапія НА та ІФН виявились ефективнішими за монотерапію [33,34,35,36,37].

Таблиця 3.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІЗНИХ ВИДІВ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЗИТИВНИМ HBeAg ПРИ ХРОНІЧНОМУ HBV

	Тривалість	Побічна дія	Вірусне навантаження (HBV ДНК) до початку ПБТ/в кінці лікування	Рівень АлАТ до початку ПБТ/в кінці лікування	Рівень ГГТП до початку ПБТ/в кінці лікування	Примітка
Монотерапія Юнітрон	48 тижнів	відсутня	1,8*10 ³ МО/мл / - не виявлено	80 Од/л / 23 Од/л	не визначали	через ГРВІ- знижено дозу юнітрону до 80 мкг.
	48 тижнів	відсутня	2,5*10 ⁴ МО/мл / менше 75 МО/мл	0,46 ммоль/л / 1,28 ммоль/л	На початку лікування - 18 Од/л	Виявлено одночасно HBsAg+HBeAg+HBeAg
Почергова терапія, курси НА чергувалися з курсами ІФН	4 місяці	погіршення зору, диспесичні явища, лейкопенія	1,0*10 ⁴ МО/мл	25 Од/л / 99 Од/л	19 Од/л / 19 Од/л	Юнітрон; Пегферон (у зв'язку з відсутністю Юнітрона); Тенофовір
	10 місяців	вірусний прорив	3,1*10 ⁷ МО/мл / 4,0*10 ³ МО/мл	72 Од/л / 32 Од/л	На початку лікування - 85,9 Од/л	Пегферон; Юнітрон; Тенофовір-
	2 роки	відсутня	5,1*10 ³ МО/мл / не виявлено	0,12 ммоль/л / 0,24 ммоль/л	на початку лікування - 10 Од/л	Зефікс; Пегферон; Юнітрон; Тенофовір. HbsAg до ПБТ - 4737 МО/мл; після лікування - 4327 МО/мл;
	3 роки	тромбоцитопенія, лейкопенія	2,6*10 ³ МО/мл / не виявлена(тест ситсема 100 МО/мл.)	72 Од/л / 18,9 Од/л	19 Од/л / 10 Од/л	Тенохон; Зефікс; Пегферон; Юнітрон; Тенофовір. HBsAg-1031 МО/мл
	1 рік	лейкопенія, тромбоцитопенія	5,3*10 ⁷ МО/мл / 7,95*10 ³ МО/мл	301 Од/л / 22 Од/л	66 Од/л / 22 Од/л	Діагностовано хронічний вірусний гепатит C(анCV+) тип 1в, з вираженою активністю. HbsAg 18045 МО/мл,
Подвійна терапія, одночасний прийом НА та ІФН	1 рік	лейкопенія помірна, дратівливість, зниження маси тіла	2,5*10 ³ МО/мл / не виявлено (аналітична чутливість тест-системи 15 МО/мл)	59 Од/л / 46,4 Од/л	19 Од/л / 19,3 Од/л	Діагностовано хронічний вірусний гепатит C в асоціації з хронічним вірусним гепатитом В, активна фаза.
	6 місяців	лейкопенія, тромбоцитопенія	1,1*10 ⁸ МО/мл / 4,0*10 ⁴ МО/мл.	51 Од/л / 81 Од/л	24,2 Од/л / 32,9 Од/л	відмовилась через страх і паніку

З аналізу історій хвороб пацієнтів з позитивним HBeAg при хронічному HBV (таб.3) показано, що кожна з терапій має свої переваги та недоліки. Зокрема, при монотерапії побічні явища були відсутні, а тривалість терапії була такою ж як і при комбінованому варіанті. Вірусне навантаження було знижено майже в усіх пацієнтів, а рівні печінкових ферментів у більшості пацієнтів відповідали нормі. Але, складність точного визначення переваг чи недоліків певної терапії полягає в додатково діагностованому HCV у 2-х пацієнтів, відмові пройти увесь курс лікування

пацієнткою, що отримувала комбіновану терапію та у малій кількості зафіксованих випадків позитивного HBeAg. Можна припустити, що подвійна комбінація призначення нуклеотидних/нуклеозидних препаратів під час прийому інтерферонів за рахунок синергізму сприятиме більш швидкій сероконверсії HBeAg та зменшенню рівня вірусного навантаження, але є необхідність подальших досліджень.

Висновки.

1) Хронічна форма HBV найчастіше спостерігалася у чоловіків працездатного віку.

2) За результатами вірусологічного дослідження HBsAg позитивними були всі пацієнти (32, 100%), лише HBsAg позитивними та HBsAg+HBeAg позитивними виявились по 9 (27%) пацієнтів, HBsAg+HBeAg позитивними – 15 (44%) хворих, а HBsAg+HBeAg+HBeAg варіант виявлено у 1 (3%) пацієнтки.

3) Ступінь фібротичних змін печінки за Fibrotest варіював від відсутності фіброзу – F0 у 7 (21,8%) до наявності множинних порто-центральных септ без цирозу – F3 у 3 (9,4%) пацієнтів. У більшості хворих – 19 (59,4%) тестування показало рівень F1-2, тобто портальний фіброз без або з одиничними септами.

4) Побічні явища при ПБТ виникали у більшості пацієнтів – 27 хворих (84,4%). В основному хворі скаржилися на погіршення самопочуття, виникла тромбоцитопенія (34,4%), лейкопенія (50%).

5) Серед 9 пацієнтів (27%) з позитивним HBeAg 2-х пацієнтів використовували монотерапію препаратом Юнітрон, в 5-ти випадках була застосована почергова терапія НА та ІФН, а у двох випадках – комбінована терапія, одночасне застосування НА та ІФН. Але, складність точного визначення переваг чи недоліків певної терапії полягає в додатково діагностованому НВС у 2-х пацієнтів, відмові пройти увесь курс лікування пацієнткою, що отримувала комбіновану терапію та у малій кількості зафіксованих випадків позитивного HBeAg.

Перспективою подальших досліджень є тривале проспективне спостереження та аналіз безпосередніх результатів лікування нуклеотидними/нуклеозидними аналогами у хворих на хронічний гепатит В.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Література.

1. World Health Organization. Global alert and response: hepatitis B. Available from: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocds_cslyo20022/en/index8.html.
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe. EASL 2013. Available from: http://www.easl.eu/assets/.../54ae845caec619f_file.pdf.
3. Novak V. Transfusion Medicine: A Viewpoint on the Problem and Perspectives of Development / VL Novak, BO. Kondratskiy // Ukr. journ hematology and transf. - 2012. - N 4 (д). - С. 15-20.
4. Hussain AB, Karamat KA, Anwar M, Kazmi SY, Tariq WU. Correlation of HBV DNA PCR and HBeAg in hepatitis carriers. J Coll Physicians Surg Pak. 2004; 14:18-20.
5. Badur S, Akgun A. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. J Clin Virol. 2001; 21: 229-37.

6. Ljunggren KK, Nordenfelt E, Kidd A. Correlation of HBeAg/anti-HBe, ALT levels and HBV DNA PCR results in HBsAg-positive patients. J Med Virol. 1993; 39: 297-302.

7. Alagiozian-Angelova V, Alagiozian D, Antonov K, Kruslev Z. Clinical significance of serum HBeAg and HBV DNA specific values of virus replication in chronic hepatitis B virus infection. Folia Med. 1998; 40:34-41.

8. Smith HM, Lau JY, Davies SE, Daniels HM, Alexander GJ, Williams R. Significance of serum IgM anti-HBc in chronic hepatitis B virus infection. J Med Virol. 1992;36:16-20.

9. Berninger M, Hammer M, Hoyer B, Gerin JL. An assay for the detection of the DNA genome of hepatitis B virus in serum. J Med Virol. 1982; 9: 57-68.

10. Kaplan PM, Gerin JL, Alter HJ. Hepatitis B-specific DNA polymerase activity during post-transfusion hepatitis. Nature 1974; 249: 762-63.

11. Norden H, Brattstorm C, Magnus L. High frequency of hepatitis B virus DNA in anti-HBe positive sera on longitudinal follow up of the patients with renal transplants with chronic hepatitis Br J Med Virol. 1989; 27: 322-28.

12. Dienes HP, Gerken G, Goeagen B, Heermann K, Gerlich W, Meyer Zum Buschenfelde KH. Analysis of precore DNA sequence and detection of precore antigen in liver specimens from patients with anti-hepatitis B e positive chronic hepatitis. Hepatology 1995; 21:17.

13. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, Thomas HC. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1989; 2: 588-91.

14. Fiordalisi G, Ghiotto F, Castelnovo F, Primi D, Cariani E. Analysis of the hepatitis B virus genome and immune response in HBsAg, anti-HBs positive chronic hepatitis. J Hepatol. 1994; 20: 487-93.

15. Miyakawa Y, Okamoto H, Nayumi M. The molecular basis of hepatitis B e antigen (HBeAg)-negativ infections. J Viral Hepat. 1997; 4: 1-8.

16. Liaw YF, Kao JH, Piratvuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int. 2012;6:531-561 [DOI 10.1007/s12072-012-9365-9364].

17. Shi M, Yang ZJ, Wang RS, Zhang H, et al. Rapid quantitation of lamivudine-resistant mutants in lamivudine treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection. Clin Chim Acta. 2006;373(1-2):172-5.

18. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016;63(1):261-83.

19. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Schall RA, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013;381:468-475.

20. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661–662.
21. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:886–893.
22. Niro GA, Ippolito AM, Fontana R, Valvano MR, Gioffreda D, Iacobellis A, Merla A, Durazzo M, Lotti G, Di Mauro L, et al. Long-term outcome of hepatitis B virus-related Chronic Hepatitis under protracted nucleos(t)ide analogues. *J Viral Hepat*. 2013;20:502–509.
23. Kim CH, Um SH, Seo YS, Jung JY, Kim JD, Yim HJ, Keum B, Kim YS, Jeon YT, Lee HS, et al. Prognosis of hepatitis B-related liver cirrhosis in the era of oral nucleos(t)ide analog antiviral agents. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1589–1595.
24. Cadranet JF, Lahmek P, Causse X, Bellaiche G, Bettan L, Fontanges T, Medini A, Henrion J, Chousterman M, Condat B, et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:565–576.
25. Fiordalisi G, Cariani E, Mantero G, Zanetti A, Tanzi E, Chiaramonte M, Primi D. High genomic variability in the Pre-C region of hepatitis B virus in anti-HBe, HBV DNA- positive chronic hepatitis. *J Med Virol*. 1990; 31: 297-300.
26. Aziz M, Aziz H, Waheed Y, Gill ML. Predictors of Therapeutic Outcome to Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor in Hepatitis B Patients. *Viral Immunol*. 2018;31(9):632-638.
27. Vallet-Pichard A, Pol S. Hepatitis B virus treatment beyond the guidelines: special populations and consideration of treatment withdrawal. *Ther Adv Gastroenterol*. 2014; 7:148-55.
28. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58(3):593-608.
29. Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, Ono SK. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and metaanalysis. *J Viral Hepat* 2016;23:154–169. doi: 10.1111/jvh.12418.
30. Wong GL, Wong VW, Chan HL. Combination therapy of interferon and nucleotide/ nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2014;21: 825–834. doi: 10.1111/jvh.12341.
31. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu F, Tak WY, Elkashab M, et al. Hbsag loss with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plus peginterferon alfa 2A (PEG) combination therapy in chronic hepatitis B (CHB). *Hepatol Int* 2015;9:S40.
32. Xie Q, Zhou H, Bai X, Wu S, Chen JJ, Sheng J, et al. A randomized, openlabel clinical study of combined pegylated interferon Alfa-2a (40KD) and entecavir treatment for hepatitis B “e” antigen-positive chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2014;59:1714–1723. doi: 10.1093/cid/ciu702.
33. Chi H, Xie Q, Zhang NP, Qi X, Liang C, Guo S, et al. Addition of peginterferon alfa-2b during long-term nucleos(t)ide analogue therapy increases HBeAg seroconversion and HBsAg decline – week 48 results from a multicenter randomized controlled trial (PEGON Study). *Hepatology* 2014;60:1106A.
34. Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol* 2014;61:777–784. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.044.
35. Hu P, Jia S, Zhang WH, Gong G, Li Y, Chen X, et al. A multi-center randomized study on the efficacy and safety of switching to peginterferon-2a (40KD) for 48 or 96 weeks in HBeAg positive CHB patients with a prior NUC history for 1 to 3 years: an interim analysis of NEW SWITCH study. *Hepatology* 2014;60:1273A–1274A.
36. Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, Zhang N, Zhang Q, Tabak F, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61:1512–1522. doi: 10.1002/hep.27586.
37. Li GJ, Yu YQ, Chen SL, Fan P, Shao LY, Chen JZ, et al. Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4121–4128. doi: 10.1128/AAC.00249-15.