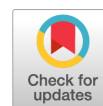


РОЛЬ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В



А.Ф. Новикова, Л.Л. Попова, Д.Ю. Константинов

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия

Резюме. Дисрегуляция иммунного ответа, возникающая при хроническом гепатите В (ХГВ), препятствует элиминации вируса и способствует прогрессированию инфекционного процесса. Цель — оценить эффективность (биохимическую, иммунологическую, вирусологическую) комплексной терапии препаратами тенофовир и рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2) в лечении больных ХГВ. *Материалы и методы.* Проведен сравнительный анализ результатов лабораторного обследования больных ХГВ в двух группах сравнения, сопоставимых по полу, возрасту, стадии фиброза, вирусной нагрузке: I группа (n = 27) получала тенофовир, согласно принятым рекомендациям, и rIL-2, II группа (n = 25) — препарат тенофовир. *Результаты.* Перед стартом противовирусной терапии у всех больных ХГВ наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы от 1,2 до 5 норм, а также дисрегуляция клеточных факторов иммунитета со значимым снижением абсолютного числа CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ и повышением CD20⁺-лимфоцитов. Через 12 месяцев лечения у больных в наблюдаемых группах отмечена нормализация показателей цитолиза и холестаза с незначимыми межгрупповыми различиями. Содержание абсолютного числа CD4⁺, CD8⁺ Т-клеток и CD16⁺-лимфоцитов в I группе повысилось (на 24,7, 24,1, 34,5% соответственно, все p < 0,001 относительно исходных величин), чего не произошло в группе сравнения. Уровень CD20⁺-лимфоцитов в I группе пациентов ХГВ снизился на 35,9%, а во II — на 7,9% (p_{I-II} < 0,001). В I группе больных ХГВ уровень HBsAg через 12 месяцев лечения стал ниже на 52% (p < 0,001). *Выводы.* Проведенное пилотное исследование показало, что комплексная этиопатогенетическая терапия больных ХГВ тенофовиром и rIL-2 улучшает функциональное состояние печени, восстанавливает нарушенный баланс иммунокомпетентных клеток: повышая уровень CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов, CD16⁺-лимфоцитов и снижая число CD20⁺-клеток, а также позволяет устойчиво снизить уровень HBsAg в сыворотке крови.

Ключевые слова: хронический гепатит В, тенофовир, противовирусная терапия, CD4⁺-лимфоциты, рекомбинантный интерлейкин-2, HBsAg.

THE ROLE OF RECOMBINANT INTERLEUKIN-2 IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Novikova A.F., Popova L.L., Konstantinov D.Yu.

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Abstract. Dysregulated immune response occurring in chronic hepatitis B prevents the virus elimination and contributes to progression of the infectious process. The aim of the study was to evaluate the effectiveness (biochemical, immunologi-

Адрес для переписки:

Новикова Анастасия Федоровна
443079, Россия, г. Самара, ул. Карла Маркса, 165Б,
Самарский государственный медицинский университет.
Тел.: 8 846 374-10-04 (доб. 6068).
E-mail: a.f.novikova@samsmu.ru

Contacts:

Anastasiya F. Novikova
443079, Russian Federation, Samara, Karla Marksa str., 165B,
Samara State Medical University.
Phone: +7 846 374-10-04 (add. 6068).
E-mail: a.f.novikova@samsmu.ru

Для цитирования:

Новикова А.Ф., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. Роль рекомбинантного интерлейкина-2 в лечении больных хроническим гепатитом В // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 6. С. 1141–1149.
doi: 10.15789/2220-7619-TRO-2063

Citation:

Novikova A.F., Popova L.L., Konstantinov D.Yu. The role of recombinant interleukin-2 in treatment of patients with chronic hepatitis B // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2023, vol. 13, no. 6, pp. 1141–1149. doi: 10.15789/2220-7619-TRO-2063

© Новикова А.Ф., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю., 2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-TRO-2063>

cal, virological) of combination treatment with tenofovir and Recombinant interleukin-2 in chronic hepatitis B patients. *Material and methods.* A comparative analysis of the results from laboratory examination of chronic hepatitis B patients in two comparison groups, comparable in sex, age, stage of fibrosis, viral load, was carried out: group I (n = 27) received tenofovir, according to the accepted recommendations, and recombinant interleukin-2 (rIL-2), group II (n = 25) — tenofovir. *Results.* Before the onset of antiviral therapy all patients with chronic hepatitis B had increased hepatic transaminases, alkaline phosphatase and gammaglutamyl transpeptidase from 1.2 to 5 norms as well as dysregulated cellular immunity factors with significantly decreased absolute count of CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ and increased CD20⁺ lymphocytes. After 12 months of treatment, patients in observation groups showed normalized cytolysis and cholestasis with insignificant intergroup differences. The level of absolute count of CD4⁺, CD8⁺ T-cells and CD16⁺ lymphocytes in the I group increased (by 24.7%, 24.1%, 34.5%, respectively, all p < 0.001 relative to the initial values), not observed in comparison group. The level of CD20⁺ lymphocytes in group 1 was decreased by 35.9%, and in group 2 — by 7.9% (p_{I-II} < 0.001). In group 1, the level of HBsAg after 12 months of treatment became lower by 52% (p < 0.001). *Conclusion.* The conducted pilot study showed that the combination etiopathogenetic therapy of patients with chronic hepatitis B using tenofovir and rIL-2 improves liver functional state, restores the disturbed balance of immunocompetent cells: by increasing level of CD4⁺, CD8⁺ T-lymphocytes, CD16⁺ lymphocytes and reducing the count of CD20⁺ cells, and also allows to steadily reduce blood serum HBsAg level.

Key words: chronic hepatitis B, CD4⁺ lymphocytes, tenofovir, antiviral therapy, recombinant interleukin-2, HBsAg.

Введение

Актуальность хронического гепатита В (ХГВ) обусловлена его значительной распространенностью в мире и в России (около 260 млн случаев во всем мире), тяжестью исходов и весомым вкладом в общую летальность (в мире до миллиона случаев в год) [2]. В России 90% больных ХГВ составляют пациенты с НВеАg-негативной фазой заболевания, поэтому подходы к их лечению имеют особую значимость [1]. Молекулярные и клеточные механизмы патогенеза ХГВ обеспечивают длительную персистенцию вируса гепатита В (ВГВ) в клетках хозяина, способствуя прогрессированию инфекционного процесса [14, 16, 24, 27]. Современная противовирусная терапия (ПВТ) синтетическими аналогами нуклеоз(т)идов (АН) не приводит к эрадикации вируса, а лишь ингибирует его репликацию [9, 10, 13]. У некоторых исследователей данные о развитии иммунной дисрегуляции на фоне ПВТ противоречивы [9, 12, 17, 22, 26]. Еще в 2012 г. Wonil C. с соавт. отметила, что больные ХГВ, получавшие лечение АН и достигшие авиремии, при сохранении в крови поверхностного антигена (НВеАg), имели низкий уровень реактивности ВГВ-специфичных Т-клеток, в связи с чем авторы рассматривают целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов для улучшения противовирусного Т-клеточного ответа [10]. Arasli M. в своем исследовании делает вывод о том, что у пациентов с ХГВ в течение однолетнего курса лечения тенофовиром значительно снижается не только вирусная нагрузка, но и процент CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ nTreg [9]. Duan S.P. и соавт. отмечает, что через 48 недель терапии больных ХГВ тенофовиром статистически достоверной разницы по содержанию Т-лимфоцитов в сравнении с исходными данными и группой контроля не получено [12]. Tülek N. и соавт. в своей работе указывают на то, что у больных ХГВ и носи-

телей НВеАg уровень растворимого рецептора интерлейкина-2 (IL-2) и интерлейкин-10 (IL-10) в крови значительно выше значений группы здоровых лиц [22]. Wu J. и соавт. отмечают обратную корреляционную связь между уровнем CD4⁺ Т-лимфоцитов и длительностью персистенции вируса при ХГВ [26]. При изучении особенностей миелоидных супрессорных клеток (MDSC) как ключевого регулятора Т-лимфоцитов было показано, что при ХГВ ВГВ-специфичные CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоциты значительно ослабляли продукцию IL-2/IFN γ , при этом на фоне успешной терапии тенофовиром (12 месяцев) восстановления функции Т-лимфоцитов не произошло [17]. Описанные нарушения в различных звеньях иммунной системы обосновывают необходимость поиска иммуноориентированного лечения.

Рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2) является структурным и функциональным аналогом эндогенного человеческого IL-2. Взаимодействуя с рецепторами клеток иммунной системы, он индуцирует рост, дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса, а также стимулирует цитолитическую активность натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, повышает устойчивость клеток к апоптозу [15]. В ряде клинических исследований при лечении заболеваний, ведущим патогенетическим звеном которых является нарушение иммунной регуляции (аутоиммунные, онкологические, инфекционные), описаны положительные результаты применения rIL-2 [8, 11, 13, 15, 18, 19, 21, 23, 25, 28]. Включение rIL-2 в схему ПВТ при лечении больных ХГВ обусловлено соответствием его иммуномодулирующих свойств структуре иммунных нарушений при ХГВ.

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с 2006 г. изучает влияние иммуноориен-

тированной терапии на состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами В, С. При проведении ПВТ у больных хроническим гепатитом С сочетанием пегилированного интерферона альфа (PegIFN α) и rIL-2 было показано положительное влияние rIL-2 на переносимость PegIFN α (купирование цитопенического синдрома) и параметры клеточного звена иммунитета (восстановление содержания НК-клеток и Т-лимфоцитов) [7]. С целью оптимизации этиотропного лечения у больных ХГВ было исследовано состояние клеточного иммунитета при назначении ламивудина в сочетании с rIL-2. Исследование показало, что наряду со снижением содержания ДНК ВГВ и HBeAg, происходит восстановление уровня CD4⁺ и CD16⁺ Т-лимфоцитов [5, 6]. Функциональные особенности циркуляции IFN α , IFN γ и IL-2 на фоне лечения больных ХГВ энтекавиром в режиме монотерапии были отражены в работах Поповой Л.Л., Зайцевой Е.А. Было показано, что у больных HBeAg-негативным ХГВ до начала ПВТ выявлено значимое снижение уровня IL-2, сывороточной и индуцированной продукции IFN α , спонтанной и индуцированной продукции IFN γ по сравнению с группой контроля, при этом, через 12 месяцев лечения сохранялся сниженный уровень IL-2 и индуцированной продукции IFN α [3, 4].

С учетом известных иммунных нарушений, возникающих при ВГВ-инфекции, мы провели пилотное исследование по изучению результата включения rIL-2 в качестве адъювантного препарата в стандартную терапию ХГВ синтетическим нуклеоз(т)идным аналогом тенофовиром.

Цель исследования — оценить эффективность (биохимическую, иммунологическую, вирусологическую) комплексной терапии препаратами тенофовиром и rIL-2 в лечении больных ХГВ.

Материалы и методы

В клинике инфекционных болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России были проанализированы результаты динамического клинико-лабораторного и инструментального обследования больных ХГВ, получающих ПВТ. Диагноз ХГВ был сформулирован в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL, 2017). Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет с подтвержденным диагнозом ХГВ (HBeAg негативный, без дельта-агента), не получавшие ранее ПВТ, с повышенными значениями АЛАТ, фиброзом печени F2–F3 стадии по METAVIR, вирусной нагрузкой

ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл. В исследование не были включены больные острыми вирусными гепатитами, циррозом печени, а также пациенты с микст-инфекцией (HCV, ВИЧ), аутоиммунным, токсико-аллергическим поражением печени, пациенты с болезнями накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова), онкологическими заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом, беременностью и лактацией.

Для иммуноферментного определения HBe-антигена вируса гепатита В (качественно и количественно) и ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовался набор реагентов «ВекторHBeAg-антитела» и «Реал-Бест ДНК ВГВ» соответственно, чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Определение биохимических показателей выполнялось при помощи анализатора «Hitachi-902» (Roche Diagnostics, Япония). Для идентификации популяций и субпопуляций лимфоцитов использовали стандартную панель моноклональных антител производства Becton Dickinson, включающую антитела к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ дифференцировочным антигенам лейкоцитов и соответствующие изотипические контроли. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на сканере «Toshiba 370 A Powervision 6000». Стадию фиброза печени определяли методом эластографии на аппарате «FibroScan FS 502». Математико-статистическая обработка данных производилась с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2016 и Statistica (StatSoft) версии 10.0.

Все пациенты в качестве противовирусного лечения получали препарат тенофовир 300 мг по 1 таблетке 1 раз в день не менее 12 месяцев. В качестве иммуноориентированной терапии был назначен rIL-2 российского производства. Схема была разработана и запатентована на кафедре инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (патент на изобретение РФ № 2365381 от 27.06.2008). Курс иммуноориентированной терапии включал в себя внутривенное капельное введение rIL-2 в дозе 500 000 МЕ, со скоростью 1–2 мл/мин в течение 4–6 ч 2 раза в неделю — 1 месяц, затем указанный препарат вводили подкожно по 500 000 МЕ 2 раза в неделю в течение 2 месяцев. Повторный курс введения rIL-2 (подкожно по 500 000 МЕ 2 раза в неделю в течение 1 месяца) проводился на двенадцатом месяце лечения тенофовиром. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с соблюдением закона о персональных данных РФ и проведено на основе письменного информированного согласия пациентов.

Среди пациентов ($n = 52$), планирующих лечение тенофовиром, были сформированы две группы сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, стадии фиброза, вирусной нагрузке (табл. 1). I группу ($n = 27$) составили пациенты, которые получали тенофовир, согласно принятым рекомендациям, и гИЛ-2 в качестве терапии сопровождения; пациенты II группы ($n = 25$) лечились тенофовиром в режиме монотерапии.

Для сравнительной оценки показателей клеточных факторов иммунитета использовали результаты обследования здоровых доноров — группа К ($n = 25$).

Результаты

Результаты исследования биохимических показателей крови у пациентов в группах сравнения представлены в табл. 2.

Перед стартом противовирусной терапии у всех больных ХГВ зарегистрировано повышение трансаминаз до 5 норм. Увеличение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглута-

милтранспептидазы (ГГТП) регистрировалось от 1,2 до 3 норм в I группе у 68 и 72% больных, а во II группе — в 66 и 73% случаях соответственно. Показатели общего билирубина у больных I группы в 33%, а во II — в 37% случаев превышали верхнюю границу референсных значений максимально до 2,5 норм. Статистически значимых отличий между биохимическими показателями исследуемых групп перед началом ПВТ не выявлено ($p_{I-II} > 0,05$).

Через 12 месяцев лечения у всех больных I группы нормализовался уровень АЛТ и АСТ, общего билирубина ($p^I < 0,001$). Значения ГГТП и ЩФ в 93% случаев также снизились до референсных значений (все $p^I < 0,001$), по сравнению с показателями на старте терапии. Во II группе у 88% больных ХГВ также зарегистрирована нормализация функциональных проб печени: АЛТ, АСТ, ГГТП (все $p^{II} < 0,001$) и ЩФ, $p^{II} < 0,05$, относительно их значений до лечения. При сравнении биохимических показателей через 12 месяцев лечения I и II групп получены статистически значимые различия по показателям цитолиза и холестаза ($p_{I-II} < 0,01$ и $p_{I-II} < 0,001$ соответственно).

Было исследовано абсолютное содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD20⁺-лимфоцитов в сыворотке крови больных ХГВ до лечения и через 12 месяцев наблюдения на фоне ПВТ в описанных группах сравнения.

Результаты исследования уровня наиболее значимых субпопуляций лимфоцитов представлены в табл. 3.

На старте ПВТ у пациентов I и II групп значения основных субпопуляций лимфоцитов: CD4⁺ (в 93 и 95% случаях соответственно), CD8⁺ (в 87 и 84%) и CD16⁺ (в 82 и 77%) — были у нижней границы нормы, а CD20⁺ (в 87 и 90%) регистрировались выше нормы и статистически значимо отличались от соответствующих показателей группы контроля (все $p_{I-K} < 0,001$, $p_{II-K} < 0,001$).

Через 12 месяцев лечения в I группе пациентов абсолютное содержание CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток повысилось на 24 и 27% соответственно (все $p^I < 0,001$), что оказалось в среднем в 3–4 раза выше, чем во II группе ($p_{I-II} < 0,01$). Во II группе пациентов при внутригрупповом сравнении средних значений CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов до старта и через 12 месяцев лечения различия были статистически не значимыми ($p^{II} > 0,05$).

Уровень CD16⁺ клеток у больных ХГВ через 12 месяцев лечения в I группе повысился на 34% и стал выше, чем во II группе ($p_{I-II} < 0,001$).

Повышенное содержание CD20⁺-лимфоцитов, установленное у больных обеих групп на старте ПВТ, через 12 месяцев лечения в I группе пациентов снизилось на 31% и стало соответствовать значениям группы контроля,

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ХГВ разных групп наблюдения

Table 1. Comparative characteristics of chronic hepatitis B patients in different observation groups

Показатели Parameters	Группы пациентов с ХГВ Chronic hepatitis B patients groups		P _{I-II}
	I группа 1st group n = 27	II группа 2nd group n = 25	
Возраст, лет Age, years	39,6±8,7 (ДИ 33,1845– 48,1419)	38,8±7,4 (ДИ 32,1788– 46,1491)	0,945
Мужской пол, % Male, %	42%	44%	0,662
Женский пол, % Female, %	58%	56%	0,778
ДНК ВГВ, 2000– 20 000 МЕ/мл HBV DNA, 2000– 20 000 IU/ml	15%	18%	0,572
ДНК ВГВ, > 20 000 МЕ/мл HBV DNA, > 20 000 IU/ml	85%	82%	0,765
HBsAg, 2000– 30 000 МЕ/мл HBsAg, 2000– 30 000 IU/ml	87%	86%	0,547
HBsAg, > 30 000 МЕ/мл HBsAg, > 30 000 IU/ml	13%	14%	0,879
F2 по METAVIR F2 by METAVIR	78%	76%	0,678
F3 по METAVIR F3 by METAVIR	22%	24%	0,887

Таблица 2. Биохимические показатели крови у больных ХГВ разных групп наблюдения перед ПВТ и через 12 месяцев от начала ее проведения в зависимости от способа лечения ($\bar{X} \pm s$)Table 2. Blood biochemical parameters in chronic hepatitis B patients from various observation groups before AVT and 12 months after the onset based on treatment approach ($\bar{X} \pm s$)

Показатели (норма) Parameters (norm)	Период наблюдения больных ХГВ Chronic hepatitis B patients observation period	Группы пациентов с ХГВ Chronic hepatitis B patients groups		p
		I группа 1st group n = 27	II группа 2nd group n = 25	
Общий билирубин, мкмоль/л (3,2–20,0) Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	до лечения before treatment	18,1 \pm 1,5 (ДИ 17,5147–18,7812)	18,5 \pm 0,3 (ДИ 17,9111–19,1265)	$p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment	12,1 \pm 1,3 (ДИ 11,5412–12,7811)	17,1 \pm 0,7 (ДИ 16,5112–17,7835)	$p_{I-II} < 0,05$
		$p'_I < 0,001$	$p'_{II} < 0,05$	
Общий белок, г/л (65–84) Total protein, g/l	до лечения before treatment	69,3 \pm 0,4 (ДИ 68,7412–71,0102)	68,1 \pm 0,3 (ДИ 67,5412–68,7813)	$p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment	70,3 \pm 0,1 (ДИ 69,7414–70,9125)	68,4 \pm 0,9 (ДИ 67,8145–69,0201)	$p_{I-II} < 0,05$
		$p'_I < 0,05$	$p'_{II} > 0,05$	
Альбумин, г/л (34–53) Albumin, g/l	до лечения before treatment	50,1 \pm 0,2 (ДИ 49,5247–50,7814)	49,9 \pm 0,7 (ДИ 49,1245–51,5718)	$p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment	52,4 \pm 0,1 (ДИ 51,8745–53,0214)	51,8 \pm 0,8 (ДИ 51,2147–52,4517)	$p_{I-II} > 0,05$
		$p'_I < 0,05$	$p'_{II} < 0,05$	
Гамма-глобулин, г/л (7–15) Gamma-globulin, g/l	до лечения before treatment	27,5 \pm 0,7 (ДИ 26,9117–28,1215)	26,5 \pm 1,1 (ДИ 25,9147–31,1265)	$p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment	21,1 \pm 0,6 (ДИ 20,5412–21,7965)	23,8 \pm 0,8 (ДИ 23,2175–24,4514)	$p_{I-II} < 0,01$
		$p'_I < 0,001$	$p'_{II} < 0,05$	
АЛТ, Ед/л (до 38) ALT, U/l	до лечения before treatment	117,6 \pm 11,3 (ДИ 117,0103–118,2154)	126,5 \pm 19,5 (ДИ 125,9115–127,1423)	$p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment	47,6 \pm 6,7 (ДИ 46,5412–48,2574)	67,4 \pm 5,3 (ДИ 66,8415–68,0203)	$p_{I-II} < 0,01$
		$p'_I < 0,001$	$p'_{II} < 0,001$	
АсАТ, Ед/л (до 40) AST, U/l	до лечения before treatment	79,5 \pm 8,3 (ДИ 78,9124–80,1547)	78,3 \pm 9,5 (ДИ 77,6452–78,9116)	$p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment	29,5 \pm 2,3 (ДИ 28,9147–30,1427)	38,4 \pm 2,5 (ДИ 37,8456–39,0104)	$p_{I-II} < 0,01$
		$p'_I < 0,001$	$p'_{II} < 0,001$	
ЩФ, Ед/л (30–120) AP, U/l	до лечения before treatment	253,5 \pm 6,8 (ДИ 252,9115–254,1817)	252,4 \pm 8,7 (ДИ 251,8415–253,0013)	$p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment	53,5 \pm 7,8 (ДИ 52,9418–54,1578)	87,4 \pm 9,5 (ДИ 86,8712–88,0021)	$p_{I-II} < 0,001$
		$p'_I < 0,001$	$p'_{II} < 0,001$	
ГГТП, Ед/л (до 50) GGT, U/l	до лечения before treatment	89,3 \pm 7,6 (ДИ 88,7541–89,9112)	88,2 \pm 1,1 ДИ 87,6124–88,8114	$p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment	57,8 \pm 4,1 (ДИ 57,2113–58,4517)	78,3 \pm 4,3 (ДИ 77,7145–78,9112)	$p_{I-II} < 0,001$
		$p'_I < 0,001$	$p'_{II} < 0,05$	

Примечание. Здесь и далее: $\bar{X} \pm s$ — среднее \pm стандартное отклонение; p — вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы о наличии межгрупповых различий; p' — вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы о наличии внутригрупповых различий; p'_I — I группа, p'_{II} — II группа.

Note. Hereinafter: $\bar{X} \pm s$ — mean \pm standard deviation; p — probability of erroneous acceptance of an alternative hypothesis about present intergroup differences; p' — probability of erroneous acceptance of an alternative hypothesis about present intragroup differences: p'_I — group I, p'_{II} — group II.

Таблица 3. Характеристика основных показателей клеточных факторов иммунитета у больных ХГВ разных групп наблюдения перед ПВТ и через 12 месяцев от начала ее проведения в зависимости от способа лечения ($\bar{X} \pm s$)

Table 3. Characteristics of major cellular immune parameters in chronic hepatitis B patients from various observation groups before AVT and after 12 months after the onset based on treatment approach ($\bar{X} \pm s$)

Показатели (норма) Parameters (norm)	Период наблюдения больных ХГВ Chronic hepatitis B patients observation period	Группы обследуемых/Study groups			p
		Контрольная группа, К Control group, K n = 25	I группа (ХГВ) 1st group (chronic hepatitis B) n = 27	II группа (ХГВ) 2nd group (chronic hepatitis B) n = 25	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (4,0–9,0) Leukocytes, $\times 10^9/\text{л}$	до лечения before treatment	5,11 \pm 0,02	4,80 \pm 0,08 (ДИ 4,7431–4,8643)	4,59 \pm 0,02 (ДИ 4,5314–4,6532)	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment		5,06 \pm 0,07 (ДИ 5,0090–5,1169)	4,51 \pm 0,18 (ДИ 4,4435–4,5714)	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{I-K} > 0,05$
			$p^I < 0,01$	$p^{II} > 0,05$	$p_{II-K} < 0,05$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (1,2–2,5) Lymphocytes, $\times 10^9/\text{л}$	до лечения before treatment	1,97 \pm 0,05	1,69 \pm 0,01 (ДИ 1,6405–1,7536)	1,67 \pm 0,08 (ДИ 1,6201–1,7213)	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment		1,92 \pm 0,05 (ДИ 1,8615–1,9814)	1,73 \pm 0,03 (ДИ 1,6714–1,7956)	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{I-K} < 0,01$
			$p^I < 0,001$	$p^{II} > 0,05$	$p_{II-K} < 0,001$
CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ (0,95–1,8) CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	до лечения before treatment	1,33 \pm 0,01	1,23 \pm 0,01 (ДИ 1,1712–1,2945)	1,25 \pm 0,04 (ДИ 1,1912–1,3115)	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment		1,29 \pm 0,02 (ДИ 1,1457–1,4373)	1,25 \pm 0,01 (ДИ 1,1948–1,3145)	$p_{I-II} < 0,01$ $p_{I-K} < 0,01$
			$p^I < 0,01$	$p^{II} > 0,05$	$p_{II-K} < 0,001$
CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ (0,57–1,1) CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	до лечения before treatment	0,85 \pm 0,07	0,65 \pm 0,05 (ДИ 0,5912–0,7125)	0,63 \pm 0,07 (ДИ 0,5713–0,6918)	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment		0,81 \pm 0,01 (ДИ 0,7547–0,8712)	0,72 \pm 0,03 (ДИ 0,6617–0,7825)	$p_{I-II} < 0,01$ $p_{I-K} < 0,01$
			$p^I < 0,001$	$p^{II} > 0,05$	$p_{II-K} < 0,001$
CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ (0,45–0,85) CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	до лечения before treatment	0,56 \pm 0,03	0,41 \pm 0,03 (ДИ 0,3516–0,4719)	0,42 \pm 0,01 (ДИ 0,3618–0,4835)	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment		0,54 \pm 0,02 (ДИ 0,4811–0,6002)	0,43 \pm 0,03 (ДИ 0,3614–0,4917)	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{I-K} > 0,05$
			$p^I < 0,001$	$p^{II} > 0,05$	$p_{II-K} < 0,001$
CD16 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ (0,18–0,42) CD16 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	до лечения before treatment	0,35 \pm 0,03	0,18 \pm 0,03 (ДИ 0,1254–0,2413)	0,19 \pm 0,01 (ДИ 0,1356–0,2517)	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment		0,29 \pm 0,02 (ДИ 0,2345–0,3514)	0,21 \pm 0,01 (ДИ 0,1565–0,2748)	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{I-K} < 0,001$
			$p^I < 0,001$	$p^{II} > 0,05$	$p_{II-K} < 0,001$
CD20 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ (0,15–0,40) CD20 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	до лечения before treatment	0,29 \pm 0,02	0,39 \pm 0,01 (ДИ 0,3378–0,4569)	0,38 \pm 0,02 (ДИ 0,3214–0,4418)	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment		0,25 \pm 0,03 (ДИ 0,1925–0,3156)	0,35 \pm 0,02 (ДИ 0,2917–0,4165)	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{I-K} > 0,05$
			$p^I < 0,001$	$p^{II} > 0,05$	$p_{II-K} < 0,001$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (1,5–2,5)	до лечения before treatment	1,91 \pm 0,05	1,44 \pm 0,08 (ДИ 1,3814–1,5006)	1,48 \pm 0,11 (ДИ 1,4257–1,5463)	$p_{I-K} < 0,001$ $p_{II-K} < 0,001$ $p_{I-II} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения after 12 month of treatment		1,64 \pm 0,01 (ДИ 1,5812–1,7005)	1,58 \pm 0,02 (ДИ 1,5214–1,6474)	$p_{I-II} < 0,01$ $p_{I-K} < 0,001$
			$p^I < 0,01$	$p^{II} > 0,05$	$p_{II-K} < 0,001$

Примечание. То же, что и для табл. 2.

Note. The same as for Table 2.

чего не произошло в группе сравнения, где снижение составило 8% ($p_{I-II} < 0,001$).

Данные по динамике содержания ДНК ВГВ и уровня HBsAg в сыворотке крови у больных ХГВ представлены в табл. 4.

До начала противовирусного лечения у больных ХГВ регистрировалась вирусная нагрузка ДНК ВГВ от 2×10^4 до 2×10^7 МЕ/мл, уровень HBsAg — от 2000 до 50 000 МЕ/мл. На фоне лечения тенофовиром была достигнута авиремия у 100% больных в обеих группах ($p^I_1 < 0,001$ и $p^I_{II} < 0,001$ соответственно).

Содержание HBsAg менялось не однозначно. В I группе больных ХГВ, получавших комплексную терапию, уровень HBsAg через 12 месяцев лечения стал на 52% ниже, чем до начала терапии ($p^I_1 < 0,001$). При этом в группе сравнения увеличилась дисперсия этого показателя, так как наряду со снижением уровня HBsAg, у 15% пациентов наблюдался его рост. В итоге, при общей тенденции к уменьшению средних значений HBsAg во II группе, межгрупповые различия оказались значимыми ($p_{I-II} < 0,01$).

Обсуждение

В нашем пилотном исследовании зарегистрировано наличие у больных ХГВ дисбаланса в содержании основных субпопуляций лимфоцитов со снижением уровня CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, CD16⁺-лимфоцитов и повышением CD20⁺. Это согласуется с выводами других исследователей о негативном влиянии ВГВ как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет в процессе длительной персистенции в иммунных клетках хозяина [27].

Возможности адьювантной терапии с иммунореставрационной целью обсуждается научным сообществом, однако единого мнения по выбору

иммунотропного препарата нет. Так, исследователи, применявшие при лечении больных ХГВ АН в сочетании с PegIFN α , получили данные о снижении уровня HBsAg, а также увеличении активности NK-клеток [18]. Zhang X. в своем обзоре фокусируется на роли ВГВ-специфического ответа Т-клеток, обсуждая новые стратегии в применении иммуномодулирующих препаратов, направленных на активацию противовирусного иммунитета с целью излечения ХГВ [29]. Wang D. и соавт., назначавшие гІL-2 после проведенной терапии ХГВ PegIFN α , отмечают снижение количества Treg и степень экспрессии белка программируемой гибели клеток 1 (PD-1), а также усиление функции ВГВ-специфичных CD8⁺ Т-клеток [23]. Qi W. и соавт. сообщают об эффективности раннего введения гІL-2 в противовирусную схему лечения больных ХГВ, так как это способствует снижению уровня HBsAg в крови [19].

В нашем исследовании было показано, что при комплексном лечении больных ХГВ тенофовиром с гІL-2 по сравнению с пациентами, принимавшими тенофовир в режиме монотерапии, статистически значимо уменьшается дисбаланс в содержании основных субпопуляций лимфоцитов, за счет восстановления уровня CD4⁺ и CD8 Т-лимфоцитов, ИРИ и уменьшения числа CD20⁺-клеток. Также следует отметить более значительное и устойчивое снижение количества HBsAg. Аналогичный результат был описан в работе Wu D. при комбинированной терапии интерфероном, интерлейкином-2 и энтекавиром, при этом в процессе лечения отмечалась корреляция низкого уровня HBsAg с частичным восстановлением NK-клеток [25].

В настоящее время сроки завершения лечения больных ХГВ АН не определены. Длительный (многолетний) прием этих препаратов ориентирован на достижение серокон-

Таблица 4. Динамика вирусологического ответа и уровня HBsAg у лиц различных групп наблюдений ($\bar{X} \pm s$)

Table 4. Dynamics of virological response and HBsAg levels in individuals from different observation groups ($\bar{X} \pm s$)

Показатели Parameters	Период наблюдения больных ХГВ Chronic hepatitis B patients observation period	Группы пациентов с ХГВ Chronic hepatitis B patients groups		p
		I группа 1st group n = 27	II группа 2nd group n = 25	
ДНК ВГВ, МЕ/мл HBV DNA, IU/ml	до лечения before treatment	1 230 785 \pm 92 786,3	1 345 187 \pm 82 548,5	$p_{I-II} > 0,05$
	лечение через 12 месяцев after 12 month of treatment	0	0	$p_{I-II} > 0,05$
	p^I_1	$p^I_1 < 0,001$	$p^I_{II} < 0,001$	
HBsAg, МЕ/мл HBsAg, IU/ml	до лечения before treatment	28 475,3 \pm 1728,5	26 895,3 \pm 1121,3	$p_{I-II} > 0,05$
	лечение через 12 месяцев after 12 month of treatment	14 756,3 \pm 1278,3	21 646,5 \pm 2387,1	$p_{I-II} < 0,01$
	p^I_1	$p^I_1 < 0,001$	$p^I_{II} < 0,05$	

Примечание. То же, что и для табл. 2.

Note. The same as for Table 2.

версии по HBsAg, что происходит крайне редко. В исследовании Rivino L. показана роль функциональных ВГВ-специфичных Т-клеток в качестве кандидата на иммунологический биомаркер для безопасного прекращения терапии у больных ХГВ [20]. Это согласуется с данными нашего исследования об уменьшении дисбаланса в содержании CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в сочетании с устойчивым снижением уровня HBsAg, что может учитываться при определении сроков ПВТ у больных ХГВ.

Выводы

Проведенное пилотное исследование показало, что комплексная этиопатогенетическая тера-

пия больных ХГВ тенофовиром и гИЛ-2 улучшает функциональное состояние печени, восстанавливает нарушенный баланс иммунокомпетентных клеток, повышая количество CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, CD16⁺-лимфоцитов и снижая число CD20⁺-клеток, а также позволяет устойчиво снизить уровень HBsAg в сыворотке крови.

В дальнейшем целесообразно исследовать состояние других компонентов иммунореактивности при проведении предложенной схемы лечения ХГВ.

Для повышения практической значимости предложенной комплексной терапии больных ХГВ тенофовиром и гИЛ-2 следует оценить ее эффективность и переносимость у большего числа пациентов.

Список литературы/References

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 288 с. [Abdurahmanov D.T. Chronic hepatitis B and D. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 288 p. (In Russ.)]
2. ВОЗ. Гепатит В. [WHO. Hepatitis B (In Russ.)] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (09.07.2021)
3. Зайцева Е.А., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю. Динамика отдельных показателей цитокинового спектра у больных с HBeAg-негативным гепатитом В на фоне проведения противовирусной терапии // Уральский медицинский журнал. 2017. № 1 (145). С. 73–77. [Zayceva E.A., Popova L.L., Konstantinov D.Y. The individual dynamics of the cytokine spectrum in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B on the background of antiviral therapy. *Ural'skii meditsinskii zhurnal = Ural Medical Journal*, 2017, no. 1 (145), pp. 73–77. (In Russ.)]
4. Зайцева Е.А., Попова Л.Л., Константинов Д.Ю., Недугов Г.В. Новые возможности прогнозирования исходов противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом В // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018. № 3. С. 47–50. [Zaitseva E.A., Popova L.L., Konstantinov D.Y., Nedugov G.V. New possibilities of predicting the outcomes of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2018, no. 3, pp. 47–50. (In Russ.)] doi: 10.18565/epidem.2018.3.47-50
5. Константинова Е.А., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Роль иммуноопосредованной терапии при рецидиве HBeAg-негативного гепатита В // Поликлиника. 2015. № 1-1. С. 18–20. [Konstantinova E.A., Konstantinov D.Yu., Popova L.L. The role of immune-mediated therapy in relapsed HBeAg-negative hepatitis B. *Poliklinika = Polyclinic*, 2015, no. 1-1, pp. 18–20. (In Russ.)]
6. Патент № 2365381 Российская Федерация, МПК А61К 38/20 (2006.01), А61Р 1/16 (2006.01), А61К 38/21 (2006.01). Способ лечения хронического вирусного гепатита В. № 2006145918/14; заявлено 22.12.2006; опубликовано : 27.08.2009 / Попова Л.Л., Мельникова Е.А., Смирнов М.Н., Суздальцев А.А., Юрченко Н.Г., Константинов Д.Ю. Патентообладатель: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет». 6 с. [Patent No. 2365381 Russian Federation, Int. Cl. A61K 38/20 (2006.01), A61P 1/16 (2006.01), A61K 38/21 (2006.01). Method of chronic virus hepatitis B treatment. No. 2006145918/14; application: 22.12.2006; date of publication 27.08.2009 / Popova L.L., Mel'nikova E.A., Smirnov M.N., Suzdal'tsev A.A., Yurchenko N.G., Konstantinov D.Yu. Proprietors: Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovaniya "Samarskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet". 6 p. (In Russ.)]
7. Попова Л.Л. Применение ронколейкина в противорецидивной терапии хронического вирусного гепатита С // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. № 5. С. 57–60. [Popova L.L. Use of roncoleukin in the antirecurrent therapy of chronic viral hepatitis C. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2007, no. 5, pp. 57–60. (In Russ.)]
8. Akbar S.M.F., Yoshida O., Hiasa Y. Immune therapies against chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol.*, 2022, vol. 57, no. 8, pp. 517–528. doi: 10.1007/s00535-022-01890-8
9. Arasli M., Ustundag Y., Delikanli B., Harmandar F., Buyukuysal C. Peripheral blood lymphocyte dynamics and viral kinetics in patients with chronic active hepatitis B virus infection treated by tenofovir. *Hepatogastroenterology*, 2012, vol. 59, no. 115, pp. 851–857. doi: 10.5754/hge11580
10. Boni C., Laccabue D., Lampertico P., Giuberti T., Viganò M., Schivazappa S., Alfieri A., Pesci M., Gaeta G.B., Brancaccio G., Colombo M., Missale G., Ferrari C. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*, 2012, vol. 143, no. 4, pp. 963–973.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.014
11. Czaja A.J. Exploring the pathogenic role and therapeutic implications of interleukin 2 in autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 2021, vol. 66, no. 8, pp. 2493–2512. doi: 10.1007/s10620-020-06562-2
12. Duan S.P., Zhu L.H., Hou L.J., Wang H.W., Zhu X.W., Hao J. [Effect of tenofovir disoproxil fumarate antiviral therapy on virus-specific CD8⁺ T cells function in patients with chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2021, vol. 29, no. 5, pp. 421–426. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20191113-00420
13. He J., Zhang R., Shao M., Zhao X., Miao M., Chen J., Liu J., Zhang X., Zhang X., Jin Y., Wang Y., Zhang S., Zhu L., Jacob A., Jia R., You X., Li X., Li C., Zhou Y., Yang Y., Ye H., Liu Y., Su Y., Shen N., Alexander J., Guo J., Ambrus J., Lin X., Yu D., Sun X., Li Z. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 1, pp. 141–149. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215396

14. Meng Z., Chen Y., Lu M. Advances in targeting the innate and adaptive immune systems to cure chronic hepatitis B virus infection. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 10: 3127. doi: 10.3389/fimmu.2019.03127
15. Mitra S., Leonard W.J. Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: mechanisms and strategies. *J. Leukoc. Biol.*, 2018, vol. 103, no. 4, pp. 643–655. doi: 10.1002/JLB.2R10717-278R
16. Paccoud O., Surgers L., Lacombe K. Infection par le virus de l'hépatite B: histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques. *Rev. Med. Interne.*, 2019, vol. 40, no. 9, pp. 590–598. doi: 10.1016/j.revmed.2019.03.333
17. Pal S., Dey D., Chakraborty B.C., Nandi M., Khatun M., Banerjee S., Santra A., Ghosh R., Ahammed S.M., Chowdhury A., Datta S. Diverse facets of MDSC in different phases of chronic HBV infection: impact on HBV-specific T-cell response and homing. *Hepatology*, 2022, vol. 76, no. 3, pp. 759–774. doi: 10.1002/hep.32331
18. Pang X., Zhang L., Liu N., Liu B., Chen Z., Li H., Chen M., Peng M., Ren H., Hu P. Combination of pegylated interferon-alpha and nucleos(t)ide analogue treatment enhances the activity of natural killer cells in nucleos(t)ide analogue experienced chronic hepatitis B patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2020, vol. 202, no. 1, pp. 80–92. doi: 10.1111/cei.13486
19. Qi W., Wang Y., Huang G., Wang K. Interleukin-2 promotes pegylated interferon alpha for hepatitis B surface antigen loss: a retrospective pragmatic clinical study at the Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College. *Health Sci. Rep.*, 2022, vol. 5, no. 6: e932. doi: 10.1002/hsr2.932
20. Rivino L., Le Bert N., Gill U.S., Kunasegaran K., Cheng Y., Tan D.Z., Becht E., Hansi N.K., Foster G.R., Su T.H., Tseng T.C., Lim S.G., Kao J.H., Newell E.W., Kennedy P.T., Bertoletti A. Hepatitis B virus-specific T cells associate with viral control upon nucleos(t)ide-analogue therapy discontinuation. *J. Clin. Invest.*, 2018, vol. 128, no. 2, pp. 668–681. doi: 10.1172/JCI92812
21. Shao M., He J., Zhang R., Zhang X., Yang Y., Li C., Liu X., Sun X., Li Z. Interleukin-2 deficiency associated with renal impairment in systemic lupus erythematosus. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2019, vol. 39, no. 2, pp. 117–124. doi: 10.1089/jir.2018.0016
22. Tülek N., Sağlam S.K., Sağlam M., Türkyilmaz R., Yıldız M. Soluble interleukin-2 receptor and interleukin-10 levels in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepatogastroenterology*, 2000, vol. 47, no. 33, pp. 828–831.
23. Wang D., Fu B., Shen X., Guo C., Liu Y., Zhang J., Sun R., Ye Y., Li J., Tian Z., Wei H. Restoration of HBV-specific CD8⁺ T-cell responses by sequential low-dose IL-2 treatment in non-responder patients after IFN- α therapy. *Signal. Transduct. Target. Ther.*, 2021, vol. 6, no. 1: 376. doi: 10.1038/s41392-021-00776-0
24. Tsukuda S., Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral. Res.*, 2020, vol. 182: 104925. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104925
25. Wu D., Wang P., Han M., Chen Y., Chen X., Xia Q., Yan W., Wan X., Zhu C., Xie Q., Jiang J., Wei L., Tan D., Dou X., Yu Y., Hou J., Luo X., Ning Q. Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients: the Endeavor study. *Hepatol. Int.*, 2019, vol. 13, no. 5, pp. 573–586. doi: 10.1007/s12072-019-09956-1
26. Wu J., Han M., Li J., Yang X., Yang D. Immunopathogenesis of HBV Infection. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020, vol. 1179, pp. 71–107. doi: 10.1007/978-981-13-9151-4_4
27. Zhao F., Xie X., Tan X., Yu H., Tian M., Lv H., Qin C., Qi J., Zhu Q. The functions of hepatitis B virus encoding proteins: viral persistence and liver pathogenesis. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 691766. doi: 10.3389/fimmu.2021.691766
28. Zhu M.E., Wang Q., Zhou S., Wang B., Ke L., He P. Recombinant interleukin-2 stimulates lymphocyte recovery in patients with severe COVID-19. *Exp. Ther. Med.*, 2021, vol. 21, no. 3: 227. doi: 10.3892/etm.2021.9658
29. Zhu W., Liu H., Zhang X. Toward curative immunomodulation strategies for chronic hepatitis B virus infection. *ACS Infect. Dis.*, 2019, vol. 5, no. 5, pp. 703–712. doi: 10.1021/acinfecdis.8b00297

Авторы:

Новикова А.Ф., к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия;

Попова Л.Л., д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия;

Константинов Д.Ю., д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия.

Authors:

Novikova A.F., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

Popova L.L., DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation;

Konstantinov D.Yu., DSc (Medicine), Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Поступила в редакцию 07.11.2022
Отправлена на доработку 26.02.2023
Принята к печати 05.12.2023

Received 07.11.2022
Revision received 26.02.2023
Accepted 05.12.2023