

РОЛЬ РИЛ-2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХГВ.

THE ROLE OF RIL-2 IN THE TREATMENT OF HBV PATIENTS

10.15789/2220-7619-TRO-2063

**РОЛЬ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В ЛЕЧЕНИИ  
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В**

Новикова А. Ф. <sup>1</sup>,

Попова Л. Л. <sup>1</sup>,

Константинов Д. Ю. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Самара, Россия.

РОЛЬ РИЛ-2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХГВ.

THE ROLE OF RIL-2 IN THE TREATMENT OF HBV PATIENTS

10.15789/2220-7619-TRO-2063

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

Novikova A. F. <sup>a</sup>,

Popova L. L. <sup>a</sup>,

Konstantinov D. Yu. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia.

## 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 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-я группа (n=27) получала тенофовир, согласно принятым рекомендациям и рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2), II-я группа (n=25) - препарат тенофовир. Результаты. Перед стартом противовирусной терапии у всех больных ХГВ наблюдалось повышение печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы от 1,2 до 5 норм, а также дисрегуляция клеточных факторов иммунитета со значимым снижением абсолютного числа CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>- и повышением CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов. Через 12 месяцев лечения у больных в наблюдаемых группах отмечена нормализация показателей цитолиза и холестаза с незначимыми межгрупповыми различиями. Содержание абсолютного числа CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- Т-клеток и CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов в I-й 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<sup>+</sup>- лимфоцитов в I-й группе пациентов ХГВ снизился на 35,9%, а во II-й – на 7,9% (p<sub>1-2</sub><0,001). В I-й 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 рИЛ-2 улучшает функциональное состояние печени, восстанавливает нарушенный баланс иммунокомпетентных клеток: повышая уровень CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, CD16<sup>+</sup>- лимфоцитов и снижая число CD20<sup>+</sup>- клеток, а также позволяет устойчиво снизить уровень HBsAg в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** ХГВ, тенофовир, противовирусная терапия, CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, рекомбинантный интерлейкин-2, HBsAg.

### **Abstract**

Dysregulated immune response occurring in chronic hepatitis B (HBV) prevents the virus elimination and contributes to progression of the infectious process. Aim— to evaluate the effectiveness (biochemical, immunological, virological) of combination treatment with tenofovir and Recombinant interleukin-2 in HBV patients. Material and methods. A comparative analysis of the results from laboratory examination of HBV 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 HBV 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<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>- and increased CD20<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- T-cells and CD16<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-lymphocytes in group 1 was decreased by 35,9%, and in group 2 - by 7,9% (p1-2<0,001). In group 1, the level of HBsAg after 12 months of treatment became lower by 52% (p<0,001). Conclusions. 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<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- T-lymphocytes, CD16<sup>+</sup>-lymphocytes and reducing the count of CD20<sup>+</sup>- cells, and also allows to steadily reduce blood serum HBsAg level.

**Keywords:** HBV, CD4<sup>+</sup>- lymphocytes, tenofovir, antiviral therapy, Recombinant interleukin-2, HBsAg.

## 1 Введение

Актуальность хронического гепатита В (ХГВ) обусловлена его значительной распространенностью в мире и в России (около 260 миллионов случаев во всем мире), тяжестью исходов и весомым вкладом в общую летальность (в мире до миллиона случаев в год) [1]. В России 90% больных ХГВ составляют пациенты с HBeAg негативной фазой заболевания, поэтому подходы к их лечению, имеют особую значимость [2]. 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 году Boni С с соавторами отметила, что больные ХГВ, получавшие лечение АН и достигшие авиремии, при сохранении в крови поверхностного антигена (HBsAg), имели низкий уровень реактивности HBV-специфичных Т-клеток, в связи с чем авторы рассматривают целесообразность применения иммуотропных 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<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> nTreg [9]. Duan SP et al. 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]. [N Tülek](#) и соавторы в своей работе указывают на то, что у больных ХГВ и носителей HBsAg уровень растворимого рецептора интерлейкина – 2 и интерлейкин-10 в крови значительно выше значений группы здоровых лиц [22]. Wu J. и соавторы отмечают обратную корреляционную связь между уровнем CD4<sup>+</sup>- Т-лимфоцитов и длительностью

31 персистенции вируса при ХГВ [26]. При изучении особенностей миелоидных  
32 супрессорных клеток (MDSC), как ключевого регулятора Т-лимфоцитов, было  
33 показано, что при ХГВ ВГВ-специфичные CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты  
34 значительно ослабляли продукцию ИЛ-2/ИФН- $\gamma$ , при этом на фоне успешной  
35 терапии тенофовиром (12 месяцев) восстановления функции Т-лимфоцитов не  
36 произошло [17]. Описанные нарушения в различных звеньях иммунной  
37 системы, обосновывают необходимость поиска иммуноориентированного  
38 лечения.

39 Рекомбинантный интерлейкин-2 является структурным и  
40 функциональным аналогом эндогенного человеческого интерлейкина-2.  
41 Взаимодействуя с рецепторами клеток иммунной системы, он индуцирует  
42 рост, дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов,  
43 макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток  
44 Лангерганса, а также стимулирует цитолитическую активность натуральных  
45 киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, повышает устойчивость клеток к  
46 апоптозу [15]. В ряде клинических исследований при лечении заболеваний,  
47 ведущим патогенетическим звеном которых является нарушение иммунной  
48 регуляции (аутоиммунные, онкологические, инфекционные), описаны  
49 положительные результаты применения рекомбинантного интерлейкина-2  
50 (рИЛ-2) [8, 11, 13, 15, 18, 19, 21, 23, 25, 28]. Включение рИЛ-2 в схему ПВТ  
51 при лечении больных ХГВ обусловлено соответствием его  
52 иммуномодулирующих свойств со структурой иммунных нарушений при  
53 ХГВ.

54 Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО  
55 СамГМУ Минздрава России с 2006 года изучает влияние  
56 иммуноориентированной терапии на состояние клеточного и гуморального  
57 иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами В, С. При  
58 проведении ПВТ у больных хроническим гепатитом С сочетанием пегИФН- $\alpha$   
59 и рИЛ-2 было показано положительное влияние рИЛ-2 на переносимость  
60 пегИФН- $\alpha$  (купирование цитопенического синдрома) и параметры клеточного

61 звена иммунитета (восстановление содержания НК-клеток и Т-лимфоцитов)  
62 [7]. С целью оптимизации этиотропного лечения у больных ХГВ было  
63 исследовано состояние клеточного иммунитета при назначении ламивудина в  
64 сочетании с рИЛ-2. Исследование показало, что наряду со снижением  
65 содержания ДНК ВГВ и HBsAg, происходит восстановление уровня CD4<sup>+</sup> и  
66 CD16<sup>+</sup>- Т-лимфоцитов [5, 6]. Функциональные особенности циркуляции ИФН-  
67 α, ИФН-γ и ИЛ-2 на фоне лечения больных ХГВ энтекавиром в режиме  
68 монотерапии были отражены в работах Поповой Л.Л., Зайцевой Е.А. Было  
69 показано, что у больных HBeAg-негативным ХГВ до начала ПВТ выявлено  
70 значимое снижение уровня ИЛ-2, сывороточной и индуцированной продукции  
71 ИИФН-α, спонтанной и индуцированной продукции INF-γ по сравнению с  
72 группой контроля, при этом, через 12 месяцев лечения сохранялся сниженный  
73 уровень ИЛ-2 и индуцированной продукции INF-α [3, 4].

74 С учетом известных иммунных нарушений, возникающих при ВГВ-  
75 инфекции, мы провели пилотное исследование по изучению результата  
76 включения в стандартную терапию синтетическим нуклеоз(т)идным аналогом  
77 тенофовиром ХГВ в качестве адьювантного препарата – рИЛ-2.

78 Цель исследования – оценить эффективность (биохимическую,  
79 иммунологическую, вирусологическую) комплексной терапии препаратами  
80 тенофовир и рекомбинантный интерлейкин-2 в лечении больных ХГВ.

## 81 2 Материал и методы

82 В клинике инфекционных болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава  
83 России были проанализированы результаты динамического клинико-  
84 лабораторного и инструментального обследования больных ХГВ,  
85 получающих ПВТ. Диагноз ХГВ был сформулирован в соответствии с  
86 клиническими рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных  
87 гепатитом В Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени  
88 (EASL, 2017). Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в  
89 возрасте от 18 до 50 лет, с подтвержденным диагнозом ХГВ (HBeAg  
90 негативный, без дельта-агента), не получавшие ранее ПВТ, с повышенными

91 значениями АлАТ, фиброзом печени F2-F3 стадии по METAVIR, вирусной  
92 нагрузкой ДНК HBV более 2000 МЕ/мл. В исследование не были включены  
93 больные острыми вирусными гепатитами, циррозом печени, а также пациенты  
94 с микст - инфекцией (HCV, ВИЧ), аутоиммунным, токсико-аллергическим  
95 поражением печени, пациенты с болезнями накопления (гемохроматоз,  
96 болезнь Вильсона-Коновалова), онкологическими заболеваниями,  
97 системными заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом,  
98 беременностью и лактацией.

99 Для иммуноферментного определения HBs-антигена вируса гепатита В  
100 (качественно и количественно) и методом полимеразной цепной реакции  
101 (ПЦР) ДНК ВГВ использовался набор реагентов «ВекторHBsAg-антитела» и  
102 «Реал Бест ДНК ВГВ» соответственно, чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО  
103 «Вектор-бест», г. Новосибирск). Определение биохимических показателей  
104 определялось при помощи анализатора «Hitachi-902» фирмы «Roch-  
105 Diagnostics», Япония. Для идентификации популяций и субпопуляций  
106 лимфоцитов использовали стандартную панель моноклональных антител  
107 производства Becton Dickinson, включающую антитела к CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>,  
108 CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> – дифференцировочным антигенам лейкоцитов и  
109 соответствующие изотипические контроли. Ультразвуковое исследование  
110 органов брюшной полости проводилось на сканере Toshiba 370 A Powervision  
111 6000. Стадию фиброза печени определяли методом эластографии на аппарате  
112 «FibroScan» FS 502. Математико-статистическая обработка данных  
113 производилась с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office  
114 2016 и Statistica (StatSoft) версии 10.0.

115 Все пациенты в качестве противовирусного лечения получали препарат  
116 тенофовир 300 мг по 1 таблетке 1 раз в день не менее 12 месяцев. В качестве  
117 иммуноориентированной терапии был назначен рИЛ-2 Российского  
118 производства. Схема была разработана и запатентована на кафедре  
119 инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава  
120 России (патент на изобретение РФ № 2365381 от 27.06.2008). Курс

121 иммуноориентированной терапии включал в себя внутривенное капельное  
122 введение рИЛ-2 в дозе 500 000 МЕ, со скоростью 1-2 мл/мин, в течение 4-6  
123 часов 2 раза в неделю – 1 месяц, затем указанный препарат вводили подкожно  
124 по 500 000 МЕ 2 раза в неделю в течение 2-х месяцев. Повторный курс  
125 введения рИЛ-2 (подкожно по 500 000 МЕ 2 раза в неделю в течение 1 месяца)  
126 проводился на 12 месяце лечения тенофовиром. Исследование было одобрено  
127 локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России с  
128 соблюдением закона о персональных данных РФ и проведено на основе  
129 письменного информированного согласия пациентов.

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

136 Для сравнительной оценки показателей клеточных факторов  
137 иммунитета использовали результаты обследования здоровых доноров –  
138 группа К (n=25.).

### 139 3 Результаты

140 Результаты исследования биохимических показателей крови у  
141 пациентов в группах сравнения представлены в таблицы 2.

142 Перед стартом противовирусной терапии у всех больных ХГВ  
143 зарегистрировано повышение трансаминаз до 5 норм. Увеличение ЩФ и ГГТП  
144 регистрировалось от 1,2 до 3 норм в I группе у 68% и 72% больных  
145 соответственно, а во II группе – в 66% и 73% случаях. Показатели общего  
146 билирубина у больных I группы – в 33% случаев и во II-й – в 37% превышали  
147 верхнюю границу референсных значений до 2,5 норм максимально.  
148 Статистически значимых отличий между биохимическими показателями  
149 исследуемых групп перед началом ПВТ не выявлено ( $p_{1-2} > 0,05$ ).

150 Через 12 месяцев лечения у всех больных I группы нормализовался  
151 уровень АЛТ и АСТ, общего билирубина ( $p^1_1 < 0,001$ ). Значения ГГТП и ЩФ в  
152 93% случаев также снизились до референсных значений (все  $p^1_1 < 0,001$ ), по  
153 сравнению с показателями на старте терапии. Во II группе у 88% больных ХГВ  
154 также зарегистрирована нормализация функциональных проб печени: АЛТ,  
155 АСТ, ГГТП (все  $p^1_2 < 0,001$ ) и ЩФ,  $p^1_2 < 0,05$ , относительно их значений до  
156 лечения. При сравнении биохимических показателей через 12 месяцев лечения  
157 I и II групп получены статистически значимые различия по показателям  
158 цитолиза и холестаза ( $p_{1-2} < 0,01$  и  $p_{1-2} < 0,001$  соответственно).

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

162 Результаты исследования уровня наиболее значимых субпопуляций  
163 лимфоцитов представлены в таблице 3.

164 На старте ПВТ у пациентов I-й и II-й групп значения основных  
165 субпопуляций лимфоцитов:  $CD4^{+-}$  (в 93% и 95% случаях соответственно),  
166  $CD8^{+-}$  (в 87% и 84%) и  $CD16^{+-}$  (в 82% и 77%) – были у нижней границы нормы,  
167 а  $CD20^{+-}$  (в 87% и 90%) регистрировались выше нормы и статистически  
168 значимо отличались от соответствующих показателей группы контроля (все  
169  $p_{1-к} < 0,001$ ,  $p_{2-к} < 0,001$ ).

170 Через 12 месяцев лечения в I-й группе пациентов абсолютное  
171 содержание  $CD4^{+}$  и  $CD8^{+}$  Т-клеток повысилось на 24% и 27% соответственно  
172 (все  $p^1_1 < 0,001$ ), что оказалось в среднем в 3 - 4 раза выше, чем во II-й группе  
173 ( $p_{1-2} < 0,01$ ). Во II-й группе пациентов при внутригрупповом сравнении средних  
174 значений  $CD4^{+-}$  и  $CD8^{+-}$  Т-лимфоцитов до старта и через 12 месяцев лечения  
175 различия были статистически не значимыми ( $p^1_2 > 0,05$ ).

176 Уровень  $CD16^{+-}$  клеток у больных ХГВ через 12 месяцев лечения в I-й  
177 группе повысился на 34% и стал выше, чем во II-й группе ( $p_{1-2} < 0,001$ ).

178 Повышенное содержание  $CD20^{+-}$  лимфоцитов, установленное у больных  
179 обеих групп на старте ПВТ, через 12 месяцев лечения в I-й группе пациентов

180 снизилось на 31% и стало соответствовать значениям группы контроля, чего  
181 не произошло в группе сравнения, где снижение составило 8% ( $p_{1-2} < 0,001$ ).

182 Данные по динамике содержания ДНК HBV и уровня HBsAg в  
183 сыворотке крови у больных ХГВ представлены в таблице 4.

184 До начала противовирусного лечения у больных ХГВ регистрировалась  
185 вирусная нагрузка ДНК HBV от  $2 \times 10^4$  до  $10^7$  МЕ/мл, уровень HBsAg – от 2-х  
186 до 50-ти тысяч МЕ/мл. На фоне лечения тенофовиром была достигнута  
187 авиремия у 100% больных в обеих группах ( $p^1_1 < 0,001$  и  $p^1_2 < 0,001$   
188 соответственно).

189 Содержание HBsAg менялось не однозначно. В I группе больных ХГВ,  
190 получающих комплексную терапию, уровень HBsAg через 12 месяцев лечения  
191 стал на 52% ниже, чем до начала терапии ( $p^1_1 < 0,001$ ). При этом, в группе  
192 сравнения увеличилась дисперсия этого показателя, так как наряду со  
193 снижением уровня HBsAg, у 15% пациентов наблюдался его рост. В итоге, при  
194 общей тенденции к уменьшению средних значений HBsAg во II-й группе,  
195 межгрупповые различия оказались значимыми ( $p_{1-2} < 0,01$ ).

#### 196 4 Обсуждение

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

203 Возможности адьювантной терапии с иммунореставрационной целью  
204 обсуждается научным сообществом, однако единого мнения по выбору  
205 иммуностропного препарата нет. Так, исследователи, применявшие при  
206 лечении больных ХГВ АН в сочетании с пегилированным интерфероном- $\alpha$   
207 (пегИФН- $\alpha$ ), получили данные о снижении уровня HBsAg, а также увеличении  
208 активности НК-клеток [18]. Zhang [X.](#) в своем обзоре фокусируется на роли  
209 HBV-специфического ответа Т-клеток, обсуждая новые стратегии в

210 применении иммуномодулирующих препаратов, направленных на активацию  
211 противовирусного иммунитета с целью излечения ХГВ [29]. Wang [D и](#)  
212 [соавторы](#), назначавшие рИЛ-2 после проведенной терапии ХГВ пегИФН-α,  
213 отмечают снижение количества Treg и степень экспрессии белка  
214 программируемой гибели клеток 1 (PD-1), а также усиление функции HBV-  
215 специфичных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток [23]. Qi W и соавторы сообщают об  
216 эффективности раннего введения рИЛ-2 в противовирусную схему лечения  
217 больных ХГВ, так как это способствует снижению уровня HBsAg в крови [19]

218 В нашем исследовании было показано, что при комплексном лечении  
219 больных ХГВ тенофовиром с рИЛ-2, по сравнению с пациентами,  
220 принимавшими тенофовир в режиме монотерапии, статистически значимо  
221 уменьшается дисбаланс в содержании основных субпопуляций лимфоцитов,  
222 за счет восстановления уровня CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>- Т-лимфоцитов, ИРИ и  
223 уменьшения числа CD20<sup>+</sup>- клеток. Также следует отметить более значительное  
224 и устойчивое снижение количества HBsAg. Аналогичный результат был  
225 описан в работе Wu D при комбинированной терапии интерфероном,  
226 интерлейкином-2 и энтекавиром, при этом отмечалась корреляция низкого  
227 уровня HBsAg в процессе лечения с частичным восстановлением НК-клеток  
228 [25].

229 В настоящее время сроки завершения лечения больных ХГВ АН не  
230 определены. Длительный (многолетний) прием этих препаратов ориентирован  
231 на достижение сероконверсии по HBsAg, что происходит крайне редко. В  
232 исследовании Rivino L показана роль функциональных HBV-специфичных Т-  
233 клеток в качестве кандидата на иммунологический биомаркер для безопасного  
234 прекращения терапии у хронических пациентов с HBV [20]. Это согласуется с  
235 данными нашего исследования об уменьшении дисбаланса в содержании  
236 CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>- Т-лимфоцитов в сочетании с устойчивым снижением уровня  
237 HBsAg, что может учитываться при определении сроков ПВТ у больных ХГВ.

## 238 5 Выводы

239 Проведенное пилотное исследование показало, что комплексная  
240 этиопатогенетическая терапия больных ХГВ тенофовиром и рИЛ-2 улучшает  
241 функциональное состояние печени, восстанавливает нарушенный баланс  
242 иммунокомпетентных клеток: повышая количество CD4<sup>+</sup>-и CD8<sup>+</sup>-Т-  
243 лимфоцитов, CD16<sup>+</sup>- лимфоцитов и снижая число CD20<sup>+</sup>- клеток, а также  
244 позволяет устойчиво снизить уровень HBsAg в сыворотке крови.

245 В дальнейшем, целесообразно исследовать состояние других  
246 компонентов иммунореактивности при проведении предложенной схемы  
247 лечения ХГВ.

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

**ТАБЛИЦЫ**

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика больных ХГВ разных групп наблюдения.

**Table 1.** Comparative characteristics of HBV patients in different observation groups.

Показатели Parameters	Значение показателей у больных Patient groups		p <sub>1-2</sub>
	ХГВ, n=27 (1) HBV	ХГВ, n=25 (2)	
Возраст, $\bar{X} \pm s$ , лет Age, years	39,6±8,7 (ДИ 33,1845- 48,1419) CI	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 HBV, 2 000 – 20 000 МЕ/мл	15%	18%	0,572
ДНК HBV, Более 20 000 Ме/мл HBV DNA 2 000 – 20 000 IU/ml HBV DNA >20 000 IU/ml	85%	82%	0,765
HbsAg,	87%	86%	0,547

2 000 – 30 000 МЕ/мл HbsAg, более 30 000 МЕ/мл	13%	14%	0,879
F2 по METAVIR	78%	76%	0,678
F3 по METAVIR			0,887
F2 by METAVIR	22%	24%	
F3 by METAVIR			

**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 HBV 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 HBV patient observation period	Значение показателей у пациентов Patient groups		p
		I группа, n=27 (1)	II группа, n=25 (2)	
Общий билирубин, мкмоль/л (3,2-20,0)	до лечения before treatment	18,1±1,5 (ДИ 17,5147- 18,7812)	18,5±0,3 (ДИ 17,9111- 19,1265)	p <sub>1-2</sub> >0,05
	через 12 месяцев лечения	12,1±1,3 (ДИ 11,5412- 12,7811)	17,1±0,7 (ДИ 16,5112- 17,7835)	p <sub>1-2</sub> <0,05

	after 12 month treatment	$p^1_{1}<0,001$	$p^1_{2}<0,05$	
Общий белок, г/л (65-84) Total protein, g/l	до лечения	69,3±0,4 (ДИ 68,7412-71,0102)	68,1±0,3 (ДИ 67,5412-68,7813)	$p_{1-2}>0,05$
	через 12 месяцев лечения	70,3±0,1 (ДИ 69,7414-70,9125)	68,4±0,9 (ДИ 67,8145-69,0201)	$p_{1-2}<0,05$
		$p^1_{1}<0,05$	$p^1_{2}>0,05$	
Альбумин, г/л (34-53) Albumin, g/l	до лечения	50,1±0,2 (ДИ 49,5247-50,7814)	49,9±0,7 (ДИ 49,1245-51,5718)	$p_{1-2}>0,05$
	через 12 месяцев лечения	52,4±0,1 (ДИ 51,8745-53,0214)	51,8±0,8 (ДИ 51,2147-52,4517)	$p_{1-2}>0,05$
		$p^1_{1}<0,05$	$p^1_{2}<0,05$	
Гамма-глобулин, г/л (7-15) Gamma-globulin, g/l	до лечения	27,5±0,7 (ДИ 26,9117-28,1215)	26,5±1,1 (ДИ 25,9147-31,1265)	$p_{1-2}>0,05$
	через 12 месяцев лечения	21,1±0,6 (ДИ 20,5412-21,7965)	23,8±0,8 (ДИ 23,2175-24,4514)	$p_{1-2}<0,01$
		$p^1_{1}<0,001$	$p^1_{2}<0,05$	
АлАТ, Ед/л (до 38) ALT, U/l	до лечения	117,6±11,3 (ДИ 117,0103-118,2154)	126,5±19,5 (ДИ 125,9115-127,1423)	$p_{1-2}>0,05$
	через 12 месяцев лечения	47,6±6,7 (ДИ 46,5412-48,2574)	67,4±5,3 (ДИ 66,8415-68,0203)	$p_{1-2}<0,01$

		$p^1_1 < 0,001$	$p^1_2 < 0,001$	
АсАТ, Ед/л (до 40) AST, U/l	до лечения	79,5±8,3 (ДИ 78,9124- 80,1547)	78,3±9,5 (ДИ 77,6452- 78,9116)	$p_{1-2} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения	29,5±2,3 (ДИ 28,9147- 30,1427)	38,4±2,5 (37,8456- 39,0104)	$p_{1-2} < 0,01$
		$p^1_1 < 0,001$	$p^1_2 < 0,001$	
ЩФ, Ед/л (30-120) AP, U/l	до лечения	253,5±6,8 (ДИ 252,9115- 254,1817)	252,4±8,7 (ДИ 251,8415- 253,0013)	$p_{1-2} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения	53,5±7,8 (ДИ 52,9418- 54,1578)	87,4±9,5 (ДИ 86,8712- 88,0021)	$p_{1-2} < 0,001$
		$p^1_1 < 0,001$	$p^1_2 < 0,001$	
ГГТП Ед/л (до 50)) GGT, U/l	до лечения	89,3±7,6 (ДИ 88,7541- 89,9112)	88,2±1,1 ДИ 87,6124- 88,8114	$p_{1-2} > 0,05$
	через 12 месяцев лечения	57,8±4,1 (ДИ 57,2113- 58,4517)	78,3±4,3 (ДИ 77,7145- 78,9112)	$p_{1-2} < 0,001$
		$p^1_1 < 0,001$	$p^1_2 < 0,05$	

**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 HBV patients from various observation groups before AVT and after 12 months after the onset based on treatment approach.

Показатели (норма)	Период наблюдения больных ХГВ	Значение показателей у пациентов			p
		Здоровые лица, n=25	I группа, n=27	II группа, n=25	
		(К)	(1)	(2)	
Le x10 <sup>9</sup> /л (4,0-9,0)	до лечения	5,11±0,02	4,80±0,08 (ДИ 4,7431- 4,8643)	4,59±0,02 (ДИ 4,5314- 4,6532)	p <sub>1-к</sub> <0,001 p <sub>2-к</sub> <0,001 p <sub>1-2</sub> >0,05
	через 12 месяцев лечения		5,06±0,07 (ДИ 5,0090- 5,1169)	4,51±0,18 (ДИ 4,4435- 4,5714)	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-к</sub> >0,05 p <sub>2-к</sub> <0,05
			p <sup>1</sup> <sub>1</sub> <0,01	p <sup>1</sup> <sub>2</sub> >0,05	
Лимф. x10 <sup>9</sup> /л (1,2-2,5)	до лечения	1,97±0,05	1,69±0,01 (ДИ 1,6405- 1,7536)	1,67±0,08 (ДИ 1,6201- 1,7213)	p <sub>1-к</sub> <0,001 p <sub>2-к</sub> <0,001 p <sub>1-2</sub> >0,05

	через 12 месяцев лечения		1,92±0,05 (ДИ 1,8615- 1,9814) $p^1_{1}<0,001$	1,73±0,03 (ДИ 1,6714- 1,7956) $p^1_{2}>0,05$	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-K}<0,01$ $p_{2-K}<0,001$
CD3 <sup>+</sup> ×10 <sup>9</sup> /л (0,95-1,8)	до лечения	1,33±0,01	1,23±0,01 (ДИ 1,1712- 1,2945) $p^1_{1}<0,01$	1,25±0,04 (ДИ 1,1912- 1,3115) $p^1_{2}>0,05$	$p_{1-K}<0,001$ $p_{2-K}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$
	через 12 месяцев лечения				
CD4 <sup>+</sup> ×10 <sup>9</sup> /л (0,57-1,1)	до лечения,	0,85±0,07	0,65±0,05 (ДИ 0,5912- 0,7125) $p^1_{1}<0,001$	0,63±0,07 (ДИ 0,5713- 0,6918) $p^1_{2}>0,05$	$p_{1-K}<0,001$ $p_{2-K}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$
	через 12 месяцев лечения				
CD8 <sup>+</sup> ×10 <sup>9</sup> /л (0,45-0,85)	до лечения,	0,56±0,03	0,41±0,03 (ДИ 0,3516- 0,4719)	0,42±0,01 (ДИ 0,3618- 0,4835)	$p_{1-K}<0,001$ $p_{2-K}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$

	через 12 месяцев лечения		0,54±0,02 (ДИ 0,4811- 0,6002)	0,43±0,03 (ДИ 0,3614- 0,4917)	p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>1-к</sub> >0,05 p <sub>2-к</sub> <0,001
			p <sup>1</sup> <sub>1</sub> <0,001	p <sup>1</sup> <sub>2</sub> >0,05	
CD16 <sup>+</sup> x10 <sup>9</sup> /л (0,18-0,42)	до лечения,	0,35±0,03	0,18±0,03 (ДИ 0,1254- 0,2413)	0,19±0,01 (ДИ 0,1356- 0,2517)	p <sub>1-к</sub> <0,001 p <sub>2-к</sub> <0,001 p <sub>1-2</sub> >0,05
	через 12 месяцев лечения				
			p <sup>1</sup> <sub>1</sub> <0,001	p <sup>1</sup> <sub>2</sub> >0,05	
CD20 <sup>+</sup> x10 <sup>9</sup> /л (0,15-0,40)	до лечения,	0,29±0,02	0,39±0,01 (ДИ 0,3378- 0,4569)	0,38±0,02 (ДИ 0,3214- 0,4418)	p <sub>1-к</sub> <0,001 p <sub>2-к</sub> <0,001 p <sub>1-2</sub> >0,05
	через 12 месяцев лечения				
			p <sup>1</sup> <sub>1</sub> <0,001	p <sup>1</sup> <sub>2</sub> >0,05	

CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (1,5-2,5)	до лечения	1,91±0,05	1,44±0,08 (ДИ 1,3814- 1,5006)	1,48±0,11 (ДИ 1,4257- 1,5463)	p <sub>1-к</sub> <0,001 p <sub>2-к</sub> <0,001 p <sub>1-2</sub> >0,05
	через 12 месяцев лечения		1,64±0,01 (ДИ 1,5812- 1,7005)	1,58±0,02 (ДИ 1,5214- 1,6474)	p <sub>1-2</sub> <0,01 p <sub>1-к</sub> <0,001 p <sub>2-к</sub> <0,001
			p <sup>1</sup> <sub>1</sub> <0,01	p <sup>1</sup> <sub>2</sub> >0,05	

**Таблица 4.** Динамика вирусологического ответа и уровня HBsAg у лицразличных групп наблюдений ( $\bar{X} \pm s$ ).**Table 4.** Dynamics of virological response and HBsAg levels in individuals from different observation groups.

Показатели	Значение показателей у пациентов			
	Период наблюдения больных ХГВ	I группа, n=27 (1)	II группа, n=25 (2)	p
	ДНК HBV, ME/мл	до лечения	1 230 785±92786,3	1 345 187±82548,5
HBV DNA, IU/ml	лечение через 12 месяцев	0	0	p <sub>1-2</sub> >0,05
	p <sup>1</sup>	p <sup>1</sup> <sub>1</sub> <0,001	p <sup>1</sup> <sub>2</sub> <0,001	
HBsAg, ME/мл	до лечения	28 475,3±1728,5	26 895,3±1121,3	p <sub>1-2</sub> >0,05
	лечение через 12 месяцев	14 756,3±1278,3	21 646,5±2387,1	p <sub>1-2</sub> <0,01
	p <sup>1</sup>	p <sup>1</sup> <sub>1</sub> <0,001	p <sup>1</sup> <sub>2</sub> <0,05	

**Примечание:**  $\bar{X} \pm s$  среднее  $\pm$  стандартное отклонение. p – вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы о наличии межгрупповых различий. p<sub>1-2</sub>—между показателями у больных ХГВ, леченных тенофовиром и интерлейкином 2 и больных ХГВ, леченных только тенофовиром;

Здесь и далее:  $\bar{X} \pm s$  среднее  $\pm$  стандартное отклонение. p – вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы о наличии межгрупповых различий; p<sup>1</sup> – вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы о наличии внутригрупповых различий: p<sup>1</sup><sub>1</sub> – I группа, p<sup>1</sup><sub>2</sub> – II группа.

**Note:**  $\bar{X} \pm s$  mean  $\pm$  standard deviation.  $p$  - probability of erroneous acceptance of an alternative hypothesis about present intergroup differences.  $p_{1-2}$  – score between HBV patients treated with tenofovir and interleukin 2 and HBV patients treated with tenofovir alone;

Hereinafter:  $\bar{X} \pm s$  mean  $\pm$  standard deviation.  $p$  is the probability of erroneous acceptance of an alternative hypothesis about the presence of intergroup differences;  $p_1$  - probability of erroneous acceptance of an alternative hypothesis about present intragroup differences:  $p_1^1$  - group I,  $p_1^2$ - group II.

**ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ****Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Новикова Анастасия Федоровна** - ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»;

адрес: Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (Самара, Россия), ул. Карла Маркса, 165Б, г. Самара, Россия, 443079;

телефон: +7 (846) 374 10 04 (доб. 6068);

ORCID: 0000-0002-7067-9069;

e-mail: [a.f.novikova@samsmu.ru](mailto:a.f.novikova@samsmu.ru)

**Anastasiya F. Novikova** - assistant of the Chair of infectious diseases with epidemiology. Samara State Medical University (Samara, Russia);

address: Samara State Medical University, 165B Karla Marksa st., Samara, Russia, 443079;

telephone: +7 (846) 374 10 04 (доб. 6068);

ORCID: 0000-0002-7067-9069;

e-mail: [a.f.novikova@samsmu.ru](mailto:a.f.novikova@samsmu.ru)

**Блок 2. Информация об авторах**

**Попова Лариса Леонидовна** – д. м. н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

ORCID: 0000-0003-0549-361X;

e-mail: [ll\\_popova@mail.ru](mailto:ll_popova@mail.ru)

**Larisa L. Popova**, MD, professor of the Chair of infectious diseases with epidemiology, Samara State Medical University;

ORCID: 0000-0003-0549-361X;

e-mail: [ll\\_popova@mail.ru](mailto:ll_popova@mail.ru)

**Константинов Дмитрий Юрьевич** – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России;

ORCID: 0000-0002-6177-8487;

e-mail: [d.u.konstantinov@sam](mailto:d.u.konstantinov@sam)

**Dmitrii Yu. Konstantinov**, MD, associate professor, Head of the Chair of infectious diseases with epidemiology, Samara State Medical University;

ORCID: 0000-0002-6177-8487;

e-mail: [d.u.konstantinov@sam](mailto:d.u.konstantinov@sam)

### **Блок 3. Метаданные статьи**

РОЛЬ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В.

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

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

РОЛЬ РИЛ-2 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХГВ.

THE ROLE OF RIL-2 IN THE TREATMENT OF HBV PATIENTS

**Ключевые слова:** ХГВ, тенофовир, противовирусная терапия, CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, рекомбинантный интерлейкин-2, HBsAg.

**Keywords:** HBV, CD4<sup>+</sup>- lymphocytes, tenofovir, antiviral therapy, Recombinant interleukin-2, HBsAg.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 7, количество таблиц – 4, количество рисунков – 0.

07.11.2022.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.	ВОЗ. Информационный бюллетень.	VOZ. Informatsonnyi byulleten'. (In Russ.)	<a href="https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b">https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b.</a> (9 June 2021)
2.	Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В и D [Текст] / Д.Т. Абдурахманов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 286 с. ). – ISBN 978-5-9704-1548-1.	Abdurahmanov, D.T. Hronicheskij gepatit B i D [Tekst] / D.T. Abdurahmanov. – Moskva : GEOTAR-Media, 2010. – 286 s. ). – ISBN 978-5-9704-1548-1. (In Russ.)	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=19553454">https://elibrary.ru/item.asp?id=19553454</a> [EDN QLXCHF].
3.	Зайцева, Е. А. Динамика отдельных показателей цитокинового спектра у больных с HBeAg-негативным гепатитом В на фоне проведения противовирусной терапии / Е. А. Зайцева, Л. Л. Попова, Д. Ю. Константинов //	Zayceva E.A. The individual dynamic of the cytokine spectrum in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B on the background of antiviral therapy / E.A. Zayceva, L.L. Popova,	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=28860532">https://elibrary.ru/item.asp?id=28860532</a> [EDN YHOKYP].

	Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 1(145). – С. 73-77.	D.Y. Konstantinov //Ural Medical Journal. – 2017. - №1 (145). – P. 73-77	
4.	Зайцева Е. А. Новые возможности прогнозирования исходов противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом В / Е. А. Зайцева, Л. Л. Попова, Д. Ю. Константинов, Г. В. Недугов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – № 3. – С. 47-50.	Zaitseva E.A. New possibilities of predicting the outcomes of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B / E.A. Zaitseva, L.L. Popova, D.Yu. Konstantinov, G.V. Nedugov // Epidemiology and Infectious diseases. – 2018. - №3. – p. 47-50	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=35605939">https://elibrary.ru/item.asp?id=35605939</a> [DOI 10.18565/epidem.2018.3.47-50]
5.	Константинова, Е. А. Роль иммуноопосредованной	<b>Konstantinova E.A. Rol' immunooposredovannoj</b>	<a href="https://elibrary.ru/item.asp?id=23298894">https://elibrary.ru/item.asp?id=23298894</a> [EDN TPWCFFB].

	терапии при рецидиве HBeAg-негативного гепатита В / Е. А. Константинова, Д. Ю. Константинов, Л. Л. Попова // Поликлиника. – 2015. – № 1-1. – С. 18-20.	terapii pri recidive HBeAg-negativnogo gepatita V / E.A. Konstantinova, D.Yu. Konstantinov, L.L. Popova // Poliklinika. – 2015. – № 1-1. – p. 18-20. .(In Russ.)	
6	Патент № 2365381 Российская Федерация. Способ лечения хронического вирусного гепатита В / Попова Л.Л., Мельникова Е.А., Смирнов М.Н., Суздальцев А.А., Юрченко Н.Г., Константинов Д.Ю. – № 2006145918/14; заявл. 22.12.2006; опубл. 27.08.2009, Бюл. № 24. - 1с.	Patent № 2365381 Rossiiskaya Federatsiya. Sposob lecheniya khronicheskogo virusnogo gepatita V / Popova L.L., Mel'nikova E.A., Smirnov M.N., Suzdal'tsev A.A., Yurchenko N.G., Konstantinov D.Yu. – № 2006145918/14; zayavl. 22.12.2006; opubl.	<a href="https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&amp;id=df319494dd8871bb0cd3560059671ce8">https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&amp;id=df319494dd8871bb0cd3560059671ce8</a>

		27.08.2009, Byul. № 24. – 1 p. (In Russ.).	
7.	Попова, Л.Л. Применение ронколейкина в противорецидивной терапии хронического вирусного гепатита С./ Л.Л. Попова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 5. – С. 57-60.	Popova, L.L. Use of roncoleukin in the antirecurrent therapy of chronic viral hepatitis C. / L.L. Popova // Epidemiology and Infectious diseases. – 2007. – № 5. – p. 57-60.	<a href="https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10023768">https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10023768</a> [EDN ILJCPJ]
8.	Akbar <a href="#">S</a> , Yoshida <a href="#">O</a> , Hiasa <a href="#">Y</a> . Immune therapies against chronic hepatitis B. J Gastroenterol. 2022; 57(8):517-528.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> [doi: 10.1007/s00535-022-01890-8]
9	Arasli M, Ustundag Y, Delikanli B. Peripheral blood lymphocyte dynamics and viral kinetics in patients with chronic active	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22193343/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22193343/</a> [doi: 10.5754/hge11580]

	hepatitis B virus infection treated by tenofovir. Hepatogastroenterology. 2012 May;59(115):851-7		
10	Boni C, Laccabue D, Lampertico P. Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology. 2012 Oct;143(4):963-73.e9	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22796241/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22796241/</a> [doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.014]
11.	Czaja <a href="#">AJ</a> . Exploring the Pathogenic Role and Therapeutic Implications of Interleukin 2 in Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci.2021;66(8):2493-2512.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> [doi: 10.1007/s10620-020-06562-2]

12	Duan SP, Zhu LH, Hou LJ [etc.]. 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. May 20;29(5):421-426	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107578/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107578/</a> [doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20191113-00420]
13	He J, Zhang R, Shao M, et al. 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;79(1):141-149.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> [doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215396]
14	Meng <a href="#">Z</a> , Chen <a href="#">Y</a> , Lu <a href="#">M</a> . Advances in Targeting the Innate	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> [doi: 10.3389/fimmu.2019.03127]

	and Adaptive Immune Systems to Cure Chronic Hepatitis B Virus Infection. Front Immunol. 2020;10:3127.		
15	Mitra <a href="#">S</a> , Leonard <a href="#">WJ</a> . Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: Mechanisms and strategies. J Leukoc Biol. 2018;103(4):643-655.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> [doi: 10.1002/JLB.2RI0717-278R]
16	Paccoud <a href="#">O</a> , Surgers <a href="#">L</a> , Lacombe <a href="#">K</a> . Hepatitis B virus infection: Natural history, clinical manifestations and therapeutic approach. Rev Med Interne.2019; 40(9):590-598.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982550/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982550/</a> [doi: 10.1016/j.revmed.2019.03.333]
17	Pal S, Dey D, Chakraborty B, Nandi M et all. Diverse facets of	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000202/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000202/</a> [doi: 10.1002/hep.32331]

	MDSC in different phases of chronic HBV infection: Impact on HBV-specific T-cell response and homing. Hepatology. 2022 Sep;76(3):759-774.		
18	Pang X, Zhang L, Liu N et all. Combination of pegylated interferon-alfa and nucleos(t)ide analogue treatment enhances the activityof natural killer cells in nucleos(t)ide analogue experienced chronic hepatitis B patients. Clin Exp Immunol. 2020 Oct;202(1):80-92.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638357/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638357/</a> [doi: <a href="https://doi.org/10.1111/cei.13486">10.1111/cei.13486</a> ]
19.	Qi W, Wang Y, Huang G, Wang K. Interleukin-2 promotes	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381411/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381411/</a> [doi: <a href="https://doi.org/10.1002/hsr2.932">10.1002/hsr2.932</a> ]

	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. Health Sci Rep. – 2022. Nov 14;5(6):e932.		
20	<b><u>Rivino</u> L, <u>Nina Le Bert</u> N, <u>Gill</u> S. Hepatitis B virus-specific T cells associate with viral control upon nucleos(t)ide-analogue therapy discontinuation. J Clin Invest. 2018 Feb 1;128(2):668-681.</b>	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309050/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309050/</a> [doi: 10.1172/JCI92812]

21	Shao M, He J, Zhang R, et al. Interleukin-2 Deficiency Associated with Renal Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. J Interferon Cytokine Res.2019;39(2):117-124.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> [doi: 10.1089/jir.2018.0016]
22	<a href="#">Tülek N</a> , <a href="#">Saglam S</a> , <a href="#">Saglam M</a> . Soluble interleukin-2 receptor and interleukin-10 levels in patients with chronic hepatitis B infection. Hepatogastroenterology. 2000 May-Jun;47(33):828-31.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10919040/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10919040/</a>
23	Wang <a href="#">D</a> , Fu <a href="#">B</a> , Shen <a href="#">X</a> , et al. Restoration of HBV-specific CD8 <sup>+</sup> T-cell responses by sequential low-dose IL-2 treatment in non-responder patients after IFN- $\alpha$ therapy.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> [doi: 10.1038/s41392-021-00776-0]

	Signal Transduct Target Ther.2021;6(1):376.		
24	Watashi K., Tsukuda S. Hepatitis B virus biology and life cycle. Antiviral Research. – Volume 182 – 2020.	-	<a href="https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104925">https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104925</a> [doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104925]
25	Wu D, Wang P, Han M <a href="#">et al.</a> Sequential combination therapy with interferon, interleukin-2 and therapeutic vaccine in entecavir-suppressed chronic hepatitis B patients: the Endeavor study. Hepatol Int. – 2019.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172415/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172415/</a> [doi: 10.1007/s12072-019-09956-1]
26	Wu J., Han M., Li J. Immunopathogenesis of HBV Infection. Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2019 Nov. – pp 71-107	-	<a href="https://doi.org/10.1007/978-981-13-9151-4_4">https://doi.org/10.1007/978-981-13-9151-4_4</a> [doi: 10.1007/978-981-13-9151-4_4]

27	Zhao F., Xie X., Tan Xu <a href="#">et al.</a> The Functions of Hepatitis B Virus Encoding Proteins: Viral Persistence and Liver Pathogenesis. Front. Immunol. – Volume 12 – 2021.	-	<a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691766">https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691766</a> [doi: <a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691766">10.3389/fimmu.2021.691766</a> ]
28	Zhu <a href="#">M</a> , Wang <a href="#">Q</a> , Zhou <a href="#">Sh</a> , et al. Recombinant interleukin-2 stimulates lymphocyte recovery in patients with severe COVID-19. Exp Ther Med. 2021;21(3):227.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> [doi: 10.3892/etm.2021.9658]
29	Zhu <a href="#">W</a> , Liu <a href="#">H</a> , Zhang <a href="#">X</a> . Toward Curative Immunomodulation Strategies for Chronic Hepatitis B Virus Infection. ACS Infect Dis. 2019;5(5):703-712.	-	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a> [doi: 10.1021/acsinfecdis.8b00297]