



СОВРЕМЕННАЯ ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Е.Б. Бунькова¹, Н.А. Билёва¹, А.Е. Билёв¹, М.И. Синельников²

¹Медицинский университет «Реавиз», ул. Чапаевская, д. 227, г. Самара, 443001, Россия

²Самарская областная детская инфекционная больница, ул. Шверника, д. 1, г. Самара, 443029, Россия

Резюме. Хронический вирусный гепатит В представляет собой значимую проблему здравоохранения в мировом масштабе. Биологические характеристики вируса гепатита В, являющегося возбудителем данного заболевания, существенно затрудняют достижение полной элиминации вируса у большинства пациентов. В связи с этим рациональный выбор лекарственных препаратов и схем противовирусной терапии имеет решающее значение для увеличения продолжительности жизни и улучшения её качества у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В. *Цель* настоящего обзора литературы заключается в выявлении современных подходов и трендов в этиотропной терапии хронического вирусного гепатита В. *Материалы и методы.* В обзоре использованы данные, опубликованные в отечественных и зарубежных научных журналах, клинических рекомендациях, нормативных документах и интернет-ресурсах. *Результаты.* В настоящее время наиболее эффективными средствами этиотропной терапии хронического вирусного гепатита В являются интерфероны (стандартный интерферон альфа, пегилированные интерфероны альфа-2а и альфа-2б), а также аналоги нуклеозидов/нуклеотидов «первой линии» (энтекавир, тенофовир) и «второй линии» (ламивудин, телбивудин, адефовир). Выбор конкретного лекарственного препарата определяется клиническим состоянием пациента, его предпочтениями, доступностью и стоимостью лечения. Несмотря на определённые ограничения современных средств этиотропной терапии хронического вирусного гепатита В, их применение позволяет значительно увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить её качество.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, вирус гепатита В, интерфероны, аналоги нуклеозидов/нуклеотидов, этиотропная терапия, противовирусная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бунькова Е.Б., Билёва Н.А., Билёв А.Е., Синельников М.И. Современная этиотропная терапия хронического вирусного гепатита В. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2024;14(4):76–86. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.4.CLIN.4>

MODERN ETIOTROPIC THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

Elena B. Bun'kova¹, Natal'ya A. Bileva¹, Aleksandr E. Bilev¹, Mikhail I. Sinel'nikov²

¹Reaviz Medical University, 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia

²Samara Regional Children's Infectious Diseases Hospital, 1, Shvernika St., Samara, 443029, Russia

Abstract. Chronic viral hepatitis B (CHB) is a significant global health problem. The biological characteristics of the hepatitis B virus, which causes this disease, significantly impede the achievement of complete virus elimination in most patients. In this regard, the rational choice of drugs and antiviral therapy regimens is crucial for increasing life expectancy and improving the quality of life in patients with CHB. The purpose of this literature review is to identify current approaches and trends in etiotropic therapy for CHB. *Materials and methods.* The review uses data published in domestic and foreign scientific journals, clinical guidelines, regulatory documents, and Internet resources. *Results.* Currently, the most effective means of etiotropic therapy for CHB are interferons (standard interferon alpha, pegylated interferons alpha-2a and alpha-2b), as well as first-line nucleoside/nucleotide analogs (entecavir, tenofovir) and second-line analogs (lamivudine, telbivudine, adefovir). The choice of a specific drug is determined by the patient's clinical condition, preferences, availability, and cost of treatment. Despite certain limitations of current etiotropic therapies for CHB, their use can significantly increase patients' life expectancy and improve their quality of life.

Key words: Chronic viral hepatitis B, hepatitis B virus, interferons, nucleoside/nucleotide analogs, etiotropic therapy, antiviral therapy.

Competing interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Cite as: Bun'kova E.B., Bileva N.A., Bilev A.E., Sinel'nikov M.I. Modern etiotropic therapy of chronic viral hepatitis B. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2024;14(4):76–86. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.4.CLIN.4>

Введение

Несмотря на значительный научный прорыв в вирусологии, широкое применение средств профилактики, повышение санитарной грамотности населения в развитых странах мира, хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) остаётся одной из актуальных проблем медицины. По данным ведущих учёных, около 2 миллиардов людей из числа населения нашей планеты были заражены вирусом гепатита В (об этом свидетельствуют данные серологических исследований), хотя больных среди них в третьем десятилетии XXI века насчитывается немногим более 250 миллионов [1–4]. Вирусный гепатит В является третьей по значимости причиной смерти от инфекционных болезней, причём по данному показателю он уступает только ВИЧ-инфекции и туберкулёзу (в среднем, в мире ежегодно умирает около 1 миллиона человек). Доказано, что у 15–40% больных ХВГВ по прошествии определенного периода заболевания развиваются цирроз печени с последующей печёночной недостаточностью и гепатоцеллюлярная карцинома, приводящие к летальному исходу [4].

Российская Федерация, согласно данным учёта заболеваемости, входит в число 20 стран с наиболее неблагоприятной эпидемической ситуацией, несмотря на успешность проводимой вакцинопрофилактики, системный подход к которой стал приоритетным в отечественной профилактической медицине в начале XXI века [5–7]. Высокий уровень заболеваемости вирусным гепатитом В обусловлен множественностью путей передачи этой инфекции (половой, парентеральный, перинатальный), ростом наркомании в отдельных странах, недостаточным уровнем обследования населения, также рядом других менее значимых причин, характерных для современного общества [8–12].

К настоящему времени известно, что рассматриваемое заболевание вызывают 9 (возможно 10) генотипов вируса, обозначаемых начальными заглавными буквами латинского алфавита (среди них 35 субгенотипов) и отличающихся друг от друга по географическому распространению среди населения [13]. Однако в Российской Федерации наибольшую актуальность приобрел генотип D вируса, негативной особенностью которого является низкая эффективность монотерапии интерферонами и аналогами нуклеозидов (значительно реже в нашей стране встречаются генотипы А и С) [11, 13]. Показано, что генотип вируса гепатита В определяет риск развития таких грозных осложнений заболевания, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [4]. Но не только эти факты определяют актуальность ХВГВ. Важнейшее значение имеют стоимость и доступность противовирусных препаратов, мотивация

пациентов на длительные, часто пожизненные курсы терапии.

В связи с вышеизложенным, лечение ХВГВ крайне востребовано не только в плане сохранения здоровья и жизни больных, но и предупреждения его распространения, особенно в группах риска заражения.

Цель обзора литературы: ознакомить читателей с современным состоянием проблемы этиотропной терапии ХВГВ.

Материалы и методы

Для анализа проблемы этиотропной терапии хронического вирусного гепатита В были изучены данные из различных источников. Это включало научные работы, нормативные и методические документы, найденные с помощью справочно-правовой системы «Консультант плюс», научных баз данных NCBI Pubmed и Medline. Также были проанализированы материалы, опубликованные на официальных сайтах отечественных медицинских и фармацевтических журналов по тематике инфекционных болезней и противовирусных препаратов. Кроме того, информация была получена с официальных сайтов российских и международных медицинских сообществ и ассоциаций, таких как «Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация», «Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области», «Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», «Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)», «Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», «Международная ассоциация специалистов в области инфекций (МАСОИ)».

Согласно классическим канонам, лечение ХВГВ, как и других инфекционных болезней, включает триаду: этиотропное, патогенетическое и симптоматическое [14–17]. Однако, в отличие от целого ряда вирусных инфекций, при ХВГВ современная медицина добилась разработки и внедрения в практику значительного арсенала высокоэффективных средств противовирусной терапии. Это обосновывает значение этиотропной терапии в качестве ключевого звена в вышеуказанной триаде [18–22].

Согласно публикациям ряда авторов, отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, показаниями для назначения противовирусных препаратов при ХВГВ являются [6, 23–27]:

- высокий уровень аминотрансфераз;
- высокая концентрация вируса в крови (более 2000 МЕ/мл по результатам ДНК-диагностики);

- выраженное прогрессирование заболевания (по результатам биопсии ткани печени);
- наличие цирроза печени с определяемой ДНК вируса (в том числе при значениях АлАТ, соответствующих норме).
- беременность, протекающая на фоне высокой вирусной нагрузки (для профилактики передачи вируса – возбудителя гепатита В от матери к плоду);
- иммуносупрессия или проведение химиотерапии при онкологических заболеваниях.

В дополнение к этому «Глобальные клинические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации» определяют необходимость назначения этиотропной терапии фазой заболевания, динамикой изменения уровня ДНК вируса в сыворотке крови [4]. Например, при HBeAg-негативной фазе противовирусные препараты назначают пациентам с более чем двукратным превышением уровня АлАТ и концентрацией ДНК вируса более 2000 МЕ/мл, а при HBeAg-позитивной фазе в дополнение к вышеизложенному необходимо наличие активного воспаления в ткани печени. При этом рекомендовано учитывать и возраст пациентов, принадлежащих к различным расам.

В то же время отечественные клинические рекомендации не дифференцируют показания к противовирусной терапии в зависимости от HBeAg-позитивной или HBeAg-негативной фазы ХВГВ [26]. Она назначается на основании трёх клинических параметров: вирусной нагрузки, активности АлАТ (не является определяющей), тяжести поражения ткани печени. Учёту подлежат и другие факторы – общее состояние пациента, внепечёночные проявления заболевания, наследственность по гепатоцеллюлярной карциноме.

Важными моментами при назначении противовирусных препаратов являются необходимость регулярного пожизненного наблюдения за пациентами, предупреждение передачи инфекции в семейных эпидемических очагах, согласие пациентов на длительный курс лечения, воздержание от употребления алкоголя и осторожное назначение лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим действием [4, 23, 26].

Особо выделены группы пациентов, которым, несмотря на наличие вышеприведенных показаний для назначения противовирусных препаратов, этиотропная терапия ХВГВ не показана [4, 23, 25, 27]:

- лица в возрасте до 30 лет с HBeAg-позитивной фазой течения заболевания при высокой вирусной нагрузке и стойко нормальными значениями аминотрансфераз (не менее года), не имеющие признаков активности гепатита и указаний на наличие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в семейном анамнезе;

- пациенты с лёгким течением HBeAg-негативной фазы заболевания при стойко нормальных значениях аминотрансфераз (не менее года), уровнем ДНК вируса более 2000, но менее 20 000 МЕ/мл, без признаков поражения печени.

Такие пациенты подлежат наблюдению с установленной периодичностью обследования.

Общепризнанной целью этиотропной терапии является подавление репликации вируса гепатита В, профилактика прогрессирующего поражения печени с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, а также повышение качества и продолжительности жизни [24–30]. Немаловажную роль играет и оптимизация затрат на лечение [27]. Полное же выздоровление пациентов в большинстве случаев на современном этапе недостижимо, так как не доказана возможность элиминации из клеток печени человека ковалентно замкнутой кольцевой ДНК вируса (cccDNA) [22, 27].

Согласно клиническим рекомендациям [26], наиболее удовлетворительным результатом этиотропной терапии является продолжительное отсутствие в крови ДНК вируса – возбудителя гепатита В у HBeAg-позитивных пациентов, не достигших анти-HBe-сероконверсии, и у HBeAg-негативных пациентов. В дополнение к этому считаются важными стойкая нормализация значений АлАТ, длительная сероконверсия по HBeAg при HBeAg-позитивном ХВГВ, элиминация HBsAg [22], хотя в отечественных клинических рекомендациях указано, что данный комплекс показателей относится скорее к суррогатному исходу заболевания, чем к истинному клиническому [26]. Более однозначным результатом эффективности противовирусной терапии ХВГВ признаётся величина вирусной нагрузки, так как данный показатель играет ключевую роль в развитии цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (считается доказанной прямая корреляционная связь между концентрацией ДНК вируса свыше 2000 МЕ/мл и риском развития этих самых грозных осложнений рассматриваемого заболевания) [27]. Вместе с тем, эти же авторы указывают, что главной целью этиотропного лечения является «... стойкое исчезновение HBsAg и/или HBsAg-сероконверсия» (равнозначно для пациентов с HBeAg-позитивной и HBeAg-негативной фазами течения заболевания).

В настоящее время медицина располагает целым арсеналом противовирусных препаратов, активных в отношении возбудителя гепатита В [4, 20, 21, 24–26, 29–31]. Тем не менее, ряд учёных и международных ассоциаций склоняются к выбору только аналогов нуклеазидов/нуклеатидов (энтекавир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид) и интерферонов-альфа [4, 6, 20, 21, 24–26, 29, 32]. А в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Кыргызской Республики приводятся све-

дения со ссылкой на то, что в мире одобрено и официально разрешено к медицинскому применению большее количество противовирусных препаратов [30]. В их числе 6 аналогов нуклеозидов/нуклеотидов (ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин, тенофовир, эмтрицитабин) и интерфероны (стандартный и две формы пегилированных).

В связи с этим, в настоящее время принято две стратегии этиотропной терапии ХВГВ [15, 18, 21–24, 32–36]: первая основана на применении интерферонов, вторая включает применение только аналогов нуклеозидов/нуклеотидов.

При этом каких-либо комбинаций вышеуказанных препаратов не предусмотрено вследствие неоднозначности результатов их применения.

Первая стратегия теоретически обосновывает возможность полной элиминации возбудителя вирусного гепатита В из организма человека и достижения излечения, но только у части больных [26, 27]. Она экономически более выгодна, так как максимальный срок лечения интерферонами составляет 48 недель. Существенных отличий в результатах лечения пегилированным интерфероном альфа2а пациентов с HBeAg-негативным и HBeAg-позитивным ХВГВ не установлено по показателям снижения ДНК вируса менее 60–80 МЕ/мл, нормализации значений АлАТ, элиминации HBsAg [4].

Вторая стратегия не преследует такой всеобъемлющей цели, о чём упоминалось выше [22–28]. Она более затратна, так как срок противовирусной терапии растягивается на длительные интервалы времени (месяцы, годы) или проводится пожизненно. Однако её эффективность по достижению цели лечения почти в 2 раза выше, чем первой стратегии [29]. Кроме того, установлено, что при применении для лечения ламивудина, энтекавира и адефовира у пациентов HBeAg-негативным ХВГВ возможно достижение значительно более выраженного положительного эффекта, чем при HBeAg-позитивном по показателям снижения ДНК вируса менее 60–80 МЕ/мл, нормализации значений АлАТ, элиминации HBsAg [4].

Если при применении интерферонов установлена определённая продолжительность лечения (48 недель), то в случае назначения аналогов нуклеозидов/нуклеотидов применяются две стратегии в зависимости от длительности планируемого применения лекарственных препаратов [23, 26, 27]:

- с определённой продолжительностью (курсовая);
- долгосрочная.

Такое разделение связано с наличием (отсутствием) тех или иных характеристик пациента, являющихся критериями прогноза эффективности назначаемого лечения.

Назначение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов с определённой продолжительностью (48 недель и

более) рекомендовано при HBeAg-позитивной фазе ХВГВ при условии наступления HBeAg-сероконверсии в процессе проводимого лечения. После достижения сероконверсии лечение должно быть продолжено не менее 12 месяцев, причём назначению подлежат наиболее активные препараты с высоким порогом развития к ним резистентности у вируса – возбудителя гепатита В.

Долгосрочная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов проводится пациентам, у которых отсутствуют факторы, ответственные за успешный прогноз достижения устойчивого вирусологического ответа. Это характерно для больных с циррозом печени и при HBeAg-негативной фазе ХВГВ.

По мнению специалистов из США [34], выбор группы препаратов для лечения (интерфероны или аналоги нуклеозидов/нуклеотидов) определяется характеристикой клинического состояния пациента и его предпочтениями. С другой стороны, предложено начать противовирусную терапию с интерферонов, а при отсутствии ожидаемого эффекта перейти на применение аналогов нуклеозидов/нуклеотидов [29].

Многочисленными исследованиями показано, что каждая из этих двух групп лекарственных препаратов обладает своими преимуществами и недостатками [22, 35–37, 39–43].

Первыми из противовирусных препаратов для этиотропной терапии стали применяться интерфероны, хорошо зарекомендовавшие себя в педиатрической практике [28]. Из их числа рекомендовано применение стандартного интерферона альфа, пегилированных интерферонов альфа2а и альфа2b, хотя последний в ряде стран на практике не используется [4, 26, 28, 44].

Интерфероны включают различные низкомолекулярные белковые соединения, синтезируемые клетками организма человека и животных: гепатоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками, В-лимфоцитами и другими в случаях проникновения во внутреннюю среду вирусов или их антигенов [26]. Им присущи антипролиферативные и иммуностимулирующие свойства, стимуляция апоптоза инфицированных вирусом клеток, повышение резистентности интактных клеток к проникновению в них вируса [22, 28, 34, 37, 39, 44, 45]. Авторы считают, что генотипическая резистентность к интерферонам у возбудителя гепатита В отсутствует, однако в некоторых исследованиях последнее свойство ставится под сомнение, так как наибольшая их активность отмечена при генотипах вируса А и В, а наименьшая – при генотипе D [22, 26, 29, 39]. Более того, результаты проведённых исследований показали, что генотип D и его мутанты способны подавлять активность системы интерферона и «уклоняться» от его лечебного действия, с чем и связано большинство неудач

интерферонотерапии [29]. Вместе с тем, некоторые авторы не считают генотип вируса приоритетным в выборе интерферонов, как средства этиотропной терапии, по сравнению со значимостью уровня АлАТ [22].

Интерфероны оказывают прямое ингибирующее действие на репликацию вируса, связываясь со специфическими мембранными рецепторами на поверхности клеток и вызывая продукцию большого количества белков [26, 28]. Но эффект вирусной супрессии при их применении значительно уступает таковому у аналогов нуклеазидов/нуклеотидов [21, 45–48], хотя на данный счёт имеются и другие мнения [49]. Автор показал, что применение пегилированных интерферонов позволяет достичь выраженного антифибротического эффекта у 81,2% пациентов вне зависимости от наличия вирусологического ответа. Кроме того, курс лечения длительностью 1 год обеспечил элиминацию возбудителя заболевания у 4,9% военнослужащих и снижение содержания ДНК вируса менее 2000 МЕ/мл у 14,7%. Считается, что «точкой приложения» в действии интерферонов является процесс трансляции вирусной мРНК [50].

Интерферонотерапия позволяет достичь одну из целей этиотропного лечения (неопределяемого уровня виремии по результатам ДНК-диагностики) всего у 30–40% больных ХВГВ [40, 41], по другим данным – у 25–63% [22]. Кроме того, эти авторы указывают, что она обеспечивает нормализацию активности аминотрансфераз у 38–39% лечившихся в течение 48 недель и улучшает показатели гистологических исследований ткани печени у 48–52%.

Вместе с тем, применение интерферонов в лечении ХВГВ часто сопровождается целым рядом побочных действий, обратимых после прекращения лечения, имеет многочисленные противопоказания [4, 34, 37, 50]. Так, в клинических рекомендациях [26, 34] и отечественными учёными [22, 28] обращается внимание на то, что интерферон альфа противопоказан при декомпенсированном циррозе печени (альбумин < 35 г/дл, билирубин > 35 мкмоль/л, ПТИ < 70%), выраженных психических нарушениях (в том числе в анамнезе), тяжёлых или декомпенсированных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, неконтролируемой артериальной гипертензии, беременности и в периоде лактации, нарушениях функции щитовидной железы, декомпенсированном течении сахарного диабета, лейкопении и тромбоцитопении, при состояниях после трансплантации органов.

Другим негативным моментом в применении интерферонов является наличие ряда побочных реакций после его введения во внутренние среды организма. К ним относятся так называемые местные и общие реакции [22]. Местные реакции – это болез-

ненность и гиперемия (папула) в месте введения препарата. Общие реакции проявляются гриппоподобным синдромом, снижением массы тела, анорексией, тошнотой, болями в животе, диареей, болями в мышцах и суставах, головокружением, бессонницей, депрессией, снижением внимания, повышенной раздражительностью. Именно общие реакции – главная причина отказа пациентов от интерферонотерапии.

Стандартный интерферон альфа вводят подкожно в дозе 5 млн ЕД ежедневно или 10 млн ЕД 3 раза в неделю. Рекомендованная продолжительность лечения при НВеАg-позитивном ХВГВ 16–24 недели, при НВеАg-негативном – не менее 48 недель. Пегилированные интерфероны альфа2а (в дозе 180 мкг) и альфа2b (дозировка по массе тела пациента – 1,5 мг/кг) применяют один раз в неделю в течение 48 недель [22, 26, 28, 51]. Ожидать желаемый эффект от терапии вышеуказанными лекарственными препаратами следует у пациентов с высоким уровнем АлАТ, низкой вирусной нагрузкой, отсутствием цирроза печени [24].

Интерферонотерапия рекомендуется лишь в отдельных случаях, когда следует ожидать наиболее высокого эффекта от её применения [22, 26, 32, 34]: преимущественно при генотипах А и В вируса у молодых пациентов с НВеАg-положительной фазой гепатита В, без сопутствующих соматических или психических заболеваний, при коинфекции (вирусный гепатит В + вирусный гепатит D), при отказе пациентов от длительной терапии, при исходно низкой вирусной нагрузке, при высоком уровне АлАТ (в 2–5 раз выше верхней границы нормы).

Интерфероны в качестве начального этапа этиотропной терапии целесообразно назначать, если они являются доступными и дешёвыми. Показано, что терапия пегилированными интерферонами более эффективна в плане подавления репликации вируса, чем стандартным интерфероном альфа [50].

Достижением цели лечения интерферонами принято считать снижение концентрации ДНК вируса – возбудителя гепатита В в сыворотке крови до величины, не превышающей 2000 МЕ/мл на 24-й неделе. Наряду с этим успешность интерферонотерапии состоит и в НВеАg-сероконверсии при НВеАg-позитивной фазе заболевания [27].

Аналоги нуклеазидов/нуклеотидов предпочтительны (по сравнению с интерферонами) благодаря их высокой противовирусной активности, невысокой частоте встречаемости осложнений, но главное – простоте применения (1 таблетка в сутки) [22, 26–29, 31, 32, 34, 42, 43]. Они могут использоваться при циррозе печени и в случаях, когда стимуляция иммунной системы нежелательна. Отмечен их высокий антифибротический эффект, который наблюдался у 100% пациентов вне зависимости от достижения

вирусологического ответа, что превышало значение аналогичного показателя при применении пегилированных интерферонов (81,2%), о чём упоминалось выше [49]. Считается, что главным условием достижения цели лечения аналогами нуклеазидов/нуклеотидов является длительность их приёма, что выводит на первый план и главные недостатки этих препаратов: высокую вероятность рецидивов после отмены лечения, а также возможность развития резистентности [29, 30, 37]. Не установлено зависимости эффективности их применения от генотипа вируса [26].

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов блокируют сборку ДНК вируса – возбудителя гепатита В, так как имеют сходство с естественными нуклеозидами/нуклеотидами, участвующими в построении вирусной частицы [4, 26, 28, 45, 50]. В соответствии с этим рассматриваемые лекарственные препараты делятся на две группы: нуклеозиды (ламивудин, телбивудин, эмтрицитабин, энтекавир) и нуклеотиды (адефовир и тенофовир) [4]. Несколько другая классификация аналогов нуклеозидов/нуклеотидов представлена в практических рекомендациях американских авторов [34]. Они делят такие препараты на три группы: L-нуклеозиды (ламивудин и телбивудин), нециклические фосфонаты нуклеозидов (тенофовир и адефовир) и аналоги дезоксигуанозина (энтекавир). Среди них выделяют так называемые препараты «первой линии», то есть которые следует назначать в первую очередь в связи с тем, что доказана их высокая эффективность (присвоен статус «терапии выбора»). К таковым относятся вышеуказанные нуклеозидные аналоги (энтекавир) и нуклеотидные аналоги, содержащие фосфатную группу (тенофовира дизопроксил и тенофовира алафенамид) [23, 26, 30, 37, 50].

Помимо лекарственных препаратов «первой линии» выделены препараты «второй линии», к которым отнесены ламивудин, телбивудин и пегилированные интерфероны альфа2а и альфа2b [32, 37].

Энтекавир (аналог гуанозина) применяют у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и при наличии у возбудителя гепатита В резистентности к ламивудину [26, 28–30, 50]. Кратность приёма препарата в дозах от 0,5 (у не лечившихся ранее) до 1,0 мг в сутки корректируется в зависимости от клиренса креатинина [37, 52–54]. Причём дозу 1,0 мг в сутки рекомендовано назначать при выявлении у вируса гепатита В резистентности к ламивудину и телбивудину, наличии декомпенсированного цирроза печени [22, 26]. Его назначают также пациентам с риском развития почечной недостаточности, так как он выводится преимущественно почками, вследствие чего необходимо контролировать клиренс креатинина [26, 34]. Показана более высокая противовирусная эффективность энтекавира, чем

ламивудина и адефовира: элиминация ДНК вируса к 72 неделе лечения установлена у 88,3% пациентов [49], по другим данным полное подавление репликации возбудителя заболевания через 48 недель наблюдалось у 67% с HBe-положительным и у 90% с HBe-негативным ХВГВ [22]. Преимуществами данного аналога гуанозина являются хорошая переносимость, отсутствие негативных побочных эффектов, достижение нормализации значений АлАТ у 68–78%, улучшения гистологических показателей у 70–72% лечившихся в течение 48 недель, низкая вероятность развития резистентности [22].

У тенофовира (аналога аденина) интервал между приёмами дозы (300 мг в сутки) также зависит от клиренса креатинина [22, 26, 36, 37, 54]. В связи с высоким риском токсического воздействия на почки этот препарат применяется на фоне регулярного контроля за их функцией. Его предпочтительно назначать молодым женщинам, планирующим беременность, а также пациентам, принимавшим в прошлом ламивудин [34]. Имеются данные о том, что тенофовир обладает более высокой противовирусной эффективностью, чем энтекавир [49]. К 72 неделе его применения элиминация ДНК вируса – возбудителя гепатита В отмечена у 100% пациентов, проходивших курс лечения.

Препараты «первой линии» рекомендуется назначать неопределённо долго или пожизненно [26, 28, 32, 34]. Устойчивая вирусологическая ремиссия при их применении установлена у подавляющего большинства пациентов в течение 3-х лет и более [26]. Энтекавир и тенофовир являются основными противовирусными препаратами при циррозе печени у пациентов с ХВГВ, однако длительность лечения существенно увеличивается. Тем не менее, снижение уровня ДНК вируса при их применении позволяет стабилизировать состояние больных, предупредить прогрессирование цирроза и декомпенсацию функции печени, а также обеспечить обратное развитие не только фиброза, но и цирроза [26].

Из других противовирусных препаратов к нуклеозидным аналогам относятся ламивудин, эмтрицитабин и телбивудин, а к нуклеотидным – адефовир [28, 42, 49, 50].

Ламивудин, телбивудин и адефовир на современном этапе развития терапии ХВГВ не включены в число препаратов «первой линии», так как их применение связано с высоким риском побочных эффектов, а также возможным развитием у вируса – возбудителя гепатита В резистентности к противовирусным препаратам [22, 26, 28, 55]. Несмотря на это, они не исключены из практики современной медицины, особенно в тех случаях, когда лекарственные препараты «первой линии» недоступны вследствие высокой стоимости, либо в особых груп-

пах пациентов (при коинфекции «ХВГВ и вирусный гепатит D», при реактивации вирусного гепатита В на фоне медикаментозной иммуносупрессии, трансплантации печени у больных ХВГВ и коинфекции «ХВГВ и вирусный гепатит D») [26, 32, 37, 50].

Так, телбивудин (аналог тимидина) применяют в дозе 600 мг в сутки (с осторожностью при нарушении функции почек) [22, 26, 54], но к нему быстро развивается резистентность у лиц с высоким уровнем ДНК вируса – возбудителя гепатита В [22, 27, 30, 49], хотя и в меньшей степени, чем к ламивудину [29]. Данный препарат обладает значительно более высокой противовирусной активностью, чем ламивудин: через 48 недель применения активность репликации вируса была подавлена у 60% пациентов с HBe-положительной и у 88% с HBe-отрицательной фазой ХВГВ, у 70% отмечена нормализация значений АлАТ, а гистологические показатели – у 65–67% [22, 27, 55]. Телбивудин характеризуется хорошей переносимостью, безопасностью и прогнозируемой эффективностью.

Ламивудин (аналог цитидина) – первый препарат из числа зарегистрированных для лечения ХВГВ. Механизм его действия основан на конкуренции с цитидином путём встраивания в синтезируемую цепь ДНК и блокировки ДНК-полимеразы вируса. Ламивудин назначают взрослым в разовой дозе 100 мг в сутки, которую корректируют у пациентов с нарушением функции почек, так как около 70% этого препарата выводится из организма с мочой в течение суток [22, 26, 55, 56]. Его достоинства связаны с относительно низкой стоимостью, быстрым всасыванием из желудочно-кишечного тракта, хорошими биодоступностью и переносимостью, отсутствием серьёзных побочных эффектов, возможностью применения у детей с трёх лет [26, 28]. Однако после отмены ламивудина часто возникают рецидивы, хотя его эффективность достаточно высокая: отсутствие ДНК вируса по результатам лабораторной оценки наблюдалось у 11% пациентов, проходивших курс лечения в течение 6 месяцев [56], отмечены сероконверсия HBeAg/анти-HBe у 17–21% (при превышении значения АлАТ более 5 показателей нормы – у 64%) и улучшение гистологической картины у 50% лечившихся в течение года [22, 55]. Не рекомендована отмена данного препарата после достижения сероконверсии HBeAg/анти-HBe в течение 6 месяцев во избежание рецидива заболевания.

Адефовир (аналог аденозинмонофосфата) ингибирует как обратную транскриптазу, так и ДНК-полимеразу [50]. Применяется в дозе 10 и 30 мг. Резистентность вируса – возбудителя гепатита В к этому препарату развивается существенно медленнее и с меньшей частотой, чем к ламивудину, но чаще, чем к тенофовиру [28, 29]. Показано, что применение адефовира при HBe-положительной фазе ХВГВ

в течение года приводит к сероконверсии HBeAg/анти-HBe у 12% пациентов, а при увеличении продолжительности лечения до 2–3 лет – у 33–46% [55]. Как и ламивудин, данный нуклеотидный аналог обладает хорошей переносимостью и низкой частотой побочных реакций.

Эмтрицитабин обладает структурным сходством с ламивудином, поэтому при его применении возможно появление аналогичных мутантных штаммов вируса [48]. Назначается в дозе до 200 мг в сутки в течение 48 недель, однако есть сообщения, что в настоящее время он не рекомендован для лечения больных ХВГВ [28].

Достижением цели лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов считается отсутствие ДНК вируса – возбудителя гепатита В в сыворотке крови на 48-й неделе [27]. Однако в случае безуспешности противовирусной терапии регистрируются следующие состояния:

- частичный вирусологический ответ (концентрация ДНК вируса – возбудителя гепатита В снижается более, чем в 10 раз, но геном вируса выявляется с помощью ПЦР на 24-й неделе лечения ламивудином и телбивудином, на 48-й неделе после лечения энтекавиром, адефовиром и тенофовиrom);

- вирусологический прорыв (увеличение концентрации ДНК вируса – возбудителя гепатита В более, чем в 10 раз, по сравнению с наименьшим значением этого показателя за весь наблюдаемый период лечения). Одной из причин этого может быть развитие лекарственной резистентности к назначенному противовирусному препарату.

Значительную сложность представляет и вопрос резистентности вируса – возбудителя гепатита В к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов. Мутации в популяции вируса, обуславливающие лекарственную резистентность к этим препаратам, связаны с длительной персистенцией вируса в организме человека, его высокой репликативной активностью и наличием феномена спонтанных мутаций, обуславливающих так называемую «первичную» резистентность до применения лекарственных препаратов (частота составила 6,2%) [55, 57–59]. Такие мутанты получают селективное преимущество на фоне противовирусной терапии.

Установлено, что за 5 лет лечения HBeAg-положительного гепатита В резистентность к ламивудину развивается в 69% случаев, к адефовиру – в 29%. Частота развития резистентности к энтекавиру за 4 года лечения больных с вирусом, обладающим резистентностью к ламивудину, составила 39% (всего 1,2% при отсутствии такого маркера за 6 лет применения). При двухлетней терапии телбивудином 15–17% штаммов вируса утратили к нему чувствительность (при применении в течение одного года – только 4%). Перекрестная резистентность наблюда-

ется между препаратами со сходной структурой молекулы: ламивудином, телбивудином и энтекавиром; адефовиром и тенофовиром [22, 57-59, 60].

Факторами риска развития резистентности к ламивудину являются высокий уровень вирусемии, мужской пол и повышенный индекс массы тела, исходно высокая активность АлАТ [55].

Для профилактики развития резистентности предложено проводить скрининг на наличие первичной лекарственной резистентности с целью выбора оптимальной схемы противовирусной терапии и назначать препараты с наибольшей противовирусной активностью [4, 57, 59]. Кроме того, рекомендовано отказаться от противовирусной терапии, если в ней нет абсолютной необходимости, избегать последовательного лечения несколькими аналогами нуклеозидов/нуклеотидов, регулярно и правильно следить за эффективностью проводимого лечения, контролируя каждые 3-6 месяцев уровень ДНК вируса в сыворотке крови [4, 59, 61].

Предупредить развитие лекарственной резистентности возможно и путём правильного подбора пациентов. Например, при применении телбивудина низкая частота развития устойчивости к нему отмечена у пациентов с исходным уровнем вирусемии менее 2×10^8 МЕ/мл (при HBeAg-положительном ХВГВ) и менее 2×10^6 МЕ/мл (при HBeAg-негативном ХВГВ) [26]. В этих же клинических рекомендациях приводится тактика профилактики множественной резистентности, которая основана на назначении более эффективного противовирусного препарата, не обладающего перекрестной устойчивостью с ранее использовавшимся, который не дал ожидаемого эффекта. Например, при развитии резистентности к ламивудину, телбивудину или энтекавиру рекомендуется заменить их на тенофовир.

Ещё один методический подход к предупреждению развития лекарственной резистентности к аналогам нуклеозидов/нуклеотидов включает достижение неопределяемого уровня ДНК вируса – возбудителя гепатита В в процессе проведения противовирусной терапии, что обеспечивается постоянным мониторингом данного показателя через установленные промежутки времени [26].

Вопрос преодоления лекарственной резистентности возбудителя вирусного гепатита В по состоянию на 2024 год не решён. Ряд авторов предлагает проводить комбинированную терапию, которая не предусмотрена отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями [23, 25, 26, 32]. Ранее ей уделялось серьёзное внимание зарубежными специалистами [62-65]. Однако, в целом, данный вопрос оказался неоднозначным [32, 34, 63].

Некоторые авторы указывают, что в большинстве случаев комбинация аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и интерферонов не имеет преимуще-

ства по сравнению с монотерапией, хотя частота развития устойчивости к ламивудину (при его включении в комбинированную терапию) снижается [22, 50, 59]. Комбинация различных аналогов нуклеозидов/нуклеотидов также не показала ожидаемой эффективности, т.к. препараты данной группы, в целом, имеют сходный механизм действия [34, 59]. С другой стороны, в ряде исследований имеются ссылки на эффективность комбинации аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и интерферонов, а также аналогов нуклеозидов/нуклеотидов и интерферонов [35, 41]. Эти авторы предлагают продолжить исследования в данном направлении.

В последние годы появились сообщения о том, что проблема преодоления лекарственной резистентности и полной элиминации вируса из организма человека при ХВГВ будет решена за счёт разработки противовирусных препаратов с принципиально новыми механизмами действия [66-68]. К ним относятся: ингибиторы входа вируса в клетку, модуляторы сборки капсулы вируса (капсидные ингибиторы), препараты микро-РНК, антисмысловой олигонуклеотид.

В настоящее время элиминация вируса гепатита В может быть достигнута после трансплантации печени, проводимой по поводу терминальной стадии поражения органа, при условии введения в ангиопатический период специфического иммуноглобулина против данного вируса (HBIG). Расширение практики применения данного метода представляется важной задачей современной гепатологии и трансплантологии.

Выводы

1. Хронический вирусный гепатит В остается актуальной проблемой медицины, несмотря на достижения в вирусологии и профилактике. Он является третьей по значимости причиной смерти от инфекционных болезней в мире.

2. Россия входит в число 20 стран с наиболее неблагоприятной эпидемической ситуацией по гепатиту В. В РФ наибольшую актуальность имеет генотип D вируса, характеризующийся низкой эффективностью монотерапии интерферонами и аналогами нуклеозидов.

3. Лечение хронического гепатита В крайне требуется для сохранения здоровья и жизни больных, а также предупреждения распространения инфекции.

4. Основными показаниями для назначения противовирусной терапии являются: высокий уровень АЛТ, высокая вирусная нагрузка, выраженное прогрессирование заболевания, цирроз печени, беременность, иммуносупрессия.

5. Целью этиотропной терапии является подавление репликации вируса, профилактика прогресси-

вания поражения печени, повышение качества и продолжительности жизни пациентов. Полное выздоровление в большинстве случаев недостижимо.

6. В настоящее время применяются две стратегии противовирусной терапии: на основе интерферонов и на основе аналогов нуклеозидов/нуклеотидов. Первая теоретически позволяет до-

стичь излечения у части больных, вторая более эффективна по достижению целей лечения.

7. При применении аналогов нуклеозидов/нуклеотидов перспективны стратегии курсовой или долгосрочной терапии в зависимости от прогностических факторов эффективности лечения у конкретного пациента.

Литература [References]

- World Health Organization. Hepatitis B fact sheet. 2019. Accessed September 15, 2024. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- World Health Organization. Global Progress Report on HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections, 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Johannessen A, Stockdale AJ, Henrion M, et al. Diagnostic performance of non-invasive fibrosis markers for chronic hepatitis B in sub-Saharan Africa: a Bayesian individual patient data meta-analysis. medRxiv. Preprint posted online March 18, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.03.18.22272415>
- Johannessen A, Pripp AH, Desalegn H, Abera H, Gundersen SG, Berhe N. The TREAT-B score predicts disease progression in Ethiopian patients with chronic hepatitis B. Presented at: International Viral Hepatitis Elimination Workshop; December 4-5, 2020. Abstract 11.
- Hsu Y-C, Chen C-Y, Chang I-W, et al. Once-daily tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B and minimally raised alanine aminotransferase (TORCH-B): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):823-833.
- Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. *Lancet*. 2023;8(4):332-342. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00386-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00386-7).
- WGO Practice Guideline. Hepatitis B. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/hepatitis-b>
- Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines, the Japan Society of Hepatology. "Japan Society of Hepatology guidelines for the management of hepatitis B virus infection: 2019 update." *Hepatology Research* (50.8) 2020:892-923.
- Kumar, Manoj, et al. "Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy." *Hepatology international* 16.2 (2022):211-253.
- Yim, H. J., Kim, J. H., Park, J. Y., Yoon, E. L., Park, H., Kwon, J. H., ... & Lee, H. W. Comparison of clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B: When to start, when to change, and when to stop. *Clinical and molecular hepatology*. 2020;26(4):411.
- Lim, Y. S., Ahn, S. H., Shim, J. J., Razavi, H., Razavi-Shearer, D., & Sinn, D. H. Impact of expanding hepatitis B treatment guidelines: a modelling and economic impact analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2022;56(3):519-528.
- World Health Organization. (2024). *Consolidated guidelines on person-centred viral hepatitis strategic information: data to support the country scale-up of hepatitis prevention, diagnosis and treatment services*. World Health Organization.
- Abaalkhail FA, Al-Hamoudi WK, Khathlan A, et al. SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus-An update. *Saudi J Gastroenterol*. 2021;27(3):115-126.
- Johannessen A, Gebremedhin LT, Desalegn H. New WHO hepatitis B treatment guidelines: look to Ethiopia. *Lancet Glob Health*. 2022;10(12):e1711-e1712.
- Progress towards elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission update. *Lancet*. 2024;9(4):346-365.
- Shapieva NT, Ponezhova ZhB, Makashova VV, Omarova KhG. Modern aspects of chronic hepatitis B. *Lechashchij vrach*. 2019;(5):82-87.
- Nguyen Thi-Hanh, Melnikova LI, Ilchenko LYU, et al. Clinical and virological characteristics of chronic hepatitis B and response to antiviral therapy. *Medicine of Extreme Situations*. 2023;1(25):59-67.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599.
- Mikhailova YuV, Sterlikov SA, Gromov AV. Mortality from viral hepatitis in the Russian Federation (analytical review). *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;(1):414-437.
- Order of the Ministry of Health of Russia dated 09.11.2012 No. 786n "On approval of the standard of specialized medical care for chronic viral hepatitis B".
- Tereshkov DV, Mitsura VM. Chronic hepatitis B viral infection: clinical characteristics and antiviral therapy. *Problems of Health and Ecology*. 2022;19(2):82-89.
- Clinical guidelines "Acute hepatitis B (HBV) in adults". Moscow: NNOL; 2021:75.
- Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2006;1:23-61.
- Locarnini S, Hatzakis A, Chen D-S, Lok A. Strategies to control hepatitis B: public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S76-S86.
- Yuen M-F, Chen D-S, Dusheiko GM, et al. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18035.
- Revill PA, Chisari FV, Block JM, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(7):545-558.
- Udompap P, Kim WR. Development of hepatocellular carcinoma in patients with suppressed viral replication: changes in risk over time. *Clin Liver Dis*. 2020;15(3):85-90.
- Levero M, Testoni B, Zoulim F. HBV cure: why, how, when? *Curr Opin Virol*. 2016;18:135-143.
- Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(11):827-844.
- Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med*. 1996;2(10):1104-1108.
- Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*. 2015;479-480:672-686.
- Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S71-S83.
- Guidotti LG, Isogawa M, Chisari FV. Host-virus interactions in hepatitis B virus infection. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:61-66.
- Tu T, Budzinska MA, Shackel NA, Urban S. HBV DNA integration: molecular mechanisms and clinical implications. *Viruses*. 2017;9(4):75.

- 36 Summers J, Jilbert AR, Yang W, et al. Hepatocyte turnover during resolution of a transient hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(20):11652-11659.
- 37 Wooddell CI, Yuen M-F, Chan HL-Y, et al. RNAi-based treatment of chronically infected patients and chimpanzees reveals that integrated hepatitis B virus DNA is a source of HBsAg. *Sci Transl Med*. 2017;9(409):eaan0241.
- 38 Simon TG, Ma Y, Ludvigsson JF, et al. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *N Engl J Med*. 2020;382(11):1018-1028.
- 39 Sitia G, Aiolfi R, Di Lucia P, et al. Antiplatelet therapy prevents hepatocellular carcinoma and improves survival in a mouse model of chronic hepatitis B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(32):E2165.
- 40 Iannacone M, Sitia G, Narvaiza I, Ruggeri ZM, Guidotti LG. Antiplatelet drug therapy moderates immune-mediated liver disease and inhibits viral clearance in mice infected with a replication-deficient adenovirus. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(11):1532-1535.
- 41 Asabe S, Wieland SF, Chattopadhyay PK, et al. The size of the viral inoculum contributes to the outcome of hepatitis B virus infection. *J Virol*. 2009;83(19):9652-9662.
- 42 Wisse E, Jacobs F, Topal B, Frederik P, De Geest B. The size of endothelial fenestrae in human liver sinusoids: implications for hepatocyte-directed gene transfer. *Gene Ther*. 2008;15(17):1193-1199.
- 43 Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev*. 2009;89(4):1269-1339.
- 44 Whalley SA, Murray JM, Brown D, et al. Kinetics of acute hepatitis B virus infection in humans. *J Exp Med*. 2001;193(7):847-854.
- 45 Wieland SF, Spangenberg HC, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. Expansion and contraction of the hepatitis B virus transcriptional template in infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(7):2129-2134.
- 46 Wieland S, Thimme R, Purcell RH, Chisari FV. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(17):6669-6674.
- 47 Suslov A, Boldanova T, Wang X, Wieland S, Heim MH. Hepatitis B virus does not interfere with innate immune responses in the human liver. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1778-1790.
- 48 Tsui LV, Guidotti LG, Ishikawa T, Chisari FV. Posttranscriptional clearance of hepatitis B virus RNA by cytotoxic T lymphocyte-activated hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(26):12398-12402.
- 49 Heise T, Guidotti LG, Cavanaugh VJ, Chisari FV. Hepatitis B virus RNA-binding proteins associated with cytokine-induced clearance of viral RNA from the liver of transgenic mice. *J Virol*. 1999;73(1):474-481.
- 50 Heise T, Guidotti LG, Chisari FV. La autoantigen specifically recognizes a predicted stem-loop in hepatitis B virus RNA. *J Virol*. 1999;73(7):5767-5776.
- 51 Wieland SF, Guidotti LG, Chisari FV. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice. *J Virol*. 2000;74(9):4165-4173.
- 52 Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol*. 2002;169(9):5188-5195.
- 53 Vilarinho S, Ogasawara K, Nishimura S, Lanier LL, Baron JL. Blockade of NKG2D on NKT cells prevents hepatitis and the acute immune response to hepatitis B virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(46):18187-18192.
- 54 Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, Chisari FV. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication in vivo. *J Virol*. 2005;79(11):7269-7272.
- 55 Suslov A, Wieland S, Menne S. Modulators of innate immunity as novel therapeutics for treatment of chronic hepatitis B. *Curr Opin Virol*. 2018;30:9-17.
- 56 Iwasaki A. A virological view of innate immune recognition. *Annu Rev Microbiol*. 2012;66:177-196.
- 57 Webster GJ, Reignat S, Maini MK, et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology*. 2000;32(5):1117-1124.
- 58 Thimme R, Wieland S, Steiger C, et al. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol*. 2003;77(1):68-76.
- 59 Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*. 1996;4(1):25-36.
- 60 Wong YC, Tay SS, McCaughan GW, Bowen DG, Bertolino P. Immune outcomes in the liver: is CD8 T cell fate determined by the environment? *J Hepatol*. 2015;63(4):1005-1014.
- 61 Isogawa M, Chung J, Murata Y, Kakimi K, Chisari FV. CD40 activation rescues antiviral CD8⁺ T cells from PD-1-mediated exhaustion. *PLoS Pathog*. 2013;9(7):e1003490.
- 62 Bénéchet AP, De Simone G, Di Lucia P, et al. Dynamics and genomic landscape of CD8⁺ T cells undergoing hepatic priming. *Nature*. 2019;574(7777):200-205.
- 63 Pol JG, Caudana P, Paillet J, Piaggio E, Kroemer G. Effects of interleukin-2 in immunostimulation and immunosuppression. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20191247.
- 64 Kuiper A, Gehring AJ, Isogawa M. Mechanisms of HBV immune evasion. *Antiviral Res*. 2020;179:104816.
- 65 Fisicaro P, Barili V, Montanini B, et al. Targeting mitochondrial dysfunction can restore antiviral activity of exhausted HBV-specific CD8 T cells in chronic hepatitis B. *Nat Med*. 2017;23(3):327-336.
- 66 Wieland SF. The chimpanzee model for hepatitis B virus infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6):a021469.
- 67 Tian Y, Kuo CF, Akbari O, Ou JH. Maternal-derived hepatitis B virus e antigen alters macrophage function in offspring to drive viral persistence after vertical transmission. *Immunity*. 2016;44(5):1204-1214.
- 68 Publicover J, Gaggari A, Nishimura S, et al. Age-dependent hepatic lymphoid organization directs successful immunity to hepatitis B. *J Clin Invest*. 2013;123(9):3728-3739.

Авторская справка**Бунькова Елена Борисовна**

Канд. мед. наук, доцент, Медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0009-0005-9395-8334; bunkova27@mail.ru
Вклад автора: обоснование рукописи и проверка критически
важного интеллектуального содержания.

Билёва Наталья Александровна

Канд. мед. наук, Медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-5732-4941; kosyakova1987@mail.ru
Вклад автора: сбор, анализ, группировка данных литературы.

Билёв Александр Евгеньевич

Д-р мед. наук, проректор по клинической работе, профессор кафедр
ры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз».
ORCID 0000-0002-7269-5759; bilev1956@mail.ru
Вклад автора: разработка концепции обзора литературы, окончательное
утверждение для публикации рукописи.

Синельников Михаил Исаевич

Врач инфекционист, заведующий отделением, Самарская областная
детская инфекционная больница.
ORCID 0009-0008-4591-2405; sinelnikovm@mail.ru
Вклад автора: сбор, анализ, группировка данных литературы.

Author's reference**Elena B. Bun'kova**

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Reaviz Medical University.
ORCID 0009-0005-9395-8334; bunkova27@mail.ru
Author's contribution: substantiation of the manuscript and checking
for critical intellectual content.

Natal'ya A. Bileva

Cand. Sci. (Med.), Reaviz Medical University.
ORCID 0000-0002-5732-4941; kosyakova1987@mail.ru
Author's contribution: collection, analysis, grouping of literature data.

Aleksandr E. Bilev

Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Clinical Work, Professor of the Department
of Clinical Medicine, Reaviz Medical University.
ORCID 0000-0002-7269-5759; bilev1956@mail.ru
Author's contribution: development of the literature review concept,
final approval for publication of the manuscript.

Mikhail I. Sinel'nikov

Infectious disease specialist, head of department, Samara Regional
Children's Infectious Diseases Hospital.
ORCID 0009-0008-4591-2405; sinelnikovm@mail.ru
Author's contribution: collection, analysis, grouping of literature data.