



Динаміка вмісту TNF- α та INF- γ в сироватці крові у взаємозв'язку з маркерним профілем хворих на гострий гепатит В при різному ступені тяжкості перебігу хвороби

А. Б. Хелемендик *

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – проаналізувати динаміку вмісту TNF- α та INF- γ в сироватці крові у взаємозв'язку з маркерним профілем хворих на гострий гепатит В (ГГВ) при різному ступені тяжкості перебігу хвороби.

Матеріали та методи. Обстежили 32 хворих на ГГВ у динаміці хвороби з визначенням HBsAg, HBeAg, anti-HBs та anti-HBe, вмісту TNF- α та INF- γ методом ІФА. Статистичне опрацювання результатів виконали у програмі Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результати. Серед хворих на ГГВ переважали пацієнти з тяжким (40,6 %) та середньотяжким (37,5 %) перебігом. Тяжкий перебіг ГГВ, на відміну від середньотяжкого, характеризувався вищим рівнем гіпербілірубемії ($p < 0,05$), цитолітичного синдрому ($p < 0,05$), гіпопротеїнемією ($p < 0,05$) та появою ознак гіпокоагуляції ($p < 0,05$). На час виписування при середньотяжкому перебігові порівняно з легким і тяжким перебігом ГГВ частіше зберігався HBsAg ($p < 0,05$), різницю за частотою сероконверсії за HBeAg не виявили. Сероконверсія HBsAg/anti-HBs через 6 місяців була найнижчою після легкого перебігу (66,7 %) порівняно з середньотяжким (91,7 %) і тяжким (100,0 %) перебігом хвороби ($p > 0,05$). Незалежно від тяжкості ГГВ концентрація TNF- α вища ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб, найвища – при тяжкому перебігу ($p < 0,05$). Вміст INF- γ вищий, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) незалежно від тяжкості перебігу хвороби. TNF- α корелював із тяжкістю перебігу ГГВ ($r = 0,57$, $p < 0,05$), рівнем загального білірубину ($r = 0,65$, $p < 0,05$), МНВ ($r = 0,42$, $p < 0,05$) та ПТІ ($r = -0,48$, $p < 0,05$) під час госпіталізації.

Висновки. Серед госпіталізованих хворих на ГГВ переважають пацієнти із тяжким (40,6 %) і середньотяжким (37,5 %) перебігом. При госпіталізації вміст TNF- α найвищий при тяжкому перебігу ($p < 0,05$). Вміст INF- γ вище, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) незалежно від ступеня тяжкості перебігу. На час госпіталізації всі пацієнти були позитивні за HBsAg та IgM anti-HBcAg, переважна більшість – за HBeAg. На час виписування при середньотяжкому перебігу частіше ($p < 0,05$) зберігався позитивний HBsAg. HBeAg – у 28,6 % пацієнтів із легким перебігом. Хронізацію HBV-інфекції виявили у 3,6 % пацієнтів із легким перебігом.

Ключові слова: гострий гепатит В, цитокіни.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 59–66

Dynamics of TNF- α and INF- γ content in blood serum in connection with the marker profile of patients with acute hepatitis B at different degrees of severity of the disease

A. B. Khelemendyk

The aim – is to analyze the dynamics of the content of TNF- α and INF- γ in the serum in connection with the marker profile of patients with acute hepatitis B at different degrees of severity of the disease.

Materials and methods. 32 patients with AHB were examined in the dynamics of the disease with the determination of HBsAg, HBeAg, anti-HBs and anti-HBe, the content of TNF- α and INF- γ by ELISA. Statistical processing was performed in Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J).

Results. Patients with severe (40.6 %) and moderate (37.5 %) courses of the disease predominate among patients with AHB. Severe course of AHB, compared with the moderate course, was characterized by higher levels of hyperbilirubinemia ($P < 0.05$), cytolytic syndrome ($P < 0.05$), hypoproteinemia ($P < 0.05$), and signs of hypocoagulation ($P < 0.05$). HBsAg ($P < 0.05$) was more often observed in patients with moderate and severe AHB ($P < 0.05$) in the absence of a difference in the frequency of seroconversion for HBeAg. Seroconversion of HBsAg/anti-HBs at 6 months was lowest after mild (66.7 %), compared with moderate (91.7 %) and severe (100.0 %) ($P > 0.05$) course of the disease. Regardless of the severity of AHB, the content of TNF- α was higher ($P < 0.05$) than in healthy individuals and highest in the severe course of the disease ($P < 0.05$). The content of INF- γ was higher than in healthy individuals ($P < 0.05$), regardless of the severity of the disease. TNF- α correlated with the severity of AHB ($r = 0.57$, $P < 0.05$), the level of total bilirubin ($r = 0.65$, $P < 0.05$), INR ($r = 0.42$, $P < 0.05$) and PI ($r = -0.48$, $P < 0.05$) at hospitalization.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/251211>

UDC 616.36-092-036:616.15-074-076
DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.251211](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.251211)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 59–66

Key words: hepatitis B, cytokines.

*E-mail: amarkova17@gmail.com

Received: 13.12.2021 // Revised: 27.12.2021 // Accepted: 10.01.2022

Conclusions. Patients with severe (40.6 %) and moderate (37.5 %) courses of the disease predominate among the hospitalized patients with AHB. At hospitalization, the content of TNF- α is highest in the severe course of the disease ($P < 0.05$). The content of INF- γ is higher than in healthy individuals ($P < 0.05$), regardless of the severity of the course of AHB. At hospitalization, all patients were positive for HBsAg and IgM anti-HBcorAg, the vast majority of patients for HBeAg. Positive HBsAg was more often ($P < 0.05$) in patients with a moderate course of AHB during discharge from the hospital. HBeAg was preserved in 28.6 % of patients with the mild course. Chronic HBV infection was observed in 3.6 % of patients with the mild course.

Key words: hepatitis B, cytokines.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 59–66

Динамика содержания TNF- α и INF- γ в сыворотке крови во взаимосвязи с маркерным профилем больных острым гепатитом В при разной тяжести течения болезни

А. Б. Хелемендик

Цель работы – проанализировать динамику содержания TNF- α и INF- γ в сыворотке крови во взаимосвязи с маркерным профилем больных острым гепатитом В (ОГВ) при разной тяжести течения болезни.

Материалы и методы. Обследовали 32 больных ОГВ в динамике заболевания с определением HBsAg, HBeAg, anti-HBs и anti-HBe, содержания TNF- α и INF- γ методом ИФА. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

Результаты. Среди больных ОГВ преобладали пациенты с тяжёлым (40,6 %) и среднетяжёлым (37,5 %) течением. Тяжёлое течение ОГВ, в отличие от среднетяжёлого, характеризовалось самым высоким уровнем гипербилирубинемии ($p < 0,05$), цитолитического синдрома ($p < 0,05$), гипопроteinемии ($p < 0,05$) и появлением признаков гипокоагуляции ($p < 0,05$). При выписке при среднетяжёлом течении по сравнению с лёгким и тяжёлым течением ОГВ чаще сохранялся HBsAg ($p < 0,05$) при отсутствии разницы в частоте сероконверсии по HBeAg. Сероконверсия HBsAg/anti-HBs через 6 месяцев оказалась самой низкой после лёгкого течения (66,7 %) по сравнению со среднетяжёлым (91,7 %) и тяжёлым (100,0 %) течением болезни ($p > 0,05$). Независимо от тяжести ОГВ содержание TNF- α выше ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц, самое высокое – при тяжёлом течении ($p < 0,05$). Содержание INF- γ выше, чем у здоровых ($p < 0,05$) независимо от тяжести течения болезни. TNF- α коррелировал с тяжестью течения ОГВ ($r = 0,57$, $p < 0,05$), уровнем общего билирубина ($r = 0,65$, $p < 0,05$), МНО ($r = 0,42$, $p < 0,05$) и ПТИ ($r = -0,48$, $p < 0,05$) при госпитализации.

Выводы. Среди госпитализированных больных с ОГВ преобладают пациенты с тяжёлым (40,6 %) и среднетяжёлым (37,5 %) течением. При госпитализации содержание TNF- α самое высокое при тяжёлом течении ($p < 0,05$). Содержание INF- γ выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$) независимо от степени тяжести течения. При госпитализации все пациенты были положительны по HBsAg и IgM anti-HBcorAg, подавляющее большинство – по HBeAg. При выписке при среднетяжёлом течении чаще ($p < 0,05$) сохранялся положительный HBsAg. HBeAg сохранялся у 28,6 % пациентов с лёгким течением. Хронизация HBV-инфекции отмечена у 3,6 % пациентов с лёгким течением.

Ключевые слова: острый гепатит В, цитокины.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). 59–66

Гострий гепатит В (ГГВ) не втрачає актуальності, незважаючи на введення обов'язкової вакцинації, рівень охоплення якою у світі станом на 2020 рік становить 83 % [1]. Первинна HBV-інфекція самоелімінується в понад 95 % імунокомпетентних дорослих хворих, на протигагу цьому, у хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) імовірність спонтанної ерадикації HBV – менше ніж 1 % на рік, а втрата HBsAg навіть при противірусному лікуванні не перевищує 9 % після 5-річного спостереження [2,3]. HBV-інфекція посідає 10 місце у світі серед причин летальності [4,5], що становить майже 1 млн осіб щороку [4,6].

Вірус гепатиту В (HBV) не є цитопатичним. Від доволі складної взаємодії між реплікацією HBV та імунною відповіддю господаря залежить ураження печінки, контроль над реплікацією збудника й, відповідно, наслідки захворювання [2]. Дослідження імунопатогенезу ГГВ становить суттєві труднощі завдяки тривалому інкубаційному періоду, складності у визначенні терміну інфікування та початку клінічних проявів [7]. Також є проблеми у створенні моделі ГГВ на дрібних лабораторних тваринах у зв'язку з неможливістю зараження їх HBV. Отже, незва-

жаючи на чималу кількість досліджень, імунопатогенез HBV-інфекції залишається не до кінця з'ясованим, його продовжують вивчати [8].

Основним джерелом цитокінів із цитотоксичною та антивірусною здатністю на початкових стадіях HBV-інфекції є NK- і NKT-клітини, що становлять 30–40 % внутрішньопечінкових клітин [9,10]. Важливу роль в імунопатогенезі гострої та хронічної HBV-інфекції відіграють цитокини, зокрема інтерферон- γ (IFN- γ) і тумор некротичний фактор α (TNF- α) [11]. Початковий вірусний контроль відбувається завдяки синтезу IFN- γ NK-клітинами ще до піка віремії з максимальною цитотоксичністю NK-клітин і продукцією IFN- γ на піку віремії [12].

Експериментально показано: цитотоксичні лімфоцити в гостру фазу інфекції здатні вивільняти фактор некрозу пухлини (TNF- α) та IFN- γ , які без порушення цілісності інфікованих гепатоцитів [13] інгібують реплікацію HBV і знижують ссДНК завдяки активації ядерного аполіпопротеїну В – ферменту редагування та каталітичної поліпептидоподібної 3G дезамінази (APOBEC3) [14,15]. Зниження рівня вірусної ДНК завдяки IFN- γ та TNF- α відбувається ще до інфільтрації печінки Т-клітинами [16].

IFN- γ сприяє диференціюванню наївних CD4⁺ (Th0) у Th1 з пригніченням диференціювання у Th2. Завдяки цьому відбувається підсилення секреції IFN- γ , оскільки Th1 продукують цей цитокін, формується позитивний зворотний зв'язок щодо підвищення диференціювання Th1 [17]. Активовані клітини Купфера продукують цитокіни, включаючи TNF- α ; це призводить до модулювання гепатоцелюлярної функції, посилення запалення та загибелі клітин. Передача сигналів TNF- α може ініціювати або проліферацію, або апоптоз гепатоцитів; відповідний баланс між цими двома станами є критичним для збереження гомеостазу в печінці та протидії інфекціям [17,18]. TNF- α та IFN- γ мають адитивну дію на дезамінування ссДНК та її стабільність [17]. HBV-специфічні Т-клітини завдяки секреції цих цитокінів інгібують реплікацію вірусу без прямого контакту [14].

Про динаміку елімінації HBV при ГГВ можна стверджувати на підставі специфічних маркерів. Гостра HBV-інфекція характеризується поступовою появою поверхневого антигена HBV (HBsAg), що секретується вірусним протеїном HBeAg; після цього в сироватці поступово з'являються антитіла проти внутрішнього антигена HBV (HBcAg), а потім відбувається сероконверсія з появою антитіл до HBeAg і HBsAg, що свідчить про елімінацію HBV [19]. Тому на особливу увагу заслуговує з'ясування взаємозв'язків динаміки змін маркерного профілю та вмісту ключових цитокінів при імуніопосередкованому ураженні печінки у хворих на ГГВ.

Мета роботи

Проаналізувати динаміку вмісту TNF- α та INF- γ в сироватці крові у взаємозв'язку із маркерним профілем хворих на гострий гепатит В при різному ступені тяжкості перебігу хвороби.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 32 хворих на гострий гепатит В віком від 20 до 61 року, які перебували на стаціонарному лікуванні у КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР. Медіана віку – 37,0 [27,5; 49,0] року. У дослідженні взяли участь 18 жінок і 14 чоловіків. Діагноз ГГВ встановили на підставі клініко-лабораторних даних, підтвердили виділенням маркерів вірусного гепатиту В (HBsAg, HBeAg, IgM до HBcAg); маркери вірусних гепатитів А (IgM anti-HAV) і С (IgM та IgG anti-HCV), а також ВІЛ-інфекції (anti-HIV) негативні. Усіх пацієнтів залучили в дослідження за випадковою ознакою. Вони надали письмову інформовану згоду на участь.

Залежно від тяжкості перебігу ГГВ пацієнтів поділили на 3 групи: I – 7 хворих із легким перебігом; II – 12 осіб із середньою тяжкістю; III – 13 пацієнтів із тяжким перебігом ГГВ. Хворих обстежили під час госпіталізації в інфекційний стаціонар, на час виписування та через 6 місяців.

У хворих у динаміці хвороби, а саме при надходженні до стаціонара, під час виписування та через 6 місяців

визначено в сироватці крові HBsAg, HBeAg, anti-HBs та anti-HBe, кількісний вміст туморнекротизуючого фактора альфа (TNF- α) (Elabscience, США) та інтерферону γ (IFN- γ) (Invitrogen, Австрія) методом імуоферментного аналізу. Всі спеціальні дослідження здійснили на базі навчально-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (завідувач – професор А. В. Абрамов). Для оцінювання змін концентрації TNF- α та IFN- γ в сироватці крові сформували контрольну групу з 30 здорових осіб. Статистичне опрацювання даних виконали в програмі Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Для оцінювання достовірності відмінностей між кількісними ознаками в незалежних групах застосовували критерій Манна-Вітні, в залежних групах – критерій Вілкоксона; між якісними ознаками – метод χ^2 . Кореляційний аналіз здійснили за допомогою кореляції Спірмена та гамма.

Результати

У результаті дослідження встановили, що на час надходження до інфекційного стаціонара на 11,0 [7,0; 19,5] день хвороби, у період розпаду ГГВ, у всіх хворих виявляли синдром жовтяниці з найбільшим рівнем гіпербілірубінемії в осіб із тяжким перебігом хвороби. Рівень загального білірубину вірогідно вищий у пацієнтів із тяжким перебігом порівняно із середньотяжким (у 1,9 раза, $p < 0,05$), і з легким (у 3,4 раза, $p < 0,05$) перебігом ГГВ. У всіх пацієнтів фіксували виразний цитолітичний синдром із найвищою активністю АЛТ; у хворих із тяжким перебігом рівень цього ферменту в 1,4 раза вище за такий у пацієнтів із легким перебігом ГГВ ($p < 0,05$). Показник мезенхімально-запальної реакції та параметри внутрішньопечінкового холестазу помірно підвищені у хворих усіх груп дослідження, але без статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

Зміни показників гемокоагуляції та білково-синтетичної функції печінки у хворих із тяжким перебігом хвороби мали статистично значущі відмінності від таких у пацієнтів із легким перебігом ГГВ. Так, встановили нижчий показник протромбінового індексу (ПТИ), вищий показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і нижчий рівень загального білка ($p < 0,05$) (табл. 1). В одного пацієнта віком 41 рік у період розпаду ГГВ на 5 день від появи жовтяниці з'явилися ознаки гострої печінкової енцефалопатії. Діагностували фульмінантну форму, захворювання спричинило летальний наслідок.

Під час госпіталізації всі пацієнти були позитивні за HBsAg незалежно від тяжкості перебігу, що підтверджує діагноз вірусного гепатиту В. Позитивний HBeAg виявили в 5 (71,4 %) хворих із легким, у 9 (75,0 %) осіб із середньотяжким, у 10 (76,9 %) пацієнтів із тяжким перебігом хвороби; частота виявлення цього антигена в період розпаду хвороби не залежала від тяжкості перебігу ($p > 0,05$).

Пацієнтів виписали зі стаціонара на 35,0 [27,5; 41,0] день хвороби, без статистично значущої різниці за цим

Таблиця 1. Біохімічні показники функціонального стану печінки у хворих із різним ступенем тяжкості перебігу ГГВ у період розпалу, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГГВ		
	Легкий перебіг (n = 7)	Середньої тяжкості (n = 12)	Тяжкий перебіг (n = 13)
Загальний білірубін, мкмоль/л	80,0 [33,1; 95,5]	144,8 [124,3; 196,5] *	272,4 [270,4; 328,5] **
Активність АЛТ, МО/л	1500,0 [1200,0; 1974,2]	2008,2 [1799,5; 2250,0]	2134,7 [1715,0; 3375,0]*
Активність АСТ, МО/л	638,7 [177,0; 914,0]	455,0 [341,0; 1321,5]	681,0 [372,0; 2139,0]
Тимолова проба, од. SH	9,0 [8,4; 15,8]	12,9 [7,0; 15,7]	13,0 [9,0; 15,8]
Активність лужної фосфатази, МО/л	255,0 [191,0; 321,3]	185,3 [161,8; 237,9]	233,1 [168,0; 251,0]
Активність ГГТ, МО/л	212,0 [157,0; 321,5]	239,9 [212,7; 327,9]	205,0 [145,2; 288,4]
Загальний білок, г/л	68,2 [63,2; 73,4]	69,4 [65,6; 72,0]	63,7 [60,0; 69,0] **
ПТІ, %	92,0 [88,5; 97,4]	78,9 [64,0; 90,2]	66,7 [60,2; 74,7] *
МНВ	1,0 [1,0; 1,1]	1,2 [1,1; 1,4] *	1,4 [1,3; 1,5] *

*: різниця вірогідна порівняно з хворими з легким перебігом ($p < 0,05$); **: порівняно з хворими з середньотяжким перебігом ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Вміст TNF- α та INF- γ залежно від тяжкості перебігу ГГВ, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показник, одиниці вимірювання	Здорові (n = 30)	Хворі на ГГВ	
		На час госпіталізації	На час виписування
TNF-α, пг/мл			
Легкий перебіг, (n = 7)	2,60 [0,04; 3,02]	2,74 [1,30; 3,61]**	4,91 [3,18; 6,50]***
Середньої тяжкості, (n = 12)		3,39 [2,96; 4,26]**	4,26 [2,96; 6,14]*
Тяжкий перебіг, (n = 13)		4,48 [4,04; 5,89]*	4,91 [4,46; 6,37]*
INF-γ, пг/мл			
Легкий перебіг, (n = 7)	0,08 [0,06; 0,20]	0,78 [0,48; 2,34]*	1,06 [0,60; 1,70]*
Середньої тяжкості (n = 12)		1,17 [0,27; 2,93]*	1,05 [0,30; 2,06]*
Тяжкий перебіг (n = 13)		0,44 [0,06; 1,20]*	0,72 [0,48; 2,30]*

*: різниця вірогідна порівняно зі здоровими ($p < 0,05$); **: порівняно з хворими з тяжким перебігом захворювання ($p < 0,05$); ***: порівняно з показниками під час госпіталізації ($p < 0,05$).

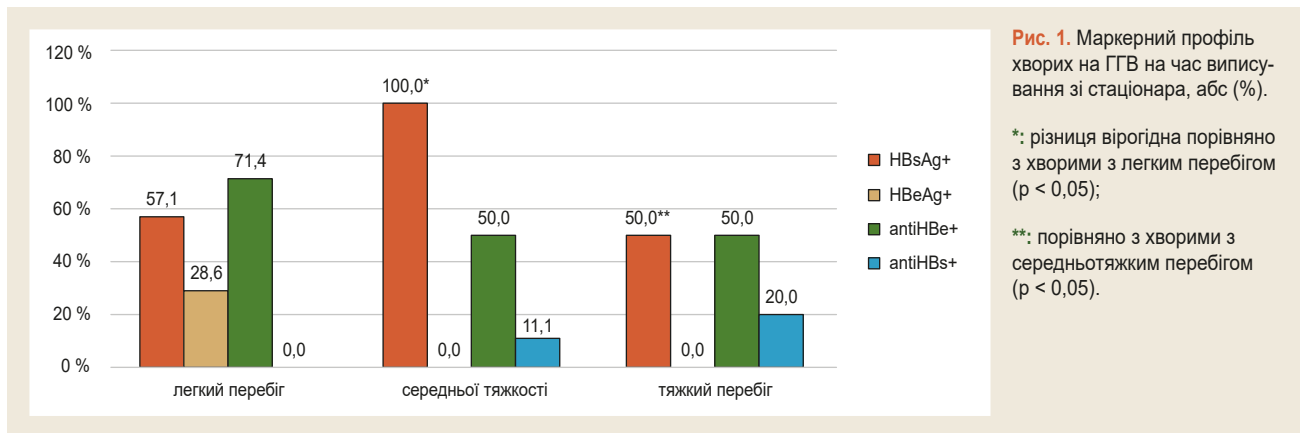
показником між групами з різним ступенем тяжкості перебігу гострого гепатиту В. Аналіз динаміки біохімічних показників у хворих на ГГВ показав: на час виписування зі стаціонара помірно підвищення рівня загального білірубину в межах 23,7–54,9 мкмоль/л зберігалось тільки у 8 із 12 (66,7 %) хворих із тяжким перебігом. Незалежно від тяжкості перебігу ГГВ, на час виписування зі стаціонара в усіх пацієнтів зберігався помірно виражений цитолітичний синдром із підвищенням медіани активності АЛТ, що становила 100,0 [58,2; 150,0] МО/л у хворих із легким перебігом, 109,0 [64,5; 232,4] МО/л у пацієнтів із середньотяжким, 124,2 [63,4; 197,7] МО/л у хворих із тяжким перебігом; ступінь виразності підвищеної активності цього ферменту не залежав від тяжкості перебігу ГГВ ($p > 0,05$).

Аналіз маркерного профілю хворих на ГГВ на час виписування зі стаціонара показав збереження позитивного HBeAg у всіх хворих із середньотяжким перебігом хвороби, що виявилось статистично значущо частіше, ніж у хворих із легким і тяжким перебігом хвороби ($p < 0,05$). Відзначимо, що позитивний HBeAg зберігався тільки у 2 із 7 (28,6 %) хворих із легким перебігом хвороби. У 71,4 % пацієнтів із легким перебігом та 50,0 % хворих із

середньотяжким і тяжким перебігом відбулася сероконверсія за HBeAg без статистичної різниці між групами. На етапі виписування зі стаціонара в 11,1 % хворих із середньотяжким перебігом і у 20,0 % осіб із тяжким перебігом відбулася сероконверсія за HBeAg (рис. 1).

Аналіз концентрації досліджуваних цитокінів на час госпіталізації показав, що незалежно від тяжкості захворювання вміст TNF- α в сироватці крові вірогідно вищий ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб. Але порівняння рівня підвищення вмісту цього цитокіну дало змогу встановити певну залежність від ступеня тяжкості захворювання. Так, у хворих на ГГВ із тяжким перебігом хвороби вміст TNF- α в сироватці крові в 1,6 раза вищий ($p < 0,05$), ніж у хворих із легким перебігом хвороби; в 1,3 раза вищий ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із середньотяжким перебігом ГГВ. Аналіз концентрації INF- γ в сироватці крові хворих на ГГВ показав вірогідно вищий уміст цього цитокіну, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) незалежно від ступеня тяжкості перебігу хвороби (табл. 2).

Аналіз концентрації TNF- α в сироватці крові в динаміці хвороби показав: у пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом хвороби спостерігали тенденцію ($p > 0,05$) до



підвищення вмісту цього цитокіну, а в пацієнтів із легким перебігом хвороби вміст TNF- α в сироватці крові вірогідно збільшився ($p < 0,05$) порівняно з показником на час надходження пацієнтів до інфекційного стаціонара. На час виписування не зафіксували залежності вмісту цього цитокіну від ступеня тяжкості ГГВ. На час виписування з інфекційного стаціонара хворих на ГГВ (незалежно від тяжкості захворювання) вміст цього цитокіну залишався вищим ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб контрольної групи. У динаміці спостереження рівень INF- γ в сироватці крові на час виписування зі стаціонара залишався стабільно підвищеним ($p < 0,05$) порівняно зі здоровими особами незалежно від тяжкості перебігу хвороби (табл. 2). Цю закономірність підтвердило виявлення прямої кореляції гамма між концентрацією TNF- α в сироватці крові та тяжкістю перебігу ГГВ ($r = 0,57$, $p < 0,05$), а також прямої кореляції за Спірменом між вмістом TNF- α в сироватці крові та рівнем загального білірубину ($r = 0,65$, $p < 0,05$), МНВ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), зворотну кореляцію з рівнем ППТ ($r = -0,48$, $p < 0,05$) на час госпіталізації.

Після виписки зі стаціонара для з'ясування наслідків ГГВ протягом наступних 6 місяців здійснили клініко-лабораторне спостереження за 28 пацієнтами. За цей час тільки в одного хворого (вік – 30 років) виявили коливання активності АЛТ у сироватці крові в межах від нормального рівня до перевищення верхньої межі норми майже у 8 разів. Саме в нього не відбулась елімінація вірусу, тривала його реплікативна активність, що підтверджено позитивним результатом виявлення HBsAg, HBeAg та DNA-HBV у крові, тобто сформувався хронічний гепатит В. Отже, показник хронізації становив 3,6 % (1 із 28). У всіх інших пацієнтів через 6 місяців спостереження відбулася негативація антигенних маркерів. Сероконверсія HBeAg/anti-HBe встановлена в переважній більшості реконвалесцентів, а частота виявлення anti-HBe не залежала від тяжкості перебігу ГГВ ($p > 0,05$). Сероконверсія HBsAg/anti-HBs через 6 місяців спостереження була найнижчою після легкого перебігу ГГВ – у 4 з 6 (66,7 %) хворих, у пацієнтів із середньотяжким – у 11 з 12 (91,7 %), з тяжким перебігом хвороби – у 10 із 10 (100,0 %) обстежених без статистично вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$).

Обговорення

Згідно з даними сучасної фахової літератури [20], імовірність хронізації ГГВ становить 1–3 % в імункомпетентних дорослих із вищим відсотком в імуноскомпроментованих осіб. За нашими даними, хронізація ГГВ відбулась у 3,6 % (1 із 28) обстежених.

Продовжуючи вивчати імунопатогенез ГГВ, отримали суперечливі результати. *In vitro* показали інгібуючий вплив HBV на ранніх фазах інфекційного процесу на вроджену імунну відповідь [21]. Під час дослідження хворих на ГГВ виявляли зниження активності NK-клітин та їхньої здатності до продукції IFN- γ на піку віремії [7]. В інших дослідженнях показана швидка вроджена імунна відповідь на вірусне інфікування (HIV, HCV, HBV), хоча при гострій HBV-інфекції динаміка прозапальних цитокінів істотно повільніша, а пікові концентрації нижчі, досягаються протягом тривалого часу, на відміну від гострого інфікування HIV і HCV-інфекціями [22]. Не виявлена індукція IFN I типу, але майже в усіх хворих виявили незначне підсилення продукції TNF- α до піка віремії [22]. Експериментально показано [8], що під час класичної ГГВ-інфекції спостерігають ранню та суттєву індукцію інтерферону альфа-2 (IFN- $\alpha 2$), IFN- γ , інтерлейкіну-12 p70 (IL-12 p70) і IL-17A. Але якщо перебіг ГГВ тяжкий, зумовлений прекор-мутантом HBV, встановили істотне підвищення інших цитокінів: IL-10, TNF- α , MIP-1 β . Значущу індукцію TNF- α фіксували протягом 4–6 тижнів із максимальними значеннями на піку АЛТ і збереженням високого рівня протягом усього захворювання.

Дослідження дало змогу підтвердити взаємозв'язок рівня підвищення цього цитокіну на час госпіталізації з тяжкістю перебігу ГГВ. Так, встановили найвищий рівень TNF- α в сироватці крові у хворих із тяжким перебігом ГГВ (в 1,6 раза вищий ($p < 0,05$), ніж у хворих із легким перебігом хвороби; в 1,3 раза вищий ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів із середньотяжким перебігом ГГВ) і пряму кореляцію за Спірменом між концентрацією TNF- α в сироватці крові та тяжкістю перебігу ГГВ ($r = 0,56$, $p < 0,05$), а також між вмістом TNF- α в сироватці крові та рівнем загального білірубину ($r = 0,60$, $p < 0,05$) на час госпіталізації.

За відомостями фахової літератури, нецитопатичні механізми за участю IFN- γ та TNF- α впливають на реплікацію HBV: на ссДНК у печінці, стабільність нуклеїнових кислот і капсиду [23,24]. Дослідження [14] показали адитивний вплив Т-клітинних IFN- γ та TNF- α на дезамінування та розпад ссДНК, що призводить до зниження рівня ссДНК у гепатоцитах. Виявили підвищення рівня цих цитокінів у пацієнтів із ГГВ порівняно з хворими на ХГВ і здоровими у популяції. Крім того, ці цитокіни активують ядерні дезамінази АРОВЕС3 у хворих на ГГВ, завдяки чому відбувається знищення ссДНК. Активація макрофагів ініціює каскад реакцій із продукції IL-12 і TNF- α , що активує внутрішньопечінкові НК-, НКТ-клітини та Т-клітини, які продукують IFN- γ , котрий надалі індукує IFN- α/β . Усі ці процеси призводять до інгібування вірусної реплікації в гепатоцитах і залучення додаткових запальних клітин до ураженої печінки [9].

У результаті дослідження виявили, що рівні IFN- γ та TNF- α вищі в хворих на ГГВ порівняно зі здоровими особами з контрольної групи ($p < 0,05$).

Виявили залежність функцій TNF- α від його концентрації: низькі концентрації цього цитокіну знижують рівні АЛТ та АСТ у плазмі та спричиняють проліферацію гепатоцитів, а в разі збільшення концентрації TNF- α підвищуються рівні трансаміназ. Однак високий рівень TNF- α запускає фосфорилування та інактивацію Yap1, зумовлюючи загибель клітин [25]. TNF- α відіграє головну роль у кліренсі HBV завдяки інгібуванню реплікації та стимуляції специфічної Т-клітинної відповіді [26–28]. На піку віремії фіксували зниження активації НК-клітин та їхню здатність до продукції IFN- γ [7]. Ці відомості фахової літератури показали складність імунопатогенезу HBV-інфекції та необхідність продовження досліджень.

Висновки

1. 3-поміж госпіталізованих хворих на ГГВ переважали пацієнти з тяжким (40,6 %) та середньотяжким (37,5 %) перебігом хвороби. Летальність – 3,1 % (1 із 32) унаслідок формування фульмінантної форми ГГВ.

2. У хворих на ГГВ на час госпіталізації незалежно від тяжкості захворювання вміст TNF- α в сироватці крові був найвищим у пацієнтів із тяжким перебігом, перевищуючи показник і здорових осіб ($p < 0,05$), і пацієнтів із легким (в 1,6 раза, $p < 0,05$) і середньотяжким (в 1,3 раза, $p < 0,05$) перебігом. Встановили пряму кореляцію гамма між концентрацією TNF- α та тяжкістю перебігу ГГВ ($r = 0,57$, $p < 0,05$), а також прямі кореляції за Спірменом між вмістом TNF- α та рівнем загального білірубину ($r = 0,65$, $p < 0,05$), МНВ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), зворотну кореляцію з рівнем ПТТ ($r = -0,48$, $p < 0,05$) на час госпіталізації. Вміст IFN- γ в сироватці крові хворих на ГГВ був вищим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$) незалежно від ступеня тяжкості перебігу хвороби.

3. На час госпіталізації всі пацієнти були позитивні за HBsAg та IgM anti-HBcAg, переважна більшість

– позитивні за HBeAg незалежно від тяжкості перебігу хвороби. На час виписування зі стаціонара в пацієнтів із середньотяжким перебігом частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих із легким і тяжким перебігом хвороби виявляли збереження позитивного HBsAg; HBeAg залишався позитивним тільки у 28,6 % пацієнтів із легким перебігом хвороби. Сероконверсію HBsAg/anti-HBsAg на час виписування зафіксували тільки у хворих із середньотяжким (11,1 %) і тяжким (20,0 %) перебігом хвороби. Хронізацію HBV-інфекції виявили в 1 із 28 (3,6 %) пацієнтів, який мав легкий перебіг ГГВ.

Подяка

Автор дякує науковому керівникові О. В. Рябоконе, д-р мед. наук, професору, завідувачці кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, за досвід і допомогу в усіх аспектах дослідження та сприяння в написанні статті.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Хелемендик А. Б., асистентка каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-4724-6465](https://orcid.org/0000-0003-4724-6465)

Information about author:

Khelemendyk A. B., Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Хелемендик А. Б., ассистент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections / World Health Organization, 2021. URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077externalicon>
- [2] Trépo C., Chan H. L., Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014. Vol. 384, Iss. 9959. P. 2053-2063. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
- [3] Zoulim F., Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015. Vol. 5, Iss. 4. P. a021501. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021501>
- [4] Hepatitis B. World Health Organization, 2020. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [5] Advances in treatment and prevention of hepatitis B / N. J. Shah, M. M. Aloysius, N. R. Sharma, K. Pallav. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2021. Vol. 12, Iss. 4. P. 56-78. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v12.i4.56>
- [6] Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study / Polaris Observatory Collaborators. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2018. Vol. 3, Iss. 6. P. 383-403. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6)
- [7] Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection / C. Dunn, D. Peppas, P. Khanna et al. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137, Iss. 4. P. 1289-300. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.054>
- [8] Distinct Cytokine Profiles Correlate with Disease Severity and Outcome in Longitudinal Studies of Acute Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Infection in Chimpanzees / R. E. Engle, D. DeBattista, E. J. Danoff et al. *mBio*. 2020. Vol. 11, Iss. 6. P. e02580-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02580-20>
- [9] Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice / K. Kimura, K. Kakimi, S. Wieland et al. *Journal of immunology*. 2002. Vol. 169, Iss. 9. P. 5188-5195. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.9.5188>

- [10] Lower number and decreased function of natural killer cells in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure / F. Liu, X. Duan, Z. Wan et al. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2016. Vol. 40, Iss. 5. P. 605-613. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.01.004>
- [11] Relationships between HBeAg status of patients with chronic hepatitis B and changes in serum TNF- α , viral load and severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests / A. B. Khelemendyk, O. V. Riabokon, Yu. Yu. Riabokon, K. V. Kalashnyk. *Патологія*. 2021. Vol. 18, N 1. P. 80-85. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228933>
- [12] Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection / P. Fisicaro, C. Valdatta, C. Boni et al. *Gut*. 2009. Vol. 58, Iss. 7. P. 974-982. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163600>
- [13] Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes / L. G. Guidotti, T. Ishikawa, M. V. Hobbs et al. *Immunity*. 1996. Vol. 4, Iss. 1. P. 25-36. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80295-2](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80295-2)
- [14] Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis / Y. Xia, D. Stadler, J. Lucifora et al. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, Iss. 1. P. 194-205. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.026>
- [15] Molecular Mechanisms during Hepatitis B Infection and the Effects of the Virus Variability / M. Campos-Valdez, H. C. Monroy-Ramírez, J. Armendáriz-Borunda, L. V. Sánchez-Orozco. *Viruses*. 2021. Vol. 13, Iss. 6. P. 1167. <https://doi.org/10.3390/v13061167>
- [16] Tseng T. C., Huang L. R. Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus. *Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 216. P. 765-770. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix356>
- [17] Roth R. A., Maiuri A. R., Ganey P. E. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Is Drug-Cytokine Interaction the Linchpin? *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2017. Vol. 360, Iss. 2. P. 461-470. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237578>
- [18] Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappaB: effects on liver homeostasis and beyond / A. Wullaert, G. van Loo, K. Heyninck, R. Beyaert. *Endocrine reviews*. 2007. Vol. 28, Iss. 4. P. 365-86. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0031>
- [19] Hepatitis B Virus Immunopathology, Model Systems, and Current Therapies / P. Sandhu, M. Haque, T. Humphries-Bickley et al. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. P. 436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00436>
- [20] Гепатит В: Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (Версия 2.0). World Gastroenterology Organisation, 2015. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-russian-2015.pdf>
- [21] Early inhibition of hepatocyte innate responses by hepatitis B virus / S. Luangsay, M. Gruffaz, N. Isorce et al. *Journal of hepatology*. 2015. Vol. 63, Iss. 6. P. 1314-1322. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.014>
- [22] Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections / A. R. Stacey, P. J. Norris, L. Qin et al. *Journal of virology*. 2009. Vol. 83, Iss. 8. P. 3719-3733. <https://doi.org/10.1128/JVI.01844-08>
- [23] Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients / S. Yoshio, Y. Mano, H. Doi et al. *JCI insight*. 2018. Vol. 3, Iss. 20. P. e122268. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122268>
- [24] Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA / J. Lucifora, Y. Xia, F. Reisinger et al. *Science*. 2014. Vol. 343, Iss. 6176. P. 1221-1228. <https://doi.org/10.1126/science.1243462>
- [25] The concentration of tumor necrosis factor- α determines its protective or damaging effect on liver injury by regulating Yap activity / S. Zhao, J. Jiang, Y. Jing et al. *Cell death & disease*. 2020. Vol. 11, Iss. 1. P. 70. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2264-z>
- [26] Harmful Effects and Potential Benefits of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)- α on the Liver / L. R. Lopetuso, G. Mocchi, M. Marzo et al. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 8. P. 2199. <https://doi.org/10.3390/ijms19082199>
- [27] Guidotti L. G., Chisari F. V. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annual review of immunology*. 2001. Vol. 19. P. 65-91. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.65>
- [28] Tumor necrosis factor- α induced by hepatitis B virus core mediating the immune response for hepatitis B viral clearance in mice model / H. T. Tzeng, H. F. Tsai, I. T. Chyuan et al. *PLoS one*. 2014. Vol. 9, Iss. 7. P. e103008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103008>

References

- [1] World Health Organization. (2021). *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections*. <https://www.who.int/publications/item/9789240027077externalicon>
- [2] Trépo, C., Chan, H. L., & Lok, A. (2014). Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 384(9959), 2053-2063. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)
- [3] Zoulim, F., & Durantel, D. (2015). Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(4), a021501. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021501>
- [4] World Health Organization. (2020, December 21). Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- [5] Shah, N. J., Aloysius, M. M., Sharma, N. R., & Pallav, K. (2021). Advances in treatment and prevention of hepatitis B. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 12(4), 56-78. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v12.i4.56>
- [6] Polaris Observatory Collaborators (2018). Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 3(6), 383-403. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6)
- [7] Dunn, C., Peppas, D., Khanna, P., Nebbia, G., Jones, M., Brendish, N., Lascar, R. M., Brown, D., Gilson, R. J., Tedder, R. J., Dusheiko, G. M., Jacobs, M., Klenerman, P., & Maini, M. K. (2009). Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 137(4), 1289-1300. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.054>
- [8] Engle, R. E., De Battista, D., Danoff, E. J., Nguyen, H., Chen, Z., Lusso, P., Purcell, R. H., & Farci, P. (2020). Distinct Cytokine Profiles Correlate with Disease Severity and Outcome in Longitudinal Studies of Acute Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Infection in Chimpanzees. *mBio*, 11(6), e02580-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02580-20>
- [9] Kimura, K., Kakimi, K., Wieland, S., Guidotti, L. G., & Chisari, F. V. (2002). Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *Journal of immunology*, 169(9), 5188-5195. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.9.5188>
- [10] Liu, F., Duan, X., Wan, Z., Zang, H., You, S., Yang, R., Liu, H., Li, D., Li, J., Zhang, Y., & Xin, S. (2016). Lower number and decreased function of natural killer cells in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 40(5), 605-613. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.01.004>
- [11] Khelemendyk, A. B., Riabokon, O. V., Riabokon, Yu. Yu., & Kalashnyk, K. V. (2021). Relationships between HBeAg status of patients with chronic hepatitis B and changes in serum TNF- α , viral load and severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests. *Pathologia*, 18(1), 80-85. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.1.228933>
- [12] Fisicaro, P., Valdatta, C., Boni, C., Massari, M., Mori, C., Zerbini, A., Orlandini, A., Sacchelli, L., Missale, G., & Ferrari, C. (2009). Early kinetics of innate and adaptive immune responses during hepatitis B virus infection. *Gut*, 58(7), 974-982. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.163600>
- [13] Guidotti, L. G., Ishikawa, T., Hobbs, M. V., Matzke, B., Schreiber, R., & Chisari, F. V. (1996). Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*, 4(1), 25-36. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80295-2](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80295-2)
- [14] Xia, Y., Stadler, D., Lucifora, J., Reisinger, F., Webb, D., Hösel, M., Michler, T., Wisskirchen, K., Cheng, X., Zhang, K., Chou, W. M., Wettenfel, J. M., Malo, A., Bohne, F., Hoffmann, D., Eyer, F., Thimme, R., Falk, C. S., Thasler, W. E., Heikenwalder, M., ... Protzer, U. (2016). Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. *Gastroenterology*, 150(1), 194-205. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.026>
- [15] Campos-Valdez, M., Monroy-Ramírez, H. C., Armendáriz-Borunda, J., & Sánchez-Orozco, L. V. (2021). Molecular Mechanisms during Hepatitis B Infection and the Effects of the Virus Variability. *Viruses*, 13(6), 1167. <https://doi.org/10.3390/v13061167>
- [16] Tseng, T. C., & Huang, L. R. (2017). Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus. *Journal of Infectious Diseases*, 216, 765-770. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix356>

- [17] Roth, R. A., Maiuri, A. R., & Ganey, P. E. (2017). Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Is Drug-Cytokine Interaction the Linchpin?. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 360(2), 461-470. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237578>
- [18] Wullaert, A., van Loo, G., Heynink, K., & Beyaert, R. (2007). Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor-kappaB: effects on liver homeostasis and beyond. *Endocrine reviews*, 28(4), 365-386. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0031>
- [19] Sandhu, P., Haque, M., Humphries-Bickley, T., Ravi, S., & Song, J. (2017). Hepatitis B Virus Immunopathology, Model Systems, and Current Therapies. *Frontiers in immunology*, 8, 436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00436>
- [20] World Gastroenterology Organisation. (2015). *Global Guideline Hepatitis B*. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatitis-b-russian-2015.pdf>
- [21] Luangsay, S., Gruffaz, M., Isorce, N., Testoni, B., Michelet, M., Faure-Dupuy, S., Maadadi, S., Ait-Goughoulte, M., Parent, R., Rivoire, M., Javanbakht, H., Lucifora, J., Durantel, D., & Zoulim, F. (2015). Early inhibition of hepatocyte innate responses by hepatitis B virus. *Journal of hepatology*, 63(6), 1314-1322. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.014>
- [22] Stacey, A. R., Norris, P. J., Qin, L., Haygreen, E. A., Taylor, E., Heitman, J., Lebedeva, M., DeCamp, A., Li, D., Grove, D., Self, S. G., & Borrow, P. (2009). Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *Journal of virology*, 83(8), 3719-3733. <https://doi.org/10.1128/JVI.01844-08>
- [23] Yoshio, S., Mano, Y., Doi, H., Shoji, H., Shimagaki, T., Sakamoto, Y., Kawai, H., Matsuda, M., Mori, T., Osawa, Y., Korenaga, M., Sugiyama, M., Mizokami, M., Mita, E., Katayama, K., Tanaka, J., & Kanto, T. (2018). Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients. *JCI insight*, 3(20), e122268. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122268>
- [24] Lucifora, J., Xia, Y., Reisinger, F., Zhang, K., Stadler, D., Cheng, X., Sprinzl, M. F., Koppensteiner, H., Makowska, Z., Volz, T., Remouchamps, C., Chou, W. M., Thasler, W. E., Hüser, N., Durantel, D., Liang, T. J., Münk, C., Heim, M. H., Browning, J. L., Dejardin, E., ... Protzer, U. (2014). Specific and nonhepatotoxic degradation of nuclear hepatitis B virus cccDNA. *Science*, 343(6176), 1221-1228. <https://doi.org/10.1126/science.1243462>
- [25] Zhao, S., Jiang, J., Jing, Y., Liu, W., Yang, X., Hou, X., Gao, L., & Wei, L. (2020). The concentration of tumor necrosis factor- α determines its protective or damaging effect on liver injury by regulating Yap activity. *Cell death & disease*, 11(1), 70. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2264-z>
- [26] Lopetuso, L. R., Mocci, G., Marzo, M., D'Aversa, F., Rapaccini, G. L., Guidi, L., Armuzzi, A., Gasbarrini, A., & Papa, A. (2018). Harmful Effects and Potential Benefits of Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)- α on the Liver. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2199. <https://doi.org/10.3390/ijms19082199>
- [27] Guidotti, L. G., & Chisari, F. V. (2001). Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annual review of immunology*, 19, 65-91. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.65>
- [28] Tzeng, H. T., Tsai, H. F., Chyuan, I. T., Liao, H. J., Chen, C. J., Chen, P. J., & Hsu, P. N. (2014). Tumor necrosis factor-alpha induced by hepatitis B virus core mediating the immune response for hepatitis B viral clearance in mice model. *PLoS one*, 9(7), e103008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103008>