

ISSN 2181-5534

# ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 4 / 2026

# ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2026

Журнал основан в 1999 г.

## Редакционная коллегия:

Главный редактор – профессор Тулаганов А. А.

1. Атабеков Нурмат Сатиниязович – д.м.н., проф., Санитарно-эпидемиологической службы спокойствия и общественного здравоохранения РУз.
2. Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич – д.м.н., проф., директор Таш. обл. филиала научно-практ. спец. центра онкологии и радиологии РУз.
3. Аминов Салохиддин Джураевич – д.м.н., проф. зав. каф. фармакологии, физиологии ТашПМИ.
4. Аминжон Каримов – д.м.н., проф., каф. органического синтеза ТашФарМИ.
5. Богдасарова Эльмира Сергеевна – д.м.н., проф., ТашФарМИ.
6. Таджиев Ботир Мирхашимович – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
7. Тулаганов Рустам Турсунович – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
8. Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав. редактора) – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
9. Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
10. Нарзуллаев Нуриддин Умарович – д.м.н., проф., БухГМИ.
11. Максудова Лайло Масхутовна (зам. глав. редактора) – д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
12. Касимов Одилжон Шодиевич – д.м.н. ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
13. Таджиев Мирхотам Мирхашимович – д.м.н., доцент каф. неврологии, детск. неврологии, мед. генетики ТашПМИ.
14. Облокулов Абдурашид Рахимович – д.м.н., проф., зав. каф. инф. болезней и детских инф. болезней БухГМИ.
15. Ибадова Гулнара Алиевна – д.м.н., проф., каф. инф., дет. инф. и паразит. заб. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
16. Косимов Илхомжон Асомович – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
17. Насиров Кабил Эркинович – д.б.н., с.н.с. Заведующий лаборатории электро-физиологии Института биофизики и биохимии Национального университета имени Мирзо Улутбека.
18. Ташмухамедова Шохиста Сабировна – д.б.н. профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Национального университета РУз.
19. Кахоров Болта Абдугафарович – к.б.н., доц. кафедры физиологии человека и животных Национального университета РУз.
20. Зияева Шахида Тулаевна (ответственный секретарь) – к.м.н., доц. каф. фармакология, физиология ТашПМИ.
21. Ражабов Гулом Хурсанович – к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.

## Зарубежные члены редколлегии:

22. Хамидова Гулзод Махсutowна – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
23. Кравченко Ирина Эдуардовна – д.м.н., проф., кафедры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

## Редакционный совет:

акад. Арипова Т.У. (Ташкент)  
акад. РАН Кукес В.Г. (Москва)  
акад. Тулегенова А.У. (Астана)  
акад. Раменская Г.В. (Москва)  
акад. Иноятова Ф.И. (Ташкент)

проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)  
проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)  
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)  
проф. Нуралиев Н.А. (Бухара)  
проф. Туйчиев Л.Н. (Ташкент)

Ташкент – 2026

УДК. 616.36-002.14:578.891]-936.11-07

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ

Умаров Таир Усманович - [ORCID](#),  
Таджиев Ботир Мирхошимович - [ORCID](#)

Ташкентский Государственный Медицинский Университет  
г. Ташкент, Узбекистан  
[umarov\\_tair@gmail.com](mailto:umarov_tair@gmail.com)

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, HBV, сссDNA, иммунопатогенез, HBsAg, HBV RNA, количественный HBsAg, функциональное излечение, биомаркеры, фиброз печени.

**Введение.** Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), остаётся одной из ведущих причин хронических заболеваний печени и связанных с ними неблагоприятных исходов во всём мире. Несмотря на значительные успехи в специфической профилактике и противовирусной терапии, HBV-инфекция продолжает обуславливать высокую заболеваемость и смертность вследствие цирроза печени, печёночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Сохраняющаяся высокая распространённость заболевания обуславливает его значимость не только как клинической, но и как глобальной медико-социальной проблемы [1,2,3].

За последние годы представления о патогенезе хронического вирусного гепатита В значительно расширились. Если ранее ведущая роль в прогрессировании заболевания отводилась исключительно активной репликации вируса и выраженности цитолитиче-

ского синдрома, то современные исследования свидетельствуют о значительно большей сложности происходящих процессов. Хроническое течение HBV-инфекции формируется в результате многоуровневого взаимодействия вируса, иммунной системы макроорганизма, генетических особенностей хозяина и механизмов внутриклеточной регуляции. Именно нарушение этого динамического равновесия определяет развитие хронического воспаления, прогрессирование фиброза, формирование цирроза печени и возникновение гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Одним из наиболее значимых достижений современной вирусологии стало установление ключевой роли ковалентно замкнутой кольцевой ДНК вируса (сссDNA), которая представляет собой стабильную внутриклеточную форму генетического материала HBV и обеспечивает длительную персистенцию инфекции даже при полном пода-

влении вирусной репликации аналогами нуклеоз(т)идов. Сохранение cccDNA в ядрах инфицированных гепатоцитов объясняет невозможность полной элиминации вируса существующими противовирусными препаратами и определяет высокий риск реактивации инфекции после прекращения лечения или развития иммуносупрессии [8].

Не менее важным открытием последних лет стало понимание роли интеграции вирусной ДНК в геном клетки хозяина. Данный процесс не только способствует сохранению продукции HBsAg независимо от активности репликации вируса, но и сопровождается нарушением клеточной регуляции, геномной нестабильностью и повышением риска злокачественной трансформации гепатоцитов. В настоящее время интеграция HBV рассматривается как один из центральных механизмов канцерогенеза при хронической инфекции [8,10].

Современные исследования значительно расширили представления об иммунопатогенезе хронического вирусного гепатита В. Установлено, что прогрессирование заболевания определяется не столько прямым цитопатическим действием вируса, сколько нарушением взаимодействия между врождённым и адаптивным иммунитетом. Длительная антигенная стимуляция приводит к функциональному истощению HBV-специфических Т-лимфоцитов, изменению продукции цитокинов, активации иммунорегуляторных механизмов и формированию хронического воспаления, поддерживающего процессы фиброзирования печени [16,17].

Особое значение приобретает изучение новых вирусологических и имму-

нологических биомаркеров, способных более точно отражать биологическую активность инфекции. Наряду с традиционным определением HBV DNA в клиническую практику постепенно внедряются количественное определение HBsAg, HBcrAg, циркулирующей HBV RNA, показатели иммунной активности, микроРНК и другие молекулярные маркеры. Их комплексное использование существенно расширяет возможности оценки активности cccDNA, прогнозирования эффективности терапии, определения риска реактивации инфекции и достижения функционального излечения [3].

Параллельно происходит переосмысление стратегических целей противовирусной терапии. Если ранее основной задачей лечения считалось длительное подавление вирусной репликации, то в настоящее время ключевой концепцией становится достижение функционального излечения, характеризующегося стойкой утратой HBsAg, глубокой супрессией вирусной активности и восстановлением полноценного противовирусного иммунного ответа. Реализация этой концепции требует разработки новых препаратов, воздействующих не только на репликацию вируса, но и на различные звенья его жизненного цикла, а также на механизмы иммунной регуляции [4,5].

Таким образом, современные представления о хронической HBV-инфекции свидетельствуют, что её прогрессирование определяется сложным взаимодействием вирусных, иммунологических и молекулярных механизмов. Комплексное изучение этих механизмов создаёт основу для совершенствования диагностики, мониторинга, прогнозирования течения хронической

HBV-инфекции и разработки новых персонализированных терапевтических подходов.

**Биологические свойства HBV и молекулярные основы персистенции вируса.** Вирус гепатита В (HBV) относится к семейству *Hepadnaviridae* и представляет собой небольшой ДНК-содержащий вирус с выраженным гепатотропизмом. Несмотря на относительно компактный геном размером около 3,2 кб, HBV обладает уникальными биологическими свойствами, обеспечивающими его длительную персистенцию в организме человека и формирование хронической инфекции. Именно особенности жизненного цикла HBV во многом определяют современные представления о механизмах персистенции инфекции, ограничениях существующей терапии и перспективах разработки новых методов лечения [9].

Особенностью HBV является использование обратной транскрипции на одном из этапов репликации. После проникновения вирусной частицы в гепатоцит посредством взаимодействия поверхностного антигена HBsAg с рецептором NTCP вирусный нуклеокапсид транспортируется в ядро клетки. Здесь неполностью двухцепочечная релаксированная кольцевая ДНК (rcDNA) подвергается репарации клеточными ферментами с образованием ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA). Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA) представляет собой стабильную внутриклеточную форму генетического материала HBV, обеспечивающую длительную персистенцию вируса даже при эффективном подавлении его репликации [11,12,14].

В настоящее время cccDNA рассма-

тривается как центральный молекулярный субстрат хронической HBV-инфекции. В отличие от репликативных форм вируса, количество которых значительно уменьшается на фоне терапии аналогами нуклеоз(т)идов, cccDNA может сохраняться в ядрах гепатоцитов в течение многих лет. Благодаря высокой стабильности и способности к самоподдержанию она остаётся основным резервуаром вируса даже после достижения неопределяемого уровня HBV DNA в сыворотке крови. Именно этим объясняется возможность реактивации инфекции после прекращения лечения или развития иммуносупрессии [14].

Следует подчеркнуть, что современные противовирусные препараты практически не оказывают прямого влияния на пул cccDNA. Аналоги нуклеоз(т)идов эффективно подавляют активность вирусной полимеразы и препятствуют образованию новых вирусных частиц, однако уже существующая cccDNA продолжает функционировать как матрица для синтеза вирусных транскриптов. Это обстоятельство является одной из главных причин невозможности достижения стерилизующего излечения при использовании современных схем терапии [11,15].

Дополнительное значение в поддержании хронической инфекции имеет интеграция вирусной ДНК в геном клетки хозяина. В отличие от образования cccDNA данный процесс не является обязательным этапом жизненного цикла вируса, однако его частота возрастает по мере длительности инфекции и прогрессирования заболевания. Интегрированные последовательности HBV способны сохраняться в геноме гепатоцитов неопределённо долго,

обеспечивая продукцию отдельных вирусных белков, прежде всего HBsAg, даже при отсутствии активной репликации вируса. Следовательно, высокий уровень HBsAg не всегда отражает продолжающуюся репликацию HBV, что существенно ограничивает диагностическую ценность его качественного определения [12].

Таким образом, персистенция HBV обусловлена сочетанным действием нескольких взаимосвязанных молекулярных механизмов. Длительное со-

хранение cccDNA, интеграция вирусной ДНК, эпигенетическая регуляция, продукция вирусных белков и способность вируса уклоняться от иммунного надзора формируют единую систему, обеспечивающую хроническое течение инфекции и её устойчивость к современной терапии. Именно поэтому перспективные терапевтические стратегии ориентированы на одновременное воздействие на несколько звеньев жизненного цикла HBV [15].

Таблица 1.

### Основные молекулярные механизмы персистенции вируса гепатита В

| Механизм                         | Биологическая роль                                         | Клиническое значение                                | Потенциальная терапевтическая мишень                   |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| cccDNA                           | Долговременное хранение вирусного генома                   | Основной резервуар HBV, риск реактивации            | Элиминация или функциональная инактивация cccDNA       |
| Интеграция HBV DNA               | Встраивание вирусной ДНК в геном гепатоцита                | Длительная продукция HBsAg, канцерогенез            | Геномное редактирование, таргетные технологии          |
| HBx                              | Регуляция транскрипции вируса и клеточных сигнальных путей | Поддержание активности cccDNA, онкогенный потенциал | Ингибиторы HBx                                         |
| HBc (капсид)                     | Формирование капсида и транспорт вирусного генома          | Репликация вируса и образование новых копий cccDNA  | Модуляторы сборки капсида (Capsid Assembly Modulators) |
| Эпигенетическая регуляция cccDNA | Контроль вирусной транскрипции                             | Определяет активность хронической инфекции          | Эпигенетические препараты                              |
| Иммунное уклонение               | Подавление врождённого и адаптивного иммунитета            | Персистенция инфекции и хронизация                  |                                                        |

**Иммунопатогенез хронической HBV-инфекции.** В течение последних десятилетий представления об иммунопатогенезе хронической HBV-инфекции существенно расширились благодаря развитию молекулярной им-

мунологии и вирусологии. Если ранее повреждение печени связывали преимущественно с прямым воздействием вируса на гепатоциты, то в настоящее время убедительно доказано, что HBV практически не обладает выраженным

цитопатическим эффектом. Основной объём повреждения печёночной ткани обусловлен иммуноопосредованными механизмами, развивающимися в ответ на длительную персистенцию вируса. Следовательно, тяжесть заболевания определяется не столько интенсивностью вирусной репликации, сколько характером взаимодействия между вирусом и иммунной системой хозяина.

Исход первичного инфицирования HBV во многом зависит от эффективности врождённого иммунного ответа. В норме проникновение вируса сопровождается активацией клеток врождённого иммунитета, включая клетки Купфера, дендритные клетки, NK-клетки и NKT-лимфоциты, которые индуцируют продукцию интерферонов I и III типов, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Эти медиаторы ограничивают распространение вируса и обеспечивают активацию адаптивного иммунитета.

Однако HBV обладает уникальной способностью длительное время избегать раннего иммунного распознавания. В литературе этот феномен получил название *stealth virus* («скрытый вирус»). Вирус эффективно подавляет активацию внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за продукцию интерферонов, снижает экспрессию рецепторов врождённого иммунитета и препятствует полноценной активации антигенпрезентирующих клеток. В результате формируется ослабленный ранний противовирусный ответ, создающий условия для персистенции HBV и хронизации инфекции [16,17].

Особую роль в контроле HBV-инфекции играют NK-клетки. На ранних

этапах заболевания они обеспечивают лизис инфицированных гепатоцитов и продукцию интерферона- $\gamma$ , усиливающего противовирусную защиту. Вместе с тем при длительной персистенции вируса происходит функциональная перестройка NK-клеток. Усиливается продукция иммунорегуляторных цитокинов, снижается цитотоксическая активность и нарушается взаимодействие с Т-лимфоцитами, что способствует формированию иммунной толерантности [23].

Решающая роль в элиминации HBV принадлежит адаптивному иммунитету. При благоприятном течении инфекции формируется мощный поликлональный ответ CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, сопровождающийся продукцией большого количества противовирусных цитокинов и эффективным уничтожением инфицированных гепатоцитов. Именно выраженный Т-клеточный ответ определяет выздоровление после острой инфекции.

Совершенно иная иммунологическая картина наблюдается при хроническом гепатите В. Длительная антигенная стимуляция приводит к постепенному развитию феномена функционального истощения Т-лимфоцитов (*T-cell exhaustion*), который признан одним из ключевых механизмов персистенции HBV. Истощённые CD8<sup>+</sup>-лимфоциты утрачивают способность к эффективной пролиферации, снижается их цитотоксическая активность и продукция интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-2. Одновременно возрастает экспрессия ингибирующих рецепторов, включая PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3 и TIGIT, ограничивающих развитие полноценного противовирусного иммунного ответа.

Особое значение имеет сигнальная система PD-1/PD-L1. Постоянная экспрессия PD-1 на поверхности HBV-специфических Т-лимфоцитов приводит к подавлению их функциональной активности и формированию иммунной толерантности. Поэтому модуляция сигнального пути PD-1/PD-L1 рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений разработки новых методов иммунотерапии хронической HBV-инфекции.

Наряду с нарушением клеточного иммунитета при хроническом гепатите В изменяется функциональная активность В-лимфоцитов. Несмотря на сохранение продукции антител к отдельным вирусным антигенам, специфический гуморальный иммунитет остаётся недостаточным для полной

элиминации вируса. В последние годы показано, что HBV способен вызывать формирование функционально истощённых В-клеток, характеризующихся снижением продукции высокоаффинных нейтрализующих антител и нарушением формирования иммунологической памяти.

Значительную роль в хронизации инфекции играют регуляторные Т-лимфоциты (Treg). Увеличение их количества сопровождается усиленной секрецией интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), обладающих выраженным иммуносупрессивным действием. В результате подавляется активность эффекторных Т-клеток, уменьшается продукция противовирусных цитокинов и поддерживается вирусная персистенция [16].

Таблица 2.

### Основные иммунологические механизмы прогрессирования хронической HBV-инфекции

| Иммунологический механизм               | Основные клетки                              | Ключевые молекулы                          | Клиническое значение                                                    |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Угнетение врождённого иммунитета        | Клетки Купфера, дендритные клетки, NK-клетки | IFN-I, IFN-III                             | Недостаточный ранний контроль инфекции                                  |
| Истощение CD8 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов | CD8 <sup>+</sup> Т-клетки                    | PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, TIGIT          | Персистенция вируса                                                     |
| Активация Treg                          | Treg                                         | IL-10, TGF- $\beta$                        | Иммунная толерантность                                                  |
| Дисфункция В-лимфоцитов                 | В-клетки                                     | Анти-HBs, иммунная память                  | Недостаточная нейтрализация вируса                                      |
| Хроническое воспаление                  | Макрофаги, Т-клетки                          | TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17 | Прогрессирование фиброза                                                |
| Иммунометаболические нарушения          | Иммунокомпетентные клетки                    | ROS, митохондриальная дисфункция           | Поддержание хронического воспаления и прогрессирование поражения печени |

Не менее важным компонентом иммунопатогенеза является хроническое воспаление низкой интенсивности. Постоянная активация клеток врождённого и адаптивного иммунитета сопровождается устойчивой продукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 и IFN- $\gamma$ . Длительное существование подобного цитокинового профиля приводит к активации звёздчатых клеток печени, нарушению процессов регенерации, ремоделированию внеклеточного матрикса и постепенному развитию фиброза.

В последние годы активно изучается роль иммунометаболических нарушений в прогрессировании хронической HBV-инфекции. Изменение энергетического обмена иммунокомпетентных клеток сопровождается митохондриальной дисфункцией, усилением оксидативного стресса и накоплением активных форм кислорода. Эти процессы дополнительно поддерживают хроническое воспаление и способствуют прогрессированию структурных изменений печени [17,18,19].

Таким образом, современная концепция иммунопатогенеза хронического вирусного гепатита В основана на представлении о многоуровневом нарушении иммунной регуляции. Персистенция вируса сопровождается одновременным подавлением врождённого противовирусного ответа, истощением HBV-специфических Т-лимфоцитов, функциональной дисфункцией В-клеток, активацией регуляторных иммунных механизмов и формированием хронического воспаления. Именно совокупность этих процессов определяет прогрессирование заболевания, развитие фиброза печени и повышение

риска гепатоцеллюлярной карциномы [20,21].

**Молекулярно-патогенетические механизмы прогрессирования хронического вирусного гепатита В.** Прогрессирование хронической HBV-инфекции представляет собой сложный многофакторный процесс, в основе которого лежит взаимодействие вирусных, иммунологических и молекулярно-клеточных механизмов. Повреждение печени развивается не вследствие прямого цитопатического действия HBV, а в результате длительно существующего иммунного воспаления, сопровождающегося нарушением процессов клеточной регенерации, ремоделированием внеклеточного матрикса и постепенным формированием фиброза. Таким образом, хроническая HBV-инфекция представляет собой результат сложного взаимодействия вирусных факторов и нарушений иммунной регуляции. Совокупность этих процессов определяет прогрессирование заболевания, формирование фиброза печени и повышение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [13,15].

**Хроническое воспаление как основной фактор прогрессирования заболевания.** Персистенция HBV сопровождается длительной активацией иммунокомпетентных клеток печени. В условиях постоянной антигенной стимуляции клетки Купфера, моноциты, макрофаги и инфильтрирующие лимфоциты начинают продуцировать широкий спектр провоспалительных медиаторов, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, а также интерферон- $\gamma$ . Длительное сохранение подобного цитокинового профиля поддерживает

хроническое воспаление даже при относительно низкой вирусной нагрузке.

Особое значение имеет IL-6, который рассматривается не только как медиатор воспаления, но и как один из факторов канцерогенеза. Активация сигнального пути JAK/STAT3 способствует усилению клеточной пролиферации, снижению апоптоза и формированию условий для опухолевой трансформации гепатоцитов.

Одновременно TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  индуцируют экспрессию молекул адгезии, усиливают миграцию воспалительных клеток в печёночную ткань и поддерживают хроническую инфильтрацию паренхимы печени. В результате воспалительный процесс приобретает самоподдерживающийся характер [17,18].

**Активация печёночных звёздчатых клеток (hepatic stellate cells, HSCs) развитие фиброза.** Центральным звеном прогрессирования хронического HBV-индуцированного поражения печени является активация звёздчатых клеток (hepatic stellate cells, HSC). В физиологических условиях эти клетки находятся в состоянии покоя и участвуют преимущественно в метаболизме витамина А. Однако под воздействием хронического воспаления они трансформируются в миофибробластоподобные клетки, активно синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса.

По мере прогрессирования заболевания нарушается баланс между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса. Повышенная экспрессия тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) приводит к снижению активности матриксных металлопротеиназ (MMP), вследствие чего происходит накопление коллагена и постепенное

формирование фиброзной ткани.

**Оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция.** Одним из важных механизмов прогрессирования хронической HBV-инфекции является развитие оксидативного стресса. Хроническое воспаление сопровождается избыточным образованием активных форм кислорода (ROS), нарушением работы митохондрий и повреждением клеточных мембран.

Особое место в этих процессах занимает белок HBx, способный нарушать функцию митохондрий, изменять проницаемость их мембран и усиливать образование свободных радикалов. В результате развивается повреждение липидов, белков и ДНК, что сопровождается снижением жизнеспособности гепатоцитов и активацией процессов апоптоза [15].

Длительное существование оксидативного стресса также способствует эпигенетическим изменениям, накоплению генетических мутаций и усилению канцерогенного потенциала хронической инфекции [29].

**Эпигенетические механизмы прогрессирования заболевания.** За последние годы установлено, что течение хронического вирусного гепатита В определяется не только количеством вируса, но и особенностями эпигенетической регуляции экспрессии генов как вируса, так и клетки хозяина.

Изменения ацетилирования и метилирования гистонов, модификации структуры хроматина, а также нарушение экспрессии микроРНК способны существенно изменять активность воспалительных процессов, скорость формирования фиброза и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [20,21].

Особое внимание уделяется микроРНК-122, микроРНК-21, микроРНК-29 и микроРНК-146а, участвующим в регуляции воспалительных реакций, фиброгенеза и клеточной пролиферации. Изменение уровня их экспрессии рассматривается как один из перспективных молекулярных маркеров прогрессирования заболевания [22].

**Молекулярные механизмы канцерогенеза.** Развитие гепатоцеллюлярной карциномы при хронической HBV-инфекции представляет собой результат длительного накопления молекулярных нарушений.

Наиболее значимыми механизмами считаются: интеграция HBV DNA в геном гепатоцитов; хроническое воспаление; оксидативный стресс; нарушение процессов репарации ДНК; эпигенетические изменения; постоянная регенерация печёночной ткани.

Белок HBx способен взаимодействовать с многочисленными клеточными белками, включая p53,  $\beta$ -catenin, NF- $\kappa$ B и STAT3, что приводит к нарушению контроля клеточного цикла, снижению эффективности репарации ДНК и усилению пролиферации клеток [13,14,15].

Дополнительное значение имеет хроническая регенерация печени. Постоянная гибель и замещение гепатоцитов сопровождаются увеличением числа клеточных делений, что существенно повышает вероятность накопления соматических мутаций и возникновения злокачественного клона.

Таким образом, гепатоцеллюлярная карцинома при хроническом вирусном гепатите В является закономерным итогом длительного взаимодействия вирусных, иммунологических и молекулярных факторов.

Таблица 3.

**Основные молекулярные механизмы прогрессирования хронического вирусного гепатита В**

| Патогенетический механизм          | Основные медиаторы                         | Биологический эффект              | Клиническое значение                |
|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Хроническое воспаление             | TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 | Персистирующее повреждение печени | Прогрессирование заболевания        |
| Активация HSC                      | TGF- $\beta$ , PDGF, Endothelin-1          | Синтез коллагена                  | Формирование фиброза                |
| Нарушение ремоделирования матрикса | MMP, TIMP                                  | Накопление внеклеточного матрикса | Цирроз печени                       |
| Оксидативный стресс                | ROS, митохондриальная дисфункция           | Повреждение ДНК и мембран         | Усиление воспаления и канцерогенеза |
| Эпигенетические изменения          | miR-122, miR-21, miR-29, miR-146a          | Изменение экспрессии генов        | Прогрессирование фиброза            |
| Интеграция HBV DNA                 | HBx, cccDNA                                | Геномная нестабильность           | Гепатоцеллюлярная карцинома         |

### **Современная концепция естественного течения хронической HBV-инфекции: от иммунной толерантности к функциональному излечению**

За последние годы представления о естественном течении хронической HBV-инфекции существенно изменились. Традиционная концепция, основанная преимущественно на уровнях HBV DNA, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и наличии HBeAg, постепенно уступает место более сложной модели, учитывающей молекулярные механизмы персистенции вируса, особенности иммунного ответа и состояние внутрипечёночной вирусной активности. Современный взгляд рассматривает хроническую HBV-инфекцию как динамический процесс непрерывного взаимодействия вируса и иммунной системы, при котором клинические фазы отражают не статические состояния, а различные этапы иммуновирального равновесия [24,25,26].

Классически выделяют четыре основные фазы хронической инфекции: HBeAg-положительную инфекцию (ранее – иммунная толерантность), HBeAg-положительный хронический гепатит, HBeAg-отрицательную инфекцию (неактивное носительство) и HBeAg-отрицательный хронический гепатит. Однако накопленные данные свидетельствуют, что между этими состояниями отсутствуют чёткие границы, а переходы определяются изменением активности ссcDNA, уровнем интеграции вирусной ДНК, выраженностью иммунного ответа и степенью воспалительно-фибротических изменений печени.

Особое внимание в современной литературе уделяется пересмотру по-

нятия «иммунная толерантность». Несмотря на длительное использование этого термина, многочисленные исследования показали, что даже у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и нормальной активностью АЛТ в печени могут выявляться воспалительная инфильтрация, активация врождённого иммунитета, признаки начального фиброза и молекулярные изменения, связанные с интеграцией HBV DNA. В связи с этим эксперты предлагают использовать термин **«HBeAg-положительная хроническая инфекция»**, который более точно отражает биологическую сущность данного состояния и не создаёт ошибочного впечатления о полном отсутствии иммунной активности [27,28].

Современные представления также изменили подход к оценке активности инфекции. Если ранее основным критерием считалась концентрация HBV DNA, то сегодня очевидно, что один этот показатель не способен полностью характеризовать состояние пациента. Подавление вирусной репликации может сопровождаться сохранением транскрипционно активной ссcDNA, продолжающейся продукцией HBsAg за счёт интегрированной вирусной ДНК и хронической иммунной дисрегуляцией. Именно поэтому комплексная оценка включает количественный HBsAg, HBcrAg, циркулирующую HBV RNA, показатели воспалительной активности, степень фиброза и современные неинвазивные методы оценки печени [30].

Не менее важным изменением стало переосмысление целей противовирусной терапии. В течение многих лет успех лечения ассоциировался с достижением неопределяемого уровня HBV DNA. Однако накопленный кли-

нический опыт показал, что даже при полной вирусологической супрессии сохраняется риск реактивации инфекции, прогрессирования фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы. Эти наблюдения стали основанием для формирования новой концепции **функционального излечения (functional cure)**.

Под функциональным излечением понимают стойкую потерю HBsAg с появлением или без появления анти-HBs при сохранении глубокой супрессии вирусной репликации и отсутствии клинически значимой активности заболевания после завершения терапии. Следует подчеркнуть, что функциональное излечение не предполагает полного удаления cccDNA или интегрированной вирусной ДНК из организма. Его основой является достижение устойчивого иммунологического контроля над инфекцией, при котором остаточный вирусный резервуар теряет клиническое значение.

Именно поэтому современные исследования всё чаще рассматривают хроническую HBV-инфекцию как заболевание, требующее не только противовирусного, но и иммуномодулирующего воздействия. Разработка новых терапевтических стратегий направлена одновременно на подавление вирусной транскрипции, уменьшение продукции вирусных антигенов, функциональную инактивацию cccDNA и восстановление HBV-специфического иммунного ответа. Такой многоцелевой подход рассматривается как наиболее перспективное направление достижения функционального излечения [25,26].

Изменение представлений о естественном течении хронического гепа-

тита В закономерно привело к пересмотру принципов мониторинга пациентов. Если ранее наблюдение основывалось преимущественно на биохимических и вирусологических показателях, то в настоящее время возрастает значение комплексной оценки молекулярных, иммунологических и неинвазивных биомаркеров. Подобный подход позволяет более точно определить активность заболевания, прогнозировать риск прогрессирования и персонализировать выбор терапевтической тактики [27,28].

Таким образом, современная концепция естественного течения хронической HBV-инфекции отражает переход от упрощённой классификации клинических фаз к пониманию заболевания как непрерывного динамического процесса. Именно интеграция вирусологических, иммунологических и молекулярных данных формирует основу современной персонализированной диагностики, мониторинга и лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом В.

**Современные вирусологические, иммунологические и молекулярные биомаркеры хронического вирусного гепатита В.** Развитие молекулярной вирусологии и иммунологии существенно изменило подходы к диагностике и мониторингу хронической HBV-инфекции. На протяжении многих лет клиническая оценка заболевания основывалась преимущественно на определении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), наличии HBeAg и количественном определении HBV DNA. Несмотря на сохраняющуюся диагностическую значимость этих показателей, накопленные данные свидетельствуют, что они не всегда позво-

ляют объективно оценить активность внутрипечёночной инфекции, состояние вирусного резервуара и вероятность прогрессирования заболевания. Это обусловило активный поиск новых биомаркеров, способных более полно отражать вирусологические, иммунологические и молекулярные процессы, происходящие при хроническом гепатите В.

**Количественное определение HBsAg.** Одним из наиболее значимых достижений последних лет стало внедрение количественного определения поверхностного антигена вируса (qHBsAg). В отличие от качественного исследования, позволяющего лишь подтвердить наличие инфекции, количественная оценка HBsAg отражает суммарную транскрипционную активность сccDNA и, в определённой степени, экспрессию интегрированной вирусной ДНК [30].

Наиболее информативным qHBsAg оказывается при динамическом наблюдении пациентов. Снижение концентрации HBsAg на фоне терапии ассоциируется с уменьшением транскрипционной активности вируса и рассматривается как один из ранних предикторов функционального излечения. Вместе с тем интерпретация данного показателя требует осторожности, поскольку продукция HBsAg может сохраняться за счёт интегрированных вирусных последовательностей даже при практически полном подавлении репликации HBV.

Следовательно, qHBsAg следует рассматривать не как самостоятельный диагностический критерий, а как важный компонент комплексной оценки активности заболевания.

**HBcrAg – интегральный показа-**

**тель активности вирусного резервуара.** Особое место среди современных биомаркеров занимает HBV core-related antigen (HBcrAg), включающий совокупность белков HBcAg, HBeAg и p22cr, имеющих общее происхождение. В отличие от HBV DNA, концентрация HBcrAg значительно теснее коррелирует с транскрипционной активностью сccDNA [31,32].

Многочисленные исследования показали, что высокий уровень HBcrAg ассоциируется с повышенным риском реактивации инфекции после отмены терапии аналогами нуклеоз(т)идов, а также с большей вероятностью прогрессирования заболевания и развития гепатоцеллюлярной карциномы. Именно поэтому HBcrAg рассматривается как один из наиболее информативный суррогатный показатель активности сccDNA.

Несмотря на ограниченную доступность метода в рутинной клинической практике, ожидается, что его применение будет постепенно расширяться по мере внедрения новых терапевтических стратегий, ориентированных на достижение функционального излечения.

**Циркулирующая HBV RNA.** В последние годы особое внимание исследователей привлекает циркулирующая прегеомная HBV RNA (pgRNA), которая отражает активность транскрипции сccDNA и образование новых вирусных частиц.

В отличие от HBV DNA, уровень циркулирующей HBV RNA может оставаться повышенным даже при полном подавлении вирусной репликации аналогами нуклеоз(т)идов. Это позволяет использовать данный показатель для оценки остаточной активности инфек-

ции, прогнозирования риска вирусологического рецидива после прекращения терапии и мониторинга эффективности новых противовирусных препаратов.

Несмотря на отсутствие международной стандартизации методики определения HBV RNA, большинство исследователей рассматривают её как один из наиболее перспективных биомаркеров ближайшего будущего [33].

**МикроРНК как молекулярные биомаркеры.** Значительный интерес представляет изучение циркулирующих микроРНК, регулирующих экспрессию генов, связанных с воспалением, фиброзом и канцерогенезом.

Наиболее изученной является miR-122 – печёчно-специфическая микроРНК, принимающая участие в регуляции липидного обмена, воспали-

тельной реакции и процессов регенерации печени. Снижение её экспрессии ассоциируется с прогрессированием фиброза и развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Не менее важное значение имеют miR-21, miR-29, miR-125b, miR-146a и ряд других микроРНК, изменение уровня которых сопровождается активацию звёздчатых клеток печени, усиление продукции коллагена и нарушение иммунной регуляции.

Хотя применение микроРНК пока ограничено преимущественно научными исследованиями, их высокая стабильность в биологических жидкостях и тесная связь с патогенетическими процессами делают их перспективными кандидатами для создания новых диагностических панелей.

Таблица 4

### Современные биомаркеры хронической HBV-инфекции

| Биомаркер                                               | Что отражает                                                 | Клиническое применение                                       | Основные ограничения                              |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>HBV DNA</b>                                          | Активную вирусную репликацию                                 | Контроль эффективности терапии                               | Не характеризует активность cccDNA                |
| <b>Количественный HBsAg</b>                             | Транскрипционную активность cccDNA и интегрированной HBV DNA | Прогноз функционального излечения, мониторинг терапии        | Влияние интеграции вирусной ДНК                   |
| <b>HBcrAg</b>                                           | Активность внутрипечёчного вирусного резервуара              | Прогноз реактивации, оценка активности cccDNA                | Ограниченная доступность                          |
| <b>HBV RNA (pgRNA)</b>                                  | Остаточную транскрипцию cccDNA                               | Контроль новых методов терапии, прогноз рецидива             | Отсутствие международной стандартизации           |
| <b>МикроРНК</b>                                         | Воспаление, фиброз, канцерогенез                             | Перспективные молекулярные маркеры                           | Пока преимущественно исследовательское применение |
| <b>Иммунологические маркеры (PD-1, TIM-3, цитокины)</b> | Степень иммунной дисфункции                                  | Оценка иммунного ответа, прогноз эффективности иммунотерапии |                                                   |

### **Иммунологические биомаркеры.**

Современные представления о хронической HBV-инфекции свидетельствуют, что оценка вирусологических показателей должна дополняться характеристикой иммунного статуса пациента.

В последние годы активно изучаются уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), экспрессия иммунных контрольных молекул PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, а также количественные и функциональные характеристики HBV-специфических CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. Совокупность этих показателей позволяет оценивать степень иммунного истощения, вероятность восстановления противовирусного иммунитета и потенциальную эффективность иммуномодулирующей терапии [5].

Особый интерес представляют интегральные иммунологические профили, объединяющие данные о цитокиновом статусе, субпопуляциях лимфоцитов и активности врождённого иммунитета. Предполагается, что именно такие комплексные модели в будущем станут основой персонализированного прогнозирования течения хронической HBV-инфекции.

**Комплексная оценка биомаркеров.** Накопленные данные убедительно свидетельствуют, что ни один из существующих биомаркеров не способен в полной мере отразить все аспекты хронической HBV-инфекции. HBV DNA характеризует интенсивность вирусной репликации, qHBsAg и HBcrAg позволяют косвенно оценить активность cccDNA, циркулирующая HBV RNA отражает остаточную вирусную транскрипцию, тогда как иммунологические показатели характеризуют состояние противовирусного иммунитета.

Поэтому современная стратегия мониторинга постепенно смещается от использования отдельных лабораторных тестов к интеграции нескольких взаимодополняющих биомаркеров. Именно такой подход обеспечивает наиболее точную оценку активности заболевания, риска прогрессирования, вероятности достижения функционального излечения и выбора оптимальной терапевтической тактики [6].

**Современные терапевтические стратегии и перспективы функционального излечения хронической HBV-инфекции.** Современная терапия хронической HBV-инфекции направлена на длительное подавление вирусной репликации, предотвращение прогрессирования заболевания и снижение риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на значительный прогресс в лечении хронического вирусного гепатита В, полное устранение инфекции остаётся одной из наиболее сложных задач современной гепатологии. Широкое применение аналогов нуклеоз(т)идов (энтекавира, тенофовира дизопроксилфумарата и тенофовира алафенамида) позволило существенно снизить вирусную нагрузку, уменьшить выраженность воспаления, замедлить прогрессирование фиброза и значительно снизить риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако данные препараты практически не оказывают влияния на внутрипечёночный резервуар cccDNA, вследствие чего прекращение терапии у большинства пациентов сопровождается реактивацией вирусной репликации.

Именно поэтому в последние годы произошёл пересмотр стратегических целей лечения хронической HBV-инфекции. Если ранее основным крите-

рием эффективности считалось достижение неопределяемого уровня HBV DNA, то сегодня приоритетной задачей становится достижение **функционального излечения (functional cure)** – стойкой утраты HBsAg с длительным иммунологическим контролем инфекции после завершения терапии. Такой подход рассматривается как клинически значимая альтернатива полной элиминации вируса, которая в настоящее время остаётся практически недостижимой из-за сохранения cccDNA и интегрированной вирусной ДНК [7].

Современная концепция терапии основывается на многоцелевом воздействии на различные этапы жизненного цикла HBV и восстановлении противовирусного иммунитета. Одним из наиболее перспективных направлений является разработка препаратов, способных снижать транскрипционную активность cccDNA или подавлять продукцию вирусных антигенов. Особый интерес вызывают технологии малых интерферирующих РНК (siRNA) и антисмысловых олигонуклеотидов (antisense oligonucleotides), направленные на деградацию вирусных транскриптов и уменьшение синтеза HBsAg. Предварительные результаты клинических исследований демонстрируют выраженное снижение уровня HBsAg, однако для достижения устойчивого функционального излечения требуется их сочетание с другими терапевтическими подходами [24].

Не менее важным направлением остаётся восстановление HBV-специфического иммунного ответа. В этой связи активно изучаются терапевтические вакцины, агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR), иммуномодуляторы и ингибиторы иммунных контроль-

ных точек. Их применение направлено на преодоление феномена истощения Т-лимфоцитов, восстановление продукции противовирусных цитокинов и формирование устойчивого иммунологического контроля над инфекцией. Вместе с тем использование иммунных чекпойнт-ингибиторов требует особой осторожности ввиду риска чрезмерной активации иммунного ответа и развития иммунопосредованного поражения печени.

Наиболее перспективной в настоящее время считается **комбинированная терапия**, объединяющая препараты прямого противовирусного действия с иммуномодулирующими средствами. Предполагается, что одновременное снижение вирусной антигенной нагрузки и восстановление противовирусного иммунитета позволит существенно повысить вероятность достижения функционального излечения. Именно комбинированный подход сегодня рассматривается как основное направление разработки новых схем лечения хронического вирусного гепатита В [29].

Следует отметить, что наряду с поиском новых лекарственных средств большое значение приобретает персонализация терапии. Использование современных вирусологических, иммунологических и молекулярных биомаркеров позволяет прогнозировать вероятность ответа на лечение, оценивать риск реактивации инфекции и определять оптимальные сроки прекращения терапии. Таким образом, стратегия ведения пациентов постепенно смещается от унифицированных схем к индивидуализированному подходу, учитывающему особенности вируса, иммунного статуса и стадии заболевания.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в лечении хронической HBV-инфекции, достижение функционального излечения остаётся одной из важнейших задач современной гепатологии. Дальнейшее совершенствование терапии, вероятно, будет связано с внедрением комбинированных стратегий, сочетающих прямое противовирусное действие с восстановлением эффективного иммунного контроля над инфекцией.

**Заключение.** За последние два десятилетия представления о хроническом вирусном гепатите В претерпели существенную эволюцию. Если ранее заболевание рассматривалось преимущественно как следствие активной вирусной репликации, то современные данные свидетельствуют, что его течение определяется сложным взаимодействием вирусных, иммунологических и молекулярно-генетических механизмов. Именно интеграция этих процессов лежит в основе персистенции HBV, прогрессирования фиброза, формирования цирроза печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Центральным звеном патогенеза хронической HBV-инфекции остаётся ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA), обеспечивающая длительное сохранение вирусного резервуара в гепатоцитах. Одновременно всё большее значение придаётся интеграции вирусной ДНК в геном клетки хозяина, эпигенетическим механизмам регуляции экспрессии вирусных и клеточных генов, а также нарушениям врождённого и адаптивного иммунного ответа. Совокупность этих факторов формирует устойчивую иммунную дисрегуляцию, определяющую хроническое течение заболевания даже при эффективном подавлении вирусной репликации.

Развитие современных методов молекулярной диагностики существенно расширило возможности мониторинга хронического вирусного гепатита В. Наряду с определением HBV DNA всё более широкое применение находят количественное определение HBsAg, HBcrAg, циркулирующей HBV RNA, иммунологические показатели и новые молекулярные биомаркеры. Их комплексное использование позволяет значительно точнее оценивать активность внутрипечёночной инфекции, прогнозировать риск прогрессирования заболевания, выбирать оптимальную тактику лечения и контролировать эффективность проводимой терапии.

Перспективы дальнейшего развития гепатологии связаны с внедрением персонализированной медицины, основанной на интеграции клинических данных, современных вирусологических, иммунологических и молекулярных биомаркеров, а также методов мультиомного анализа и искусственного интеллекта. Такой подход позволит не только повысить точность прогнозирования течения хронической HBV-инфекции, но и индивидуализировать выбор терапии для каждого пациента.

Таким образом, современная концепция хронического вирусного гепатита В выходит далеко за рамки традиционного представления о вирусной инфекции печени. Хронический гепатит В следует рассматривать как динамическое мультифакторное заболевание, развитие которого определяется взаимодействием вируса, иммунной системы и молекулярных механизмов регуляции. Дальнейший прогресс в диагностике и лечении будет зависеть

от успешной интеграции фундаментальных достижений молекулярной биологии, иммунологии, геномики и клинической медицины, что открывает реальные перспективы достижения функционального излечения и дальнейшего улучшения долгосрочного прогноза пациентов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. *Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection*. Geneva: WHO; 2024. Электронный ресурс: [WHO, 2024](#)
2. World Health Organization. *Consolidated guidance on hepatitis B and C prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: an implementation handbook for a public health approach*. Geneva: WHO; 2026. Электронный ресурс: [WHO, 2026](#)
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.018. PMID: 40348683. Электронный ресурс: [PubMed](#)
4. Ghany MG, et al. AASLD/IDSA Practice Guideline on treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. Published online November 4, 2025. doi:10.1097/HEP.0000000000001549. PMID: 41186418. Электронные ресурсы: [PubMed](#); [IDSA](#)
5. Ghany MG, Buti M, Lampertico P, Lee HM, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. *Hepatology*. 2023; 78(5):1654–1673. doi:10.1097/HEP.0000000000000431. PMID: 37326326. Электронный ресурс: [PubMed](#)
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. doi:10.1002/hep.29800. PMID: 29405329. Электронный ресурс: [PubMed](#)
7. Revill PA, Chisari FV, Block JM, Dandri M, Gehring AJ, Guo H, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(7):545–558. doi:10.1016/S2468-1253(19)30119-0. PMID: 30981686. Электронный ресурс: [PubMed](#)
8. Revill PA, Tu T, Netter HJ, Yuen LKW, Locarnini SA, Littlejohn M. The evolution and clinical impact of hepatitis B virus genome diversity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(10):618–634. doi:10.1038/s41575-020-0296-6. PMID: 32483273. Электронный ресурс: [PubMed](#)
9. Xia Y, Guo H. Hepatitis B virus cccDNA: formation, regulation and therapeutic potential. *Antiviral Res*. 2020;180:104824. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104824. PMID: 32445656. Электронный ресурс: [PubMed](#)
10. Allweiss L, Dandri M. The role of cccDNA in HBV maintenance. *Viruses*. 2017;9(6):156. doi:10.3390/v9060156. PMID: 28635668. Электронный ресурс: [PubMed](#)
11. Boonstra A, et al. HBV cccDNA: the molecular reservoir of hepatitis B virus infection and a major challenge for curative therapy. 2025. PMID: 39858456. Электронный ресурс: [PubMed](#)
12. Pollicino T, Caminiti G. HBV-integration studies in the clinic: role in the natural history of infection. *Viruses*. 2021;13(2):368. doi:10.3390/v13020368. PMID: 33652619. Электронный ресурс: [PubMed](#)
13. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma

- ma. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S84–S101. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.021. PMID: 27084040.Электронный ресурс: [PubMed](#)
14. Andrisani O. Epigenetic mechanisms in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res.* 2021. PMID: 33614973.Электронный ресурс: [PubMed](#)
15. Li D, et al. Hepatitis B viral protein HBx: roles in viral replication, immune regulation and hepatocarcinogenesis. 2024. PMID: 39339838.Электронный ресурс: [PubMed](#)
16. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S71–S83. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.026. PMID: 27084039.Электронный ресурс: [PubMed](#)
17. Maini MK, Burton AR. Restoring, releasing or replacing adaptive immunity in chronic hepatitis B. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(11):662–675. doi:10.1038/s41575-019-0196-9. PMID: 31455897.Электронный ресурс: [PubMed](#)
18. Fisicaro P, Barili V, Rossi M, Montali I, Vecchi A, Acerbi G, et al. Pathogenetic mechanisms of T cell dysfunction in chronic HBV infection and related therapeutic approaches. *Front Immunol.* 2020;11:849. doi:10.3389/fimmu.2020.00849. PMID: 32457763. Электронный ресурс: [PubMed](#)
19. Hakim MS, et al. Expressions of inhibitory checkpoint molecules in acute and chronic HBV and HCV infections: implications for therapeutic monitoring and personalized therapy. *Rev Med Virol.* 2020;30(2):e2094. doi:10.1002/rmv.2094. PMID: 31825155. Электронный ресурс: [PubMed](#)
20. Chen Y, Tian Z. HBV-induced immune imbalance in the development of hepatocellular carcinoma. *Int Immunopharmacol.* 2019;75:105773. doi:10.1016/j.intimp.2019.105773. PMID:31507621. Электронный ресурс: [PubMed](#)
21. Mak LY, Wong DKH, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Review article: hepatitis B core-related antigen—an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):43–54. doi:10.1111/apt.14376. PMID: 29035003. Электронный ресурс: [PubMed](#)
22. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B core-related antigen: a novel and promising surrogate biomarker to guide anti-HBV therapy. 2023. PMID: 36891607. Электронный ресурс: [PubMed](#)
23. Adraneda C, et al. A critique and systematic review of the clinical utility of hepatitis B core-related antigen. 2023. PMID: 36586590.Электронный ресурс: [PubMed](#)
24. Zeng G, et al. Utility of novel viral and immune markers in predicting HBV treatment endpoints. 2023. PMID: 37138673.Электронный ресурс: [PubMed](#)
25. Liu S, Zhou B, Valdes JD, Sun J, Guo H. Serum hepatitis B virus RNA: a new potential biomarker for chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2019;69(4):1816–1827. doi:10.1002/hep.30325. PMID: 30288797. Электронный ресурс: [PubMed](#)
26. Pawlotsky JM, et al. Virological markers for clinical trials in chronic viral hepatitis. 2024. PMID: 39524203. Электронный ресурс: [PubMed](#)
27. Lok ASF. Toward a functional cure for hepatitis B. *Gut Liver.* 2024. doi:10.5009/gnl240023. PMID: 38533651. PMCID: PMC11249939. Электронные ресурсы: [PubMed](#); [полный текст](#)
28. Kim SW, Yoon JS, Lee M, Cho Y. Toward a complete cure for chronic hepatitis B: novel therapeutic targets for hepatitis B virus. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28(1):17–30. PMID: 34281294.Электронный

ресурсы: [PubMed](#)

29. Yardeni D, Chang KM, Ghany MG. Review article: hepatitis B—current and emerging therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(7):805–819. PMID: 35224760. Электронный ресурс: [PubMed](#)

30. Lam R, Lim JK. Advances in discovery of novel investigational agents for functional cure of chronic hepatitis B: a comprehensive review of phases II and III therapeutic agents. *World J Hepatol.* 2024. PMID: 38577537. Электронный ресурс: [PubMed](#)

## SUMMARY

### CLINICAL-IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR-PATHOGENETIC MECHANISMS OF PROGRESSING CHRONIC VIRAL HEPATITIS B: MODERN CONCEPTS AND PROSPECTS OF DIAGNOSIS

**Umarov Tair Usmanovich, Tadzhiev Botir Mirkhoshimovich**

*Tashkent State Medical University,*

*Tashkent, Uzbekistan*

[umarov\\_tair@gmail.com](mailto:umarov_tair@gmail.com)

**Keywords:** *chronic viral hepatitis B, HBV, cccDNA, immunopathogenesis, HBcrAg, HBV RNA, quantitative HBsAg, functional treatment, biomarkers, liver fibrosis.*

Chronic viral hepatitis B (CVH) remains one of the most significant medical and social problems in modern hepatology. Despite the widespread implementation of preventive vaccination and the use of highly effective nucleoside (t) analogues, hepatitis B virus (HBV) infection continues to be associated with a high risk of liver cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. The primary cause of the chronic course of the disease is the ability of the virus to persist in hepatocytes for a long time as a covalently closed circular DNA (cccDNA), which ensures stable virus replication and the maintenance of the chronic inflammatory process.

The review presents modern data on the molecular-pathogenetic and immunological mechanisms of progression in chronic HBV infection. The features of the virus's life cycle, the role of cccDNA, the integration of viral DNA into the host cell genome, epigenetic regulation of viral activity, and the significance of viral proteins in disrupting cellular homeostasis have been examined.

Special attention is paid to the mechanisms of innate and adaptive immune response, the formation of immunological exhaustion, chronic inflammation, and the activation of fibrogenesis and carcinogenesis processes.

Modern virological, immunological, and molecular biomarkers were analyzed, including quantitative HBsAg, HBcrAg, circulating HBV RNA, microRNA, and immune dysfunction indicators, which determine the prospects for personalized disease monitoring. Modern therapeutic directions are being discussed, focusing not only on suppressing virus replication but also on achieving functional recovery by influencing various stages of the HBV life cycle and restoring antiviral immunity.

A comprehensive understanding of the interaction of viral, immunological, and molecular mechanisms in the progression of chronic HBV infection creates a foundation for improving diagnosis, predicting the course of the disease, and developing new therapeutic strategies.

## REZUME

## SURUNKALI VIRUSLI GEPATIT B RIVOJLANISHINING KLINIK-IMMUNOLOGIK VA MOLEKULAR-PATOGENETIK MEKANIZMLARI: TASHXISLASHNING ZAMONAVIY TUSHUNCHALARI VA ISTIQBOLLARI

Umarov Tair Usmanovich, Tadjiev Botir Mirxoshimovich

*Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston*[umarov\\_tair@gmail.com](mailto:umarov_tair@gmail.com)**Kalit so'zlar:** *surunkali virusli gepatit B, HBV, cccDNA, immunopatogenez, HBcrAg, HBV RNA, miqdoriy HBsAg, funksional davolanish, biomarkerlar, jigar fibrozi.*

Surunkali virusli gepatit B (SVGV) zamonaviy gepatologiyaning eng muhim tibbiy-ijtimoiy muammolaridan biri bo'lib qolmoqda. Profilaktik emlashning keng joriy etilishi va nukleoz (t) idlarning yuqori samarali analoglarini qo'llanilishiga qaramay, gepatit B virusi (HBV) infeksiyasi jigar sirrozi, jigar yetishmovchiligi va gepatotsellyulyar karsinoma rivojlanishining yuqori xavfi bilan bog'liq bo'lib qolmoqda. Kasallikning surunkali kechishining asosiy sababi virusning gepatotsitlarda uzoq vaqt kovalent yopiq halqali DNK (cccDNA) ko'rinishida saqlanish qobiliyatidir, bu esa virusning barqaror replikatsiyasini va surunkali yallig'lanish jarayonining davom etishini ta'minlaydi.

Sharhda surunkali HBV infeksiyasi rivojlanishining molekulyar-patogenetik va immunologik mexanizmlari haqidagi zamonaviy ma'lumotlar keltirilgan. Virus hayot siklining o'ziga xos xususiyatlari, cccDNA ning roli, virus DNKsining xo'jayin hujayra genomiga integratsiyasi, virus faolligining epigenetik boshqarilishi, shuningdek, hujayra gomeostazining buzilishida virus

oqsillarining ahamiyati ko'rib chiqilgan. Tug'ma va adaptiv immun javob mexanizmlari, immunologik zaiflashish, surunkali yallig'lanishning shakllanishi, fibrogeenez va kanserogenez jarayonlarining faollashuviga alohida e'tibor qaratilgan. Zamonaviy virusologik, immunologik va molekulyar biomarkerlar, jumladan miqdoriy HBsAg, HBcrAg, aylanib yuruvchi HBV RNA, mikroRNK va kasallikni shaxsiy monitoring qilish istiqbollari belgilaydigan immunitet disfunktsiyasi ko'rsatkichlari tahlil qilingan. Davolashning nafaqat virus replikatsiyasini to'xtatishga, balki HBV hayot siklining turli bosqichlariga ta'sir ko'rsatish va virusga qarshi immunitetni tiklash orqali funksional davolanishga erishishga qaratilgan zamonaviy yo'nalishlari muhokama qilinmoqda.

Surunkali HBV infeksiyasi rivojlanishining virusli, immunologik va molekulyar mexanizmlarining o'zaro ta'sirini har tomonlama tushunish tashxisni takomillashtirish, kasallik kechishini bashorat qilish va yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun asos yaratadi.