

DOI: 10.31082/1728-452X-2025-242-2-30-35

УДК: 616.36-002 : 577.2

КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА D (обзор литературы)

К.С. БРИГИДА¹, <https://orcid.org/0009-0007-6875-5708>,А.С. ХИКМАТУЛЛАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>,Н.С. ИБАДУЛЛАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>,М.Э. ХОДЖАЕВА², <https://orcid.org/0000-0001-7850-8603>,Ш.Р. БАКИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8235-9786>

¹Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Республика Узбекистан,

²Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Введение. Вирус гепатита D (HDV) является вирусом-сателлитом, зависящим от вируса гепатита В (HBV) характеризующийся высокой патогенностью и вызывает заболевание, быстро прогрессирующее в цирроз печени. Диагностика основана на определении анти-HDV и РНК-HDV. Эффективность терапии ограничена, новые таргетные препараты разрабатываются, а вакцинация против HBV остаётся ключевым методом профилактики HDV-инфекции.

Целью исследования является анализ современных клинических и молекулярных аспектов терапии HDV.

Материал и методы. Исследование включало анализ 29 статей из Web of Science и PubMed (1980-2024 гг.) по терапии HDV. Ключевые термины: HDV, HBV, вакцинация, пегилированный интерферон, булевириды. Включены метаанализы, оригинальные и когортные исследования. Исключены работы без доступа к тексту или нерелевантные данным критериям.

Результаты и обсуждение. Современные методы терапии хронического гепатита D включают три направления: ингибиторы проникновения (булевириды), блокаторы сборки вирионов (лонафарниб) и подавление выхода вируса (полимеры нуклеиновых кислот). Булевириды, блокирующий NTCP-рецептор, в комбинации с пегилированным интерфероном демонстрирует устойчивый вирусологический ответ у 85% пациентов, однако требует длительной терапии из-за риска рецидивов. Лонафарниб в сочетании с ритонавиром и интерфероном- α обеспечивает клиренс РНК-HDV у 42% больных с улучшенным профилем безопасности. Полимер REP 2139-Са показал элиминацию HBsAg у 33% пациентов, сохраняющуюся 3,5 года. Несмотря на прогресс, необходимы рандомизированные исследования для подтверждения долгосрочной эффективности и оптимизации схем лечения.

Выводы. Терапия HDV осложняется высокой инфекционностью и персистенцией вируса в печени, что затрудняет достижение стойкой ремиссии. Оптимальные конечные точки лечения и долгосрочные исходы новых препаратов требуют дальнейшего изучения. Наиболее перспективными остаются комбинированные схемы, а профилактика HDV обеспечивается вакцинацией против HBV.

Ключевые слова: HDV, HBV, TCP-рецептор, вакцинация, пегилированный интерферон, булевириды, лонафарниб, полимеры нуклеиновых кислот, вирусологический ответ, репликация HDV, терапия HDV.

Для цитирования: Бригида К.С., Хикматуллаева А.С., Ибадуллаева Н.С., Ходжаева М.Э., Бакиева Ж.Р. Клинические и молекулярные основы терапии гепатита D (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2025;2(242):30-35. doi: 10.31082/1728-452X-2025-242-2-30-35

ТҮЖЫРЫМ

Д ГЕПАТИТІ ТЕРАПИЯСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-МОЛЕКУЛЯРЛЫҚ НЕГІЗІ (әдебиетке шолу)

К.С. БРИГИДА¹, <https://orcid.org/0009-0007-6875-5708>,А.С. ХИКМАТУЛЛАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>,Н.С. ИБАДУЛЛАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>,М.Э. ХОДЖАЕВА², <https://orcid.org/0000-0001-7850-8603>,Ш.Р. БАКИЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8235-9786>

¹Республикалық мамандандырылған эпидемиология, микробиология, жұқпалы және паразиттік аурулар ғылыми-практикалық медициналық орталығының Вирусология ғылыми-зерттеу институты, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы,

²Ташкент мемлекеттік медицина университеті, Ташкент қ., Өзбекстан Республикасы

Кіріспе. D гепатиті вирусы (HDV) - жоғары патогенділігімен сипатталатын және бауыр циррозына дейін жылдам өтетін ауруды тудырады. Диагностика анти-HDV және РНК-HDV анықтауға негізделген. Терапияның тиімділігі шектеулі, жаңа мақсатты препараттар әзірленуде, ал HBV вакцинациясы HDV инфекциясының алдын алудың негізгі әдісі болып қала береді.

Контакты: Бригида Крестина Степановна, PhD, заведующая отделом исследований гепатитов, Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: brigidakrestina@gmail.com

Contacts: Brigida Krestina Stepanovna, PhD, Head of the Hepatitis Research Department, Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan, e-mail: brigidakrestina@gmail.com

Получена: 10.06.2025

Принята: 25.06.2025

Зерттеудің мақсаты. HDV терапиясының заманауи клиникалық және молекулалық аспектілерін талдау болып табылады.

Материал және әдістері. Зерттеуге HDV терапиясы туралы Web of Science және PubMed (1980-2024) 29 мақаласының талдауы кірді. Негізгі терминдер: HDV, HBV, вакцинация, пегилленген интерферон, бупревирит. Мета-талдаулар, түпнұсқалық зерттеулер және когорттық зерттеулер енгізілген. Мәтінге рұқсаты жоқ немесе осы критерийлерге сәйкес келмейтін жұмыстар алынып тасталды.

Нәтижелері және талқылауы. Созылмалы D гепатитін емдеудің заманауи әдістері үш бағытты қамтиды: ену ингибиторлары (бупревирит), вирионды блокаторлар (лонафарниб) және вирустың бөлінуін басу (нуклеин қышқылының полимерлері). NTCP рецепторларының блокаторы бупревирит пегилленген интерферонмен біріктірілген емделушілердің 85%-да тұрақты вирусологиялық жауапты көрсетеді, бірақ қайталану қаупіне байланысты ұзақ мерзімді терапияны қажет етеді. Лонафарниб ритонавир және интерферон- λ біріктірілімінде қауіпсіздік бейіні жақсартылған емделушілердің 42%-да HDV РНҚ клиренсін қамтамасыз етеді. REP 2139-Са полимері пациенттердің 33%-да HBsAg шығарылуын көрсетті, ол 3,5 жыл бойы сақталды. Прогнозға қарамастан, ұзақ мерзімді тиімділікті растау және емдеу режимдерін оңтайландыру үшін рандомизацияланған сынақтар қажет.

Қорытынды. HDV терапиясы вирустың бауырдағы жоғары жұқпалылығымен және персистенциясымен қиындайды, бұл тұрақты ремиссияға қол жеткізуді қиындатады. Оңтайлы емдеудің соңғы нүктелері және жаңа препараттардың ұзақ мерзімді нәтижелері қосымша зерттеуді қажет етеді. Ең перспективалы біріктірілген режимдер қалады, ал HDV профилактикасы ВГВ-ға қарсы вакцинациямен қамтамасыз етіледі.

Негізгі сөздер: HDV, HBV, TCP рецепторы, вакцинация, пегилленген интерферон, бупревирит, лонафарниб, нуклеин қышқылы полимерлері, вирусологиялық жауап, HDV репликациясы, HDV терапиясы.

Дәйексөз үшін: Бригада К.С., Хикматуллаева А.С., Ибадуллаева Н.С., Ходжаева М.Э., Бакиева Ж.Р. D гепатиті терапиясының клиникалық-молекулалық негізі (әдебиетке шолу) // Медицина (Алматы). 2025;2(242):30-35. doi: 10.31082/1728-452X-2025-242-2-30-35

S U M M A R Y

CLINICAL AND MOLECULAR BASIS OF HEPATITIS D THERAPY (literature review)

KS BRIGIDA¹, <https://orcid.org/0009-0007-6875-5708>,
AS KHIKMATULLAEVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-2616-5589>,
NS IBADULLAEVA¹, <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>,
ME KHODJAEVA², <https://orcid.org/0000-0001-7850-8603>,
SR BAKIEVA¹, <https://orcid.org/0000-0001-8235-9786>

¹Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Republic of Uzbekistan,

²Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Introduction. Hepatitis D (HDV) is a satellite virus completely dependent on HBV, characterized by high pathogenicity and rapid progression of cirrhosis. Diagnostics is based on the detection of anti-HDV and HDV RNA. The effectiveness of therapy is limited, new targeted drugs are being developed, and vaccination against HBV remains a key method for preventing HDV infection.

The aim of the study was to analyze modern clinical and molecular aspects of HDV therapy.

Material and methods. The study included an analysis of 29 articles from Web of Science and PubMed (1980-2024) on HDV therapy. Key terms: HDV, HBV, vaccination, pegylated interferon, bulevirtide. Included meta-analyses, original, and cohort studies. Works without access to the text or irrelevant to these criteria are excluded.

Results and discussion. Current treatment options for chronic hepatitis D include three approaches: entry inhibitors (bulevirdite), virion assembly blockers (lonafarnib), and suppression of viral release (nucleic acid polymers). Bulevirdite, which blocks the NTCP receptor, in combination with pegylated interferon, demonstrates a sustained virological response in 85% of patients, but requires long-term therapy due to the risk of relapse. Lonafarnib in combination with ritonavir and interferon- λ provides HDV RNA clearance in 42% of patients with an improved safety profile. The REP 2139-Ca polymer demonstrated HBsAg elimination in 33% of patients, which persisted for 3.5 years. Despite the progress, randomized trials are needed to confirm long-term efficacy and optimize treatment regimens.

Conclusion. HDV therapy is complicated by high infectivity and persistence of the virus in the liver, which makes it difficult to achieve sustained remission. Optimal treatment endpoints and long-term outcomes of new drugs require further study. Combination regimens remain the most promising, and HDV prophylaxis is provided by HBV vaccination.

Keywords: HDV, HBV, TCP receptor, vaccination, pegylated interferon, bulevirdite, lonafarnib, nucleic acid polymers, virological response, HDV replication, HDV therapy.

For reference: Brigida KS, Khikmatullaeva AS, Ibadullaeva NS, Khodjaeva ME, Bakieva ShR. Clinical and molecular basis of hepatitis D therapy (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2025;2(242):30-35. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2025-242-2-30-35

Введение. Гепатит D, вызванный вирусом HDV, представляет собой уникальную форму вирусного поражения печени, характеризующуюся облигатной зависимостью от вируса гепатита В (HBV). HDV, обладающий самым компактным РНК-геномом среди патогенов человека, не способен к самостоятельной репликации из-за отсутствия генов, кодирующих оболочечные белки, и использует HBsAg HBV для проникновения в гепатоциты. Этот механизм делает HDV вирусом-сателлитом, чья патогенность реализуется исключительно в присутствии HBV.

Геном вируса гепатита D (HDV) представлен кольцевой одноцепочечной РНК отрицательной полярности, состоящей примерно из 1700 нуклеотидов, которая инкапсулирована в частицу, покрытую поверхностным антигеном вируса гепатита В (HBsAg), при этом собственная нуклеокапсидная структура отсутствует [1]. На сегодняшний день выделяют восемь различных генотипов HDV, отличающихся географическим распространением; длина их геномов варьирует от 1672 до 1697 нуклеотидов. Между различными генотипами наблюдается до 35% расхождения в нуклеотидных последовательностях, тогда как внутри одного генотипа уровень гомологии составляет 81-89% [2].

Вирус HDV проникает в гепатоциты посредством взаимодействия белка его оболочки (HBsAg) с рецептором на поверхности клетки – полипептидом, котранспортирующим таурохолат натрия (NTCP). После проникновения репликация HDV осуществляется через механизм «катящегося кольца» – процесс, характерный для растительных вирионов, но редко встречающийся у вирусных животных. В ядре клетки-хозяина геномная РНК HDV служит матрицей для синтеза комплементарной антигеномной цепи. Уникальной особенностью HDV является способность его РНК к саморасщеплению без участия клеточных ферментов. Это обеспечивается наличием в структуре вирусной РНК рибозима – каталитического участка длиной менее 100 нуклеотидов. Данный рибозим осуществляет сайт-специфичное расщепление как геномной, так и антигеномной цепей, что критически важно для процесса репликации [3, 4].

Вирус HDV передается двумя основными путями: коинфекцией (одновременное заражение HDV и HBV) или суперинфекцией (инфицирование HDV на фоне уже существующего носительства HBsAg). Диагностика инфекции в обоих случаях основывается на обнаружении антител к HDV (анти-HDV), которые служат основным серологическим маркером для клинического и эпидемиологического скрининга. Для подтверждения активной репликации вируса требуется определение HDV-РНК в сыворотке крови с помощью метода обратной транскрипции ПЦР (ОТ-ПЦР), что позволяет дифференцировать текущую инфекцию от перенесенной [5].

Клинические исследования однозначно подтверждают высокую патогенность HDV, который в большинстве случаев провоцирует быстро прогрессирующее поражение печени. В течение 5-10 лет после инфицирования цирроз печени развивается примерно у 70% пациентов, при этом риск прогрессирования фиброза у пациентов с коинфекцией HDV/HBV в 3 раза превышает аналогичный показатель при моноинфекции HBV.

Цель исследования – анализ современных клинических и молекулярных аспектов терапии HDV, включая

оценку эффективности и ограничений традиционных и новых таргетных противовирусных подходов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе изучения литературных данных был проведен поиск в базах данных Web of Science и PubMed с использованием следующих ключевых терминов: «HDV», «HBV», «TCP-рецептор», «вакцинация», «пегилированный интерферон», «булевириды», «лонафарниб», «полимеры нуклеиновых кислот», «вирусологический ответ», «репликация HDV», «терапия HDV». В процессе исследования были рассмотрены 29 статей, опубликованные с 1980 по 2024 год. Критерии включения: исследования, основанные на изучении терапии HDV, включая метаанализы, оригинальные, ретроспективные и когортные исследования. Критерии исключения: статьи, не соответствующие поисковым терминам или не содержащие актуальной информации о препаратах для лечения HDV, а также статьи без доступа к полному тексту или содержащие неполные данные.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение массовой вакцинации против HBV существенно изменило глобальную эпидемиологическую картину HDV за последние десятилетия. Поскольку HDV может инфицировать только тех, кто уже является носителем HBV, вакцинация против гепатита В стала самым эффективным методом профилактики HDV-инфекции, устраняя популяцию носителей HBsAg и тем самым разрывая цепочку передачи HDV.

Программы вакцинации против HBV были впервые реализованы в 1990-х годах в странах с высоким уровнем дохода. На сегодняшний день вакцинированное население этих стран имеет иммунитет к HBV, благодаря чему защищено и от HDV. В последующие годы вакцинация была внедрена и в странах с более низким уровнем дохода, что также привело к заметному снижению распространённости HDV, особенно среди молодых людей. В условиях снижения распространённости HBsAg благодаря вакцинации распространение HDV постепенно сдерживается, а число новых случаев продолжает снижаться [6].

Таким образом, вакцинация против гепатита В не только предотвращает HBV-инфекцию, но и эффективно защищает от HDV, что подтверждается снижением заболеваемости и изменением возрастной структуры инфицированных: среди молодых людей случаи HDV-инфекции становятся крайне редкими, а основная заболеваемость смещается к старшим возрастным группам, инфицированным до начала массовой вакцинации.

Лечение HDV остаётся сложной клинической задачей, обусловленной уникальными биологическими особенностями вируса и ограниченным арсеналом терапевтических средств. Пегилированный интерферон-альфа (Peg-IFNα) сохраняет статус единственной рекомендованной терапии, одобренной Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) и ВОЗ. Однако его эффективность характеризуется значительной вариабельностью: устойчивый вирусологический ответ достигается лишь у 24-35% пациентов, при этом у большинства наблюдается рецидив после отмены препарата. Ограничения Peg-IFNα связаны с низкой специфичностью воздействия на HDV, выраженными побочными эффектами (нейтропения, депрессия, тиреоидит)

и противопоказаниями при декомпенсированном циррозе печени [7]. Эти факторы подчеркивают необходимость разработки таргетных противовирусных стратегий.

HDV обладает крайне ограниченным геномом, что делает его неспособным кодировать белки, необходимые для автономной репликации. Вместо этого он полностью зависит от синтетического аппарата инфицированных гепатоцитов, используя клеточные ДНК-зависимые РНК-полимеразы для копирования своей РНК через механизм «катящегося кольца». Этот процесс позволяет HDV реплицироваться, минуя необходимость в собственных ферментах, но делает его уязвимым только к стратегиям, нацеленным на клеточные механизмы.

Как следствие, традиционные противовирусные препараты, блокирующие вирус-специфические белки, неэффективны против HDV из-за отсутствия у него таких мишеней. Данная особенность объясняет, почему разработка терапии HDV требует принципиально новых подходов [8, 9].

Одной из ключевых сложностей в лечении хронического гепатита D (ХГД) остаётся экстремальная инфекционность HDV при коинфекции с HBV. Экспериментальные данные демонстрируют, что сыворотка, содержащая HDV, сохраняет патогенный потенциал даже при разведении до 10^{-11} , что подтверждено исследованиями на шимпанзе с восприимчивостью к HBsAg [10].

Персистенция HBsAg у пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО), создаёт условия для сохранения HDV в гепатоцитах в субдетектируемых концентрациях. Современные методы анализа сыворотки крови не позволяют идентифицировать вирус в таких случаях, что подчёркивает важность длительного мониторинга маркеров HBV для предотвращения реактивации инфекции [11].

Критерии эффективности терапии включают:

Идеальную конечную точку – полную элиминацию РНК-HDV из сыворотки (УВО), ассоциирующуюся с благоприятным прогнозом.

Промежуточный показатель – снижение вирусной нагрузки HDV-РНК $\geq 2 \log_{10}$ от исходного уровня, первоначально предложенное для клинических испытаний, но постепенно внедряемое в реальную практику как объективный маркер терапевтического ответа [12].

Дискуссионным остаётся выбор оптимальных критериев эффективности. Несмотря на то, что УВО считается «золотым стандартом», в клинических условиях чаще используют показатель снижения вирусной нагрузки, особенно при ограниченной доступности высокочувствительных ПЦР-методов.

Современные терапевтические подходы при хроническом HDV фокусируются на ключевых этапах жизненного цикла HDV, связанных с зависимостью от HBsAg.

1. Ингибирование вирусного проникновения – препараты, блокирующие взаимодействие HBsAg с рецептором NTCP, что предотвращает проникновение HDV в гепатоциты.

2. Нарушение сборки вирионов – соединения, подавляющие фарнезилирование L-HDAg, необходимое для формирования инфекционных частиц HDV.

3. Угнетение вирусного выхода – агенты, ингибирующие продукцию субвирусных частиц HBsAg, тем самым блокирующие выход HDV в системный кровоток.

Каждая стратегия нацелена на критически важные этапы жизненного цикла вируса, обеспечивая патогенетически обоснованное воздействие [13-15].

Полимеры нуклеиновых кислот (NAP) рассматриваются как перспективные средства, способные препятствовать сборке и высвобождению в кровоток субвирусных частиц HBsAg. В открытом исследовании II фазы препарат NAP REP 2139-Са применялся в качестве монотерапии у 12 пациентов с хроническим гепатитом D в течение 15 недель, после чего следовали 15 недель комбинированной терапии с пегилированным интерфероном (Peg-IFN) и затем 33 недели монотерапии Peg-IFN. В результате семеро пациентов достигли неопределяемого уровня РНК-HDV, а у четверых наблюдалась потеря HBsAg. Достигнутые эффекты сохранялись на протяжении 3,5 лет наблюдения. Несмотря на впечатляющие предварительные результаты, полученные на небольшой выборке, необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов для подтверждения эффективности и безопасности данного подхода [16].

Клинические исследования ингибитора фарнезилирования лонафарниба (ЛНФ) продемонстрировали его дозозависимую эффективность в снижении уровня РНК-HDV у пациентов с хроническим гепатитом D, однако монотерапия высокими дозами ассоциировалась с развитием желудочно-кишечных осложнений. Для оптимизации терапевтического профиля в последующих работах ЛНФ применяли в комбинации с ритонавиром – ингибитором цитохрома P450 3A4, что позволило снизить дозу ЛНФ до 50 мг дважды в сутки при сохранении противовирусной активности за счёт увеличения системной экспозиции препарата. В исследовании LOWR-2 24-недельный курс данной комбинации привёл к элиминации РНК-HDV у 38% пациентов (5/13), при этом частота побочных эффектов снизилась на 55% по сравнению с высокодозной монотерапией. Дальнейшее усиление противовирусного ответа достигнуто при тройной терапии с добавлением пегилированного интерферона-лямбда (ПЕГ-ИФН λ) в дозе 180 мкг/неделю (исследование LIFT-HDV). Данный режим обеспечил клиренс РНК-HDV у 42% пациентов (11/26) после 24 недель лечения, что сопоставимо с эффективностью интерферона-альфа, но с улучшенным профилем безопасности [18-20].

Булевиртид (BLV), известный также под торговым названием Hepcludex, представляет собой синтетический липопептид, миристилированный для усиления биодоступности. Его механизм действия основан на конкурентном связывании с котранспортером NTCP, что блокирует взаимодействие HBsAg с HDV с рецептором и предотвращает проникновение вирусных частиц в гепатоциты. Данный подход направлен на элиминацию инфицированных клеток и регенерацию печени за счёт неинфицированных гепатоцитов. Препарат вводится подкожно один раз в сутки и обладает благоприятным профилем переносимости, что способствовало получению условного разрешения на рынок от Европейского агентства по лекарственным средствам в июле 2020 года в дозировке 2 мг/сут [21, 22].

Клиническая эффективность булевиртида изучалась в серии многоцентровых исследований. В фазе 2b (MYR 202) применение препарата в дозах 2, 5 и 10 мг/сут в комбинации с тенофовира алафенамида фумаратом (TDF) продемонстрировало дозозависимый ответ: снижение уровня РНК HDV $\geq 2 \log_{10}$ или её неопределяемый уровень зафик-

сирован у 46%, 47% и 77% пациентов соответственно. Нормализация аланинаминотрансферазы (АЛТ) достигнута у 43-50% участников, однако у большинства наблюдался рецидив виремии через 12 недель после отмены терапии [23].

В исследовании MYR 203 комбинация булевиртида с пегилированным интерфероном (Peg-IFN) показала повышенную эффективность: на 24-й неделе терапии неопределяемая РНК HDV зарегистрирована у 53% пациентов, получавших 2 мг BLV+Peg-IFN, против 7% при монотерапии Peg-IFN. Долгосрочное наблюдение выявило устойчивый вирусологический ответ лишь у 33% пациентов, получавших комбинированную схему.

Результаты исследования MYR-204 (фаза 2b) подтвердили преимущества комбинированных режимов: на 24-й неделе неопределяемая РНК HDV достигнута у 34% пациентов, получавших 10 мг BLV+Peg-IFN, против 13% в группе монотерапии Peg-IFN. Параллельно нормализация АЛТ отмечена у 64% участников группы высокодозной комбинации. В фазе 3 (MYR-301) применение булевиртида в монорежиме (10 мг/сут) обеспечило комбинированную конечную точку (нормализация АЛТ + вирусологический ответ) у 38% пациентов против 6% в контрольной группе [24-27].

Французское исследование реальной практики выявило, что через 12 месяцев терапии неопределяемый уровень РНК HDV достигнут у 39% пациентов на монотерапии BLV 2 мг и у 85% при комбинации с Peg-IFN. Нормализация АЛТ зафиксирована у 48,8% и 36,4% случаев соответственно. Примечательно, что у 40% пациентов с портальной гипертензией отмечено снижение давления в системе воротной вены на фоне лечения [28,29].

Несмотря на впечатляющие результаты комбинированных схем, их долгосрочная эффективность и безопасность требуют подтверждения в проспективных рандомизированных исследованиях с унифицированными критериями включения. Ключевыми вызовами остаются предотвращение рецидивов после отмены терапии и оптимизация режимов дозирования для минимизации побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

Высокая инфекционность HDV и способность вируса персистировать в низких концентрациях в печени даже при

отсутствии вируса в сыворотке затрудняют достижение стойкой ремиссии и требуют длительного мониторинга.

Не до конца определены оптимальные конечные точки терапии: полная элиминация РНК-HDV остаётся идеальной, но в реальной практике часто используется снижение вирусной нагрузки ≥ 2 log как достижимый и объективный критерий эффективности.

Безопасность и переносимость новых препаратов, особенно при длительном применении, требуют дальнейшего изучения, а также оптимизации дозировок и схем комбинированной терапии.

Долгосрочные исходы, такие как предотвращение цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, пока недостаточно изучены для новых схем лечения.

Несмотря на значительный прогресс в разработке патогенетически обоснованных препаратов для лечения HDV-инфекции, стойкая вирусологическая ремиссия достигается лишь у части пациентов, а рецидивы после отмены терапии остаются частыми. Перспективным направлением является комбинированная терапия с учётом индивидуальных особенностей пациента и длительного мониторинга. Окончательные рекомендации по выбору схемы лечения и длительности терапии будут возможны только после завершения крупных рандомизированных исследований с долгосрочным наблюдением.

Профилактика HDV-инфекции по-прежнему наиболее эффективно достигается вакцинацией против HBV, что подтверждается снижением распространённости HDV в странах с высоким охватом вакцинацией.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования; одобрении, анализе и обработке данных; написании первого варианта статьи; в окончательном утверждении статьи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Taylor JM. Infection by Hepatitis Delta Virus. *Viruses*. 2020 Jun 16;12(6):648. doi: 10.3390/v12060648. PMID: 32560053; PMCID: PMC7354607
2. Le Gal F, Brichler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, Dény P, Gordien E. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology*. 2017 Dec;66(6):1826-1841. doi: 10.1002/hep.29574. Epub 2017 Oct 30. PMID: 28992360.
3. Rizzetto M., Smedile A., Ciancio A. Hepatitis D. *Clinical Virology*. 2016: 1409-1423
4. Been MD. HDV ribozymes. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;307:47-65. doi: 10.1007/3-540-29802-9_3. PMID: 16903220.
5. Caviglia GP, Ciancio A, Rizzetto M. A review of HDV infection. *Viruses*. 14(8):1749
6. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Jun 4;17(5):365-370. doi: 10.1002/cld.1061. PMID: 34136143; PMCID: PMC8177826.
7. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat*. 2005 Jan;12(1):2-9. doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00601.x. PMID: 15655042
8. Lai MM. RNA replication without RNA-dependent RNA polymerase: surprises from hepatitis delta virus. *J Virol*. 2005 Jul;79(13):7951-8. doi: 10.1128/JVI.79.13.7951-7958.2005. PMID: 15956541; PMCID: PMC1143735
9. Rizzetto M. Targeting Hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2018 Feb;38(1):66-72. doi: 10.1055/s-0037-1621711. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29471567
10. Ponzetto A, Hoyer BH, Popper H, Engle R, Purcell RH, Gerin JL. Titration of the infectivity of hepatitis D virus in chimpanzees. *J Infect Dis*. 1987 Jan;155(1):72-8. doi: 10.1093/infdis/155.1.72. PMID: 3794405
11. Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, Dalekos G, Yalçın K, Tabak F, Gürel S, Çakaloğlu Y, Akarca US, Lammert F, Häussinger D, Müller T, Wöbse M, Manns MP, Idilman R, Cornberg M, Wedemeyer H, Yurdaydin C. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical

trial in chronic hepatitis delta. *J Viral Hepat.* 2020 Dec;27(12):1359-1368. doi: 10.1111/jvh.13366. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32707605

12. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, Cornberg M, Esteban R, Etzion O, Gane EJ, Gish RG, Glenn JS, Hamid S, Heller T, Koh C, Lampertico P, Lurie Y, Manns M, Parana R, Rizzetto M, Urban S, Wedemeyer H; Hepatitis Delta International Network (HDIN). Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol.* 2019 May;70(5):1008-1015. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.022. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30982526

13. Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology.* 2014 Jul;147(1):48-64. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.030. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24768844

14. Bordier BB, Marion PL, Ohashi K, Kay MA, Greenberg HB, Casey JL, Glenn JS. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles. *J Virol.* 2002 Oct;76(20):10465-72. doi: 10.1128/jvi.76.20.10465-10472.2002. PMID: 12239323; PMCID: PMC136538

15. Vaillant A. Nucleic acid polymers: Broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antiviral Res.* 2016 Sep;133:32-40. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.07.004. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27400989

16. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, Cojohari L, Jimbei P, Albrecht J, Schmid P, Le Gal F, Gordien E, Krawczyk A, Mijoević H, Karimzadeh H, Roggendorf M, Vaillant A. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;2(12):877-889. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30288-1. Epub 2017 Sep 28. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;3(1):e1. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30370-9. PMID: 28964701

17. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, Cojohari L, Jimbei P, Anderson M, Gersch J, Holzmayer V, Elsner C, Krawczyk A, Kuhns MC, Cloberty G, Dittmer U, Han M, Cotler SJ, Kleiner DE, Keskin O, Idilman R, Yurdaydin C, Glenn JS, Heller T. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Oct;15(10):1167-1174. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26189433; PMCID: PMC4700535

18. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, Winters MA, Subramanya G, Cooper SL, Pinto P, Wolff EF, Bishop R, Ai Thanda H, Han M, Cotler SJ, Kleiner DE, Keskin O, Idilman R, Yurdaydin C, Glenn JS, Heller T. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Oct;15(10):1167-1174. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26189433; PMCID: PMC4700535

19. Yurdaydin C, Idilman R, Keskin O, et al. A phase 2 dose-optimization study of lonafarnib with ritonavir for the treatment of chronic delta hepatitis - analysis from the LOWR HDV-2 study using the Robogene real-time qPCR HDV RNA assay. Proceedings of the

16th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases (ISVHLD); 2018 Jun 14-17; Toronto, ON, Canada.

20. Koh C, Hercun J, Rahman F, Huang A, Da B, Surana P, Kapuria D, Rotman Y, Vittal A, Gilman CAL, et al. A phase 2 study of peginterferon lambda, lonafarnib and ritonavir for 24 weeks: End-of-treatment results from the LIFT HDV study. Proceedings of the Liver Meeting; 2020 Nov 13-16; Virtual Conference.

21. Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T, Alexandrov A, Haag M, Schwab M, Urban S, Haefeli WE. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol.* 2016 Sep;65(3):483-9. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.013. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27132172.

22. European Medicines Agency. Hepcludex: EPAR – Product Information [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex> (accessed 2022 Jun 26).

23. Wedemeyer H, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV coinfection. *J Hepatol.* 2018;68(Suppl 1):S3.

24. Wedemeyer H, Schoeneweis K, Bogomolov PO, Voronka V, Chulanov V, Stepanova T, Allweiss L, Dandri M, Burhenne J, Haefeli WE, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with PEG-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV coinfection. Proceedings of the International Liver Congress; 2019 Apr 10-14; Vienna, Austria.

25. Wedemeyer H, Schönweis K, Pavel O, Bogomolov PO, Chulanov V, Stepanova T, Viacheslav M, Allweiss L, Dandri M, Ciesek S, et al. 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV coinfection. *J Hepatol.* 2020;73(Suppl 1):Abstract [Proceedings of the EASL: The Digital International Liver Congress; 2020 Aug 27-29; Virtual Conference].

26. Asselah T, Arana SS, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of MYR204 phase 2b study. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):Abstract OS-122.

27. Wedemeyer H, Aleman S, Andreone P, et al. Bulevirtide monotherapy at low and high dose in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of the phase 3 MYR301 study. *J Hepatol.* 2021;73(Suppl 1):Abstract.

28. de Ledinghen V, Guyader D, Métivier S, Hilleret MN, Fontaine H, Roche B, Ganne-Carrié N, d'Altoche L, Loustaud-Ratti V, Gervais A, et al. Safety and efficacy of 2 mg bulevirtide in patients with chronic HBV/HDV infection: First real world results. Proceedings of the Liver Meeting; 2021 Nov 12-15; Virtual Conference.

29. Jachs M, Schwarz C, Panzer M, Binter T, Aberle SW, Hartl L, Dax K, Aigner E, Stättermayer AF, Munda P, Graziadei I, Holzmann H, Trauner M, Zoller H, Gschwenter M, Mandorfer M, Reiberger T, Ferenci P. Response-guided long-term treatment of chronic hepatitis D patients with bulevirtide-results of a "real world" study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022 Jul;56(1):144-154. doi: 10.1111/apt.16945. Epub 2022 May 5. PMID: 35514008; PMCID: PMC9321570.

Сведения об авторах:

Бригида Крестина Степановна, PhD, заведующая отделом исследований гепатитов, Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: brigidakrestina@gmail.com;

Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник прикладного гранта, Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: dr.aziza75@gmail.com;

Ибадуллаева Наргиз Сапиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ученый секретарь, Научно-исследовательский институт Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: drnargizis@gmail.com;

Ходжаева Малика Эркиновна, PhD, ассистент кафедры общественного здравоохранения и менеджмент, Ташкентская медицинская Академия, г. Ташкент, Узбекистан, e-mail: malika.muskh@gmail.com

Бакиева Шохиста Рустамовна, PhD, старший научный сотрудник Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент, Узбекистан.