

# ПРОРЫВНАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА Д

Д. И. Отунбаева\*, Б. К. Нургалиева, С. С. Кариева  
НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени  
С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы  
*\*Корреспондирующий автор*

## Аннотация

Известно, что в течение 46 лет с момента открытия антигена вируса гепатита Д М. Rizzetto в 1977 г., хронический гепатит Д рассматривался совместно с хроническим гепатитом В, как хронический гепатит В с дельта агентом. Соответственно, против обоих вирусов назначалось одинаковое низкоэффективное лечение препаратами интерферона, пегилированного интерферона- $\alpha$  с аналогами нуклеозидов (25 %). Впервые хронический гепатит Д выделен отдельно от хронического гепатита В в первых Практических Рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени по ведению хронического гепатита Д, опубликованных 30 августа 2023 г. Российские Рекомендации по хроническому гепатиту Д были опубликованы в 2021 г.

*Цель:* освещение и анализ первых Рекомендаций по хроническому гепатиту Д, ознакомление врачей с рандомизированными клиническими исследованиями по применению противовирусного препарата Булевертид у пациентов с хроническим гепатитом Д и циррозом печени в течение 10 лет.

*Материалы и методы.* Поиск литературы был проведен в базе Medline/Pubmed, Cyberleninka, eLibrary.

*Результаты.* В отличие от хронического гепатита В и хронического гепатита С поражение печени при хроническом гепатите Д более тяжелое, агрессивное с прогрессирующим течением, быстрым развитием цирроза печени с декомпенсацией и гепатоцеллюлярной карциномы. Распространенность хронического гепатита Д в мире неоднородная в связи с миграцией населения, по данным двух крупных метаанализов составляет от 12 до 72 миллионов человек.

Применение препарата Булевертид с 2014 г. явилось началом этиотропного лечения пациентов с хроническим гепатитом Д и циррозом печени. Клинические исследования показали эффективность и безопасность препарата Булевертид при монотерапии, значительно большую эффективность в комбинации с пег-интерфероном- $\alpha$  в течение 48 недель и более.

*Выводы.* Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени обобщили мировой опыт лечения Булевертидом у пациентов с хроническим гепатитом Д и циррозом печени в исходе данного гепатита. С 2019 по 2022 гг. препарат Булевертид был зарегистрирован в России и странах Евросоюза.

*Ключевые слова:* вирус гепатита Д, хронический гепатит Д, хронический гепатит В, цирроз печени, Булевертид, пег-интерферон- $\alpha$ .

## Введение

В августе 2023 г. были опубликованы первые Практические Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (далее – EASL) по ведению пациентов с хроническим гепатитом дельта (далее – ХГД) [1], в России Клинические Рекомендации по ХГД были опу-

бликованы в 2021 г. [2]. Рекомендации созданы международной группой экспертов EASL и имеют важное значение для практикующих врачей, занимающихся лечением пациентов с ХГД: гепатологов, гастроэнтерологов, инфекционистов и, конечно же, для самих пациентов с ХГД и циррозом печени (далее – ЦП). Так, в россий-

ских рекомендациях имеются разделы с важной информацией для пациентов с ХГД. Данные многочисленных клинических исследований, в которых изучались естественное течение и распространенность ХГД и ЦП, факторы риска, клинические проявления и осложнения, эффективность различных лекарственных препаратов, в том числе и противовирусных средств, легли в основу Практических Рекомендаций. Данные документы были необходимы и ожидаемы как практическими врачами, так и научными сообществами.

Цель: освещение и анализ первых Рекомендаций по хроническому гепатиту D, ознакомление врачей с рандомизированными клиническими исследованиями по применению противовирусного препарата Булевиртид у пациентов с хроническим гепатитом D и циррозом печени в течение 10 лет.

### Материалы и методы

В данном обзоре проанализировано более 70 источников, из них 47 отобраны согласно критериям включения и исключения. Поиск литературы был проведен в базе Medline/Pubmed, Cyberleninka, eLibrary по ключевым словам: вирус гепатита D, хронический гепатит D, хронический гепатит B, цирроз печени, Булевиртид, пег-интерферон-α.

Критерии исключения – давность источников, превышающих последние 10 лет, оригинальные и обзорные исследования.

Накоплено достаточное количество фактов, клинических исследований и данных для выделения ХГД в отдельное от хронического гепатита B (далее – ХГВ) заболевание, так как в течение 46 лет ХГД рассматривался совместно с ХГВ под названием «ХГВ с дельта-агентом» (Международная классификация болезней 2010). Соответственно, назначалось одинаковое низкоэффективное лечение в отношении обоих вирусов: интерферон (далее – ИФН) – с 1994 г. [3], пегилированный ИФН (далее – пег-ИФН-α) – с 2006 г. [4; 5], позже – аналоги нуклеозидов [6], и только трансплантация печени (далее – ТП) могла спасти жизнь пациента [7; 8].

ХГД – тяжелая и быстро прогрессирующая форма хронического вирусного гепатита. По данным российских клинических Рекомендаций «ХВГ D у взрослых» [2], заболевание характеризуется преимущественно прогресси-

рующим течением с быстрым развитием ЦП (у 15 % пациентов в течение 1-2 лет, у 70 % пациентов – в течение 5-10 лет) по сравнению с гепатитом C (у 10-20 % пациентов – в течение 20 лет) и B (у 20 % – в течение 5 лет), более высоким по сравнению с ХГВ риском развития гепато-целлюлярной карциномы (далее – ГЦК) в 3-6 раз, ТП (в 2 раза), смерти (в 2 раза). Стадию ЦП выявляют у 27-82% пациентов ХГД в момент установления диагноза, что обусловлено более тяжелым течением заболевания по сравнению с хроническими гепатитами B и C [9-11]. Остаются неясными механизмы патогенного действия вируса гепатита D (далее – HDV), ведущие к более тяжелому течению заболевания печени и ускоренному развитию фиброза и ЦП по сравнению с моноинфекцией вируса гепатита B (далее – HBV) [12]. Главные причины смертности при хронической HDV-инфекции – декомпенсация и развитие печеночной недостаточности.

С момента открытия антигена HDV группой итальянских ученых во главе с M. Rizzetto в 1977 г. [13] накопилось много информации об этом самом маленьком, дефектном РНК-вирусе, обладающем высокой инфекциозностью и отсутствием собственной ферментной системы, являющейся препятствием к созданию прямых противовирусных препаратов, как при гепатите C. Являясь сателлитом HBV, данный вирус реализуется совместно с вирусом ХГВ при обязательном наличии поверхностного HBsAg [14] для построения оболочки и жизненного цикла. Следовательно, у пациентов с латентной формой ХГВ (HBsAg негативным гепатитом B) с наличием антиHBcore и отсутствием HBsAg не происходит инфицирования HDV.

Всего имеется 8 генотипов HDV. Из них самый распространенный 1-й генотип HDV преимущественно циркулирует в Европе, Северной Америке, в странах Средиземноморья, Турции и Иране. Генотип HDV-2 обнаружен в Восточной и Северной Азии; HDV-3 – в северной части Южной Америки (Колумбия, Венесуэла, Перу); HDV-4 – в Японии, Китае и Тайване; HDV-5-8 – в Западной и Центральной Африке [15; 16].

Распространенность инфекции HDV по данным двух крупных метаанализов составляет от 0,11 до 0,98 % среди населения в целом; от 4,5 до 13,02 % – среди всех HBsAg положительных

пациентов и от 14,6 до 18,6 % – среди посещающих гепатологические клиники. Данные цифры соответствуют оценочному бремени от 12 до 72 миллионов человек, живущих с серологическими признаками заражения HDV во всем мире [17; 18]. По данным метаанализа Stockdate A. J. et al. гиперэндемичными регионами с высокой распространенностью HDV среди HBsAg положительных лиц являются Монголия, Пакистан, Молдова, страны Африки, Центральной Азии и Тихоокеанского региона, бассейна Амазонки и Восточной Европы [18; 19]. Точная распространенность ХГД в России неизвестна, так как пациенты с HDV инфекцией не подлежат обязательной регистрации в отличие от таковых с гепатитами С и В [20-21]. Существуют области с высокой распространенностью HDV, такие как Тыва (до 47 % среди HBsAg позитивных лиц), Республика Саха (до 35 %), Республика Дагестан (до 15 %) [2, 20, 21]. Республика Казахстан (далее – РК) относится к странам средней эндемичности по гепатиту D, распространение неоднородное в различных регионах и требует дальнейшего изучения [22; 23]. В РК был отмечен рост заболеваемости HDV гепатитом на 50 % с 2012 по 2016 гг. среди лиц старше 18 лет, что составило 0,57 случаев на 100 тысяч человек [24]. В целом, большие географические различия в распространенности HDV обусловлены процессами глобализации и ростом миграции населения из эндемичных регионов, социально-экономическими условиями, охватом вакцинации против гепатита В, различными генотипами HDV и другими факторами.

В практических рекомендациях EASL подробно разбираются 6 важных положений: скрининг гепатита D; диагностика и стратификация продолжающейся инфекции; естественное течение, клинические аспекты и сопутствующие факторы, влияющие на исход; контроль и диагностика ГЦК; мониторинг пациентов с ХГД и отбор кандидатов на лечение; противовирусное лечение и трансплантация печени; конечные точки лечения. Каждому положению EASL присвоены уровень доказательств и сила рекомендаций.

В рекомендациях подчеркивается, что широкие различия в глобальной распространенности инфекции HDV, диагностические ограничения и отсутствие эффективных методов ле-

чения являются тремя основными факторами, лежащими в основе различных подходов к скринингу HDV в разных странах. В Руководствах по ХГВ от EASL [25] и Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (далее – APASL) [26] рекомендуют тестирование на HDV у всех HBsAg позитивных пациентов, в то же время American Association for the Study of Liver Diseases (далее – AASLD) по гепатиту В рекомендует проводить скрининг на HDV, основанный на оценке риска [27]. Такой скрининг пропускает значительное количество случаев HDV, в связи с чем необходимо проведение тестирования анти-HDV среди HBsAg положительных носителей. Поэтому необходим универсальный скрининг на анти HDV у HBsAg позитивных лиц. Данные Palom A. et al. [28] выявили 5-кратное увеличение диагностики HDV-инфекции при применении рефлекторного тестирования на анти-HDV у всех лиц с положительным тестом на HBsAg: большинство анти-HDV позитивных лиц были молодыми, у 60 % не было общих заболеваний, факторов риска инфекции, а у 60 % наблюдался прогрессирующий фиброз. Следовательно, рефлекторное тестирование может повысить уровень ранней диагностики HDV-инфекции. Повторное тестирование на антитела к HDV должно проводиться у HBsAg позитивных лиц по клиническим показаниям и может осуществляться ежегодно у лиц в группе риска (беременные, реципиенты крови и органов, медики, пациенты центров гемодиализа, пациенты нарколологических и венерологических диспансеров, а также с ВИЧ инфекцией и онкологическими заболеваниями).

РНК HDV должна быть протестирована у всех анти-HDV позитивных лиц с использованием стандартизированного и чувствительного ПЦР анализа. При наличии РНК HDV в сыворотке крови и планировании проведения противовирусного лечения необходимо определение РНК HDV методом количественного ПЦР для контроля эффективности лечения.

Единственным вариантом лечения ХГД с 90-х годов была терапия рекомбинантным ИФН- $\alpha$ , далее пег-ИФН- $\alpha$ , показанная исследованиями NIDIT-1 и NIDIT-2. Последние выявили крайне низкую эффективность пег-ИФН- $\alpha$ : вирусологический ответ (неопределяемый уровень HDV РНК после завершения лечения) был

получен у 25 % пациентов после 48 недельного лечения, выявлена низкая эффективность адефовира в лечении ХГД [29]; отсутствие выгоды от повышения длительности лечения (96 недель vs 48 недель) и комбинации с тенофовиром; поздние рецидивы HDV (через >24 недели после завершения лечения) отмечены более чем у 50 % пациентов, ответивших на лечение при наблюдении в течение 5 лет [30; 31].

Каковы же основные современные стратегии лечения? Дальнейшее изучение течения ХГД, долгие годы изучения сложной структуры и особенностей репликации HDV, этапы исследований ученых медленными темпами вели к разработке новых концепций. Через 20 лет после открытия Д антигена группой немецких ученых под руководством профессора С. Урбана в 1997 г. была разработана концепция ингибирования входа HBV/HDV в клетку, то есть обнаружение особого способа проникновения вируса в клетку, которое явилось важной отправной точкой в выявлении дальнейшего механизма действия HDV и постепенно приближало к разработке стратегии лечения ХГД [32].

Наконец, в 2012 г. был идентифицирован рецептор NTCP (натрия таурохолаткотранспортный полипептид), рецептор входа HBV/HDV в клетку, он же одновременно и транспортер желчных кислот [33]. Продолжающийся поиск новых препаратов в 2013 г. привел к синтезу ингибитора NTCP – Булевиртида (ранее Мирклюдекс В). Булевиртид (далее – BLV) миристоилированный липопептид, состоящий из 47 аминокислот домена pre-S1 большого поверхностного белка HBV, блокирует прикрепление HBsAg к NTCP. Благодаря своей структуре HDV связывается с тем же клеточным рецептором, что и HBV – NTCP. Таким образом, BLV блокирует связь HBsAg с рецептором NTCP и приостанавливается процесс внедрения вируса в клетку [11;34]. Так как BLV не является прямым противовирусным препаратом, к нему не развивается резистентность. Наилучший эффект от комбинированной терапии (BLV+пег-ИФН-α) достигается синергизмом действия обоих препаратов: BLV защищает новые интактные гепатоциты от вируса, а пег-ИФН-α работает внутриклеточно (иммуномодулятор) и снижает риск передачи вируса в дочерние клетки.

В 2014 г. в России было проведено пер-

вое рандомизированное клиническое исследование MYR1 201 с применением Мирклюдекса В у 24-х пациентов ХГВ с дельта агентом в дозе 2 мг подкожно в течение 24 недель, что привело к значительному снижению уровня РНК HDV (1,67 log cp/мл). При комбинации с пег-ИФН-α отмечалось более выраженное снижение РНК HDV во время терапии (1,67 log cp/мл), а через 24 нед. – на 2,59 log cp/мл, при этом уровень невыявляемости составил 7/7 против 2/7 при монотерапии Мирклюдексом В [35].

В 2016 г. в журнале *Hepatology* была опубликована совместная статья немецких и российских ученых по применению и эффективности препарата Мирклюдекс В у пациентов ХГД. Статья оказала сенсационный эффект: 2/3 больных показали резкое снижение количества вируса к 1-му году лечения, почти у всех из них был достигнут вирусологический ответ и снижение активности заболевания [35].

В следующее исследование фазы 2 MYR 202 было включено 120 пациентов с ХГД, в течение 24 недель лечения/24 недель наблюдения было подтверждено значительное снижение вирусной нагрузки, вызванное монотерапией BLV: 24 недели приема разных доз BLV 2 мг, 5 мг и 10 мг привели к медианному снижению РНК HDV на 2,140; 2,021 и 2,702 log ME/мл; более 2 log РНК HDV - у 53 %, 53 % и 81 % пациентов; выявление РНК HDV - у 4 %, 6 % и 3 % пациентов, соответственно. Комбинированный ответ (снижение вирусной нагрузки более 2 log и нормальный уровень АЛТ) наблюдался у 21 %, 28 и 37 % пациентов, получивших 2, 5 и 10 мг BLV, а также снижение жесткости печени (-2,85; -2,58 и -3,38 кПа в группах BLV 2, 5 и 10 мг, соответственно) методом эластографии печени. Исследование показало отсутствие дозозависимой эффективности и возможное применение более низкой дозы – 2 мг BLV, а также необходимость продолжения лечения более 12 месяцев [36; 37].

В исследовании MYR 204 175 пациентов с ХГД были рандомизированы на получение BLV 2 мг или 10 мг в сочетании с пег-ИФН-α в течение 48 недель с последующими дополнительными 48 неделями BLV или монотерапией BLV по 10 мг в течение 96 недель. Результаты 24-недельного лечения подтвердили, что снижение РНК HDV было выше у пациентов, получивших BLV 2 мг и 10 мг в комбинации с пег-

ИФН-α (88 % и 92 %), по сравнению с монотерапией BLV 10 мг (72 %), и только пациенты на комбинированной терапии достигли снижения сывороточного HBsAg более 1 log (у 12 % и 8 % пациентов, получавших пег-ИФН-α плюс BLV 2 мг и 10 мг, соответственно). Поэтому в клинической практике следует применять комбинированную терапию BLV с пег-ИФН-α [38; 39].

Таким образом, в 2019 г. лечение BLV было зарегистрировано в Российской Федерации, в 2020 г. - в странах Европейского Союза, в 2022 г. – в США.

В исследовании MYR 301 приняло участие 150 пациентов ХГД, монотерапия BLV проводилась в течение 96 недель, а затем еще 144 недели. Данное исследование будет продолжено до конца 2025 г. Предварительные выводы демонстрируют следующее: а) при сравнении разных доз BLV 10 мг и 2 мг было выявлено отсутствие преимуществ разных доз; б) так как оптимальная продолжительность лечения BLV с достижением стойкого вирусологического ответа неизвестна, то наиболее подходящей стратегией представляется продление терапии BLV более 1 года. Данное клиническое исследование, как и все предыдущие, показало безопасность и хорошую переносимость препарата BLV [40-42].

В исследовании BULEDELTA приняли участие более 500 пациентов ЦП в исходе ХГД из Франции, Германии, Австрии, Италии; всем пациентам проводилась монотерапия BLV. Данные французской когорты свидетельствуют об увеличении вирусологического ответа (снижение уровня РНК HDV более 2 log) с 12 месяцев (33 %) по 24-й месяц (68 %) [40]. Серия клинических случаев из Италии и Австрии показала, что лечение BLV в течение 3-х лет у пациентов с поздней стадией ЦП было связано со значительным улучшением показателей функции печени, исчезновением варикозного расширения вен пищевода и разрешением аутоиммунного гепатита на фоне ХГД [42-44]. Лечение BLV переносилось хорошо без серьезных нежелательных явлений. Меньшая часть пациентов жаловалась на легкие симптомы, такие как усталость, тошнота, головная боль, а также у некоторых отмечалось снижение количества тромбоцитов или лейкоцитов [45]. Поскольку BLV ингибирует функцию переносчика желчных кислот NTCP, во всех исследованиях сообщалось о времен-

ном увеличении общего количества желчных кислот, которое было дозозависимым и бессимптомным (включая зуд).

Клинические исследования MYR 204, MYR 301, BULEDELTA продолжаются и планируются до конца 2025 г. Практические Рекомендации обобщили мировой опыт лечения BLV пациентов с ХГД и ЦП в исходе ХГД в странах Евросоюза, России, США. В России BLV включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения с 2022 г. [2].

Каковы критерии эффективности терапии при применении BLV и пег-ИФН-α?

- вирусологический ответ (снижение РНК HDV > 2 log<sub>10</sub> или до неопределяемого уровня);

- биохимический ответ (снижение активности АЛТ или нормализация АЛТ);

- комбинированный ответ (снижение РНК HDV > 2 log<sub>10</sub> или до неопределяемого уровня + нормализация АЛТ);

- серологический ответ (снижение и исчезновение HBsAg и образование антител к HBsAg в крови (HBsAg-сероконверсия);

- гистологический ответ (снижение индекса гистологической активности > 2-х баллов и отсутствие прогрессирования фиброза) [46].

Что касается выбора в пользу монотерапии BLV или комбинированной терапии с пег-ИФН, то данные говорят в пользу комбинированной терапии: через 48 недель лечения BLV+пегИФН-α был получен вирусологический ответ у 100% пациентов (снижение РНК HDV > 2 log<sub>10</sub>) - 5,21 пациентов, в то время как при монотерапии BLV у 60 %, - 2, 84; при лечении пег-ИФН вирусологический ответ был получен только у 40% пациентов - 1,3; снижение РНК HDV до неопределяемого уровня наблюдалось у 80 % пациентов при комбинированном лечении, при монотерапии пег-ИФН был зафиксирован лишь у 13 % пациентов. Биохимический ответ с нормализацией АЛТ при лечении BLV отмечался у 73 %, пег-ИФН – у 27 %. Серологический ответ был получен только при комбинированном лечении: у 47 % пациентов выявлено снижение HBsAg более 1 log<sub>10</sub> в сравнении с исходным уровнем; у 20 % – снижение HBsAg до неопределяемого уровня и у 13 % – HBsAg-сероконверсия, в то время как при лече-

нии пег-ИФН серологический ответ полностью отсутствовал [14].

### Обсуждение

Подводя итоги о возможности проведения противовирусного лечения пациентам с ХГД, эксперты EASL рекомендуют [1]:

1) всем пациентам с ХГД и ЦП следует рассмотреть вопрос о назначении этиотропного противовирусного лечения;

2) пациентов с декомпенсированным ЦП следует обследовать на предмет трансплантации печени;

3) пациентам с ГЦК может быть предложено противовирусное лечение в индивидуальном порядке (оперативное лечение?)

Что касается Булевирида, то:

1) монотерапия BLV рекомендуется всем пациентам с компенсированным заболеванием печени;

2) показано длительное лечение BLV в дозе 2 мг подкожно 1 раз в день;

3) решение вопроса об оптимальной дозе и длительности лечения возможно по результатам дальнейших исследований;

4) при отсутствии противопоказаний к пег-ИФН или его непереносимости целесообразно назначать комбинированное лечение последнего с BLV.

По данным Российских рекомендаций «ХВГД у взрослых» [2] алгоритм противовирусной терапии у пациентов с ХГД с компенсированным заболеванием печени представлен следующим образом:

1) при наличии противопоказаний к ИФН или их непереносимости показана монотерапия BLV в течение 48 недель;

2) при отсутствии противопоказаний к ИФН рекомендуется комбинированная терапия BLV+ пег-ИФН в течение 48 недель;

3) после окончания терапии через 48 недель при отсутствии РНК HDV следует завершить лечение;

4) при наличии РНК HDV и снижении до  $2 \log_{10}$  целесообразна отмена лечения; в случае превышения  $2 \log_{10}$  необходимо продолжить терапию;

5) контроль РНК HDV, АЛТ 2 раза в год.

В течение длительного периода значимость хронической HDV инфекции оценивалась недостаточно, заболевание рассматривалось со-

вместно с инфекцией HBV и, соответственно, проводилось низкоэффективное лечение пег-ИФН. Впервые ХГД с быстро прогрессирующим тяжелым течением и высоким риском развития ЦП с осложнениями был выделен отдельно в представленных Рекомендациях EASL (2023) и РФ (2021). Освещены основные положения скрининга гепатита D, клинические аспекты, диагностика и мониторинг пациентов с отбором на противовирусное лечение. Показаны этапы рандомизированных клинических исследований по успешному применению противовирусного препарата Булевирида у пациентов ХГД и ЦП в течение 10 лет в России, странах Евросоюза и США.

### Выводы

Исследования выявили эффективность и безопасность препарата в монотерапии, значительно большую эффективность в комбинации с пег-ИФН- $\alpha$  в течение 48 недель и более. Решение вопроса о применении оптимальной дозы Булевирида и длительности лечения возможно по результатам дальнейших исследований, которые продолжатся до конца 2025 г. С 2019 по 2022 гг. лечение BLV было зарегистрировано в России, а также в странах Евросоюза. Прогресс в лечении ХГД, результаты эффективного противовирусного лечения пациентов ХГД и ЦП препаратом BLV обнадеживают как гастроэнтерологов, гепатологов, так и пациентов с данной патологией печени.

### Список источников

1. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus // *Journal of Hepatology*. – 2023. – Vol. 79. – P. 433-460. – DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.
2. Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит D (ХВГ D) у взрослых». Национальное научное общество инфекционистов. – 2021. – С. 42. – URL: <https://nnoi.ru/clinical-guid-approved> (дата обращения: 09.05.2025).
3. Lamer S., Kirgiz O., Heidrich B. et al. Interferon- $\alpha$  for patients with chronic hepatitis delta: a systemic review of randomized clinical trials // *Antiviral Ther.* – 2012. – Vol. 17. – P. 1029-1037. – DOI: 10.3851/IMP2306.
4. Abbas Z., Memon M., Mithani H. et al. Treatment of chronic hepatitis D patients with

- pegylated interferon: a real-world experience // *Antiviral Ther.* – 2014. – Vol. 19. – P. 463-468. – DOI: 10.3851/IMP2728.
5. Heller T., Potman Y., Koh C. et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferonalpha in chronic hepatitis delta // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 40. – P. 93-104. – DOI: 10.1111/apt.12788.
6. Abbas Z., Memon M., Umer M. et al. Co-treatment with peg-interferon $\alpha$ -2a and entecavir for hepatitis D: a randomized trial // *World J Hepat.* – 2016. – Vol. 53. – P. 625-631. – DOI: 10.4254/wjh.v8.i14.625.
7. Ocal S., Korkmaz M., Harmanci O. et al. Hepatitis B and hepatitis D-virus-related liver transplant: single-center data // *Exp Clin Transpl.* – 2015. – Vol. 13 (1). – P. 133-138. – DOI: 10.6002/ect.2014.0270.
8. Martini S., Tandoi F., Romagnoli R. et al. Liver transplantation in hepatitis B/hepatitis D virus coinfecting recipients // *Transplantation.* – 2022. – Vol. 106 (10). – P. 1935-1939. – DOI: 10.1097/TP.0000000000004138.
9. Есмембетов К. И., Абдурахманов Д. Т., Одинцов А. В. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия) // *Клиническая медицина.* – 2013. – № 5. – С. 22-28. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-estestvennom-techenii-i-lechenii-gepatita-delta-35-let-s-momenta-otkrytiya> (дата обращения: 10.05.2025).
10. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. и др. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – 4-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 280 с. – DOI: 10.33029/9704-7640-6-VGK-2023-1-280.
11. Галимова С. Ф. Хронический гепатит D // *Доказательная гастроэнтерология.* – 2015. – Т. 4. – № 4. – С. 32-42. – DOI: 10.17116/dokgastro201543-432-42.
12. Исаева О. В., Кюрегян К. К. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 72-78. – DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010.
13. Rizzetto M., Canese M.G., Arico S. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // *Gut.* – 1977. – Vol. 18. – № 12. – P. 997-1003. – DOI: 10.1136/gut.18.12.997.
14. Богомолов П. О., Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. и др. Эффективность и безопасность булевартида в лечении хронического гепатита D – результаты рандомизированных контролируемых исследований // *Инфекционные болезни.* – 2020. – Т. 18. – С. 153-162. – DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-153-162.
15. Кожанова Т. В., Ильченко Л. Ю., Михайлов М. И. Гепатит дельта: этиология, клиника, диагностика, терапия // *Архив внутренней медицины.* – 2014. – № 5. – С. 21-28. – DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-5-21-28>.
16. Le Gal F., Brichler S., Drugan T. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: a study of 2,152 clinical strains // *Hepatology.* – 2017. – № 6. – P. 1826-1841. – DOI: 10.1002/hep.29574.
17. Chen H. Y., Shen D. T., Ji D. Z. et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: systematic review and meta-analysis // *Gut.* – 2019. – Vol. 68. – № 3. – P. 512-521. – DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316601.
18. Stockdate A. J., Kreuz B., Henrion M. R. et al. // *J Hepatol.* – 2020. – Vol. 73. – № 3. – P. 523-532. – DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.
19. The Bulletin of the World Health Organisation [Electronic source] // WHO [Website]. – 2016. – URL: <https://www.who.int/publications/journals/bulletin> (Accessed: 10.05.2025).
20. Кожанова Т. В., Ильченко Л. Ю., Михайлов М. И. Вирусный гепатит дельта. Существует ли в РФ проблема дельта инфекции? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2014. – № 112. – С. 4-12. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusnyy-gepatit-delta-suschestvuet-li-v-rossiyskoy-federatsii-problema-delta-infektsii/viewer> (дата обращения: 10.05.2025).
21. Абдурахманов Д. Т., Есмембетов К. И., Никулкина Е. Н. и др. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2019. – Т. 28. – С. 26-34. – DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34.
22. Конысбекова А. А. Хронический гепатит D – современное состояние проблемы // *J. of Clinical Medicine of Kazakhstan.* – 2017. – Т. 1.

- № 43. – С. 11-14. – DOI: 10.23950/1812-2892-JСМК-00388.
23. Нерсесов А. В., Беркинбаев С. Ф., Жунусбекова Г. А. и др. Распространенность вирусных гепатитов среди жителей Южно-Казахстанской области // Медицина, Алматы. – 2016. – № 9(171). – С. 30-33. – URL: chrome-extension://efaidnbmnnpnibpcajpcglclefindmkaj/http://medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2016/2016-09/M\_09-16\_030-033.pdf (дата обращения: 13.06.2025).
24. Конысбекова А. А., Калиаскарова К. С., Бекенова Ф. К. Хронические вирусные гепатиты в республике Казахстан на современном этапе: факторы, влияющие на течение и исходы, роль метаболического синдрома // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – № 1. – С. 62-67. – DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-62-67.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practical Guidelines on the management of the hepatitis B virus infection // J Hepatology. – 2017. – Vol. 67. – № 2. – P. 370-398. – DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
26. Sarin S. K., Kumar M., Lau G. K. et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B. – 2015 update // Hepatol Int. – 2016. – Vol. 10. – P. 1-98. – DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
27. Terrault N. A., Lok A. S., McMahon B. J. et al. Update on prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. AASLD 2018 hepatitis B guidance // Hepatology. – 2018. – Vol. 67. – P. 1560-1599. – DOI: 10.1002/hep.29800.
28. Palom A., Rando-Segura A., Vico J. et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D // JHEP REP. – 2022. – Vol. 4. – № 10. – Article No. 100547. – DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100547.
29. Heidrich B., Yurdaydin C., Manns M., Wedemeyer H. HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after pegylated-interferon alfa-based therapy of chronic hepatitis delta // Hepatology. – 2014. – Vol. 60. – P. 87-97. – DOI: 10.1002/hep.27102.
30. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Hardtke S. et al. HIDIT-2 study team. Peginterferon-a-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT2) // Lancet Infect Dis. – 2019. – Vol. 19. – P. 275-286. – DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30663-7.
31. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Ernst S. et al. Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with peg-interferon- $\alpha$ -2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study // Hepatology. – 2015. – Vol. 60. – P. 2-3. – DOI: 10.1002/hep.27285.
32. Urban S., Bartenschlager R., Kubitz R., Zolium F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 147. – P. 47-64. – DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.030.
33. Yan H., Zhong G., Hu G. et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus // Elife. – 2012. – Vol. 1. – Article No. 00049. – DOI: 10.7554/eLife.00049.
34. Lutgehetmann M., Manche L., Volz T. et al. Humanized chimeric uPA mouse model for the study of hepatitis B and D virus interactions and preclinical drug evaluation // Hepatology. – 2012. – Vol. 55. – № 3. – P. 685-694. – DOI: 10.1002/hep.24758.
35. Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N., Wedemeyer H., Urban S. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase 1b/2a study // J Hepatology. – 2016. – Vol. 65. – № 3. – P. 490-498. – DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.016.
36. Wedemeyer H., Schonoweis K., Bogomolov P., Voronkova N. и др. Final results of a multicenter, open label phase 2 clinical trial to assess safety and efficacy of myrcludex B with PEG-interferon- $\alpha$ -2a in patients with chronic HBV/HDV coinfection // J Hepatol. – 2019. – Vol. 70. – № 1. – Article No. 81 (Abstract). – DOI: 10.1016/S0618-8278(19)30141-0.
37. Sandmann L., Wedemeyer H. New treatments for chronic hepatitis B virus/ hepatitis D virus infection // Clin Liver Dis. – 2021. – Vol. 25. – № 4. – P. 831-839. – DOI: 10.1016/j.cld.2021.06.011.
38. Asselah T., Arama S., Bogomolov P. et al. Safety and efficacy of bulevirtide monotherapy and in combination with PEG-interferon- $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of MYR 204 phase 2b study // J Hepatol. – 2021. – Vol. 75. – P. 291 (Abstract). – DOI: 10.1016/j.jhep.2021.06.014.
39. Wedemeyer H., Aleman S., Brunetto M. R. et al. A phase 3 randomized trial of bulevirtide in chronic

hepatitis D // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 389(1). – P. 22-32. – DOI: 10.1056/nejmoa2213429.

40. Lampertico P., Roulot D., Wedemeyer H. Bulevirtide with or without peg-IFNa for patients with compensated chronic hepatitis delta: from clinical trials to real-world studies // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 77(5). – P. 1422-1430. – DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.010.

41. De Ledinghen V., Hermabessiere P., Metivier S. и др. Bulevirtide with or without peginterferon in HDV infected patients in a real-life setting. Two-year results from the French multicenter early access program // *Hepatology.* – 2022. – Vol. 76(1). – P. 26-S28 (Abstract). – DOI: 10.1002/hep.32434.

42. Degasperis E., Anolli M., Useda Renteria S. et al. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 77(6). – P. 1525-1531. – DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.016.

43. Loglio A., Ferenci P., Uceda Renteria S. C. et al. Safety and effectiveness of up to 3 years Bulevirtide monotherapy in patients with HDV-related cirrhosis // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 76(2). – P. 464-469. – DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.012.

44. Stroffolini T., Sagnelli C. и др. Hepatitis delta infection in Italian patients: towards the end of the story? // *Infection.* – 2017. – Vol. 45(3). – P. 277-281. – DOI: 10.1007/s15010-016-0956-1.

45. Wedemeyer H., Schoneweis K., Bogomolov P. и др. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection // *Lancet Infect Dis.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 117-129. – DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00318-8.

46. Yurdaydin C., Abbas Z., Rizzetto M., Urban S., Wedemeyer H. (on behalf of the Hepatic Delta International Network – HDIN) // *J Hepatol.* – 2019. – Vol. 70. – P. 1008-1015. – DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.022.

### References

1. European Association for the Study of the Liver (EASL). (2023). Clinical practical guidelines on hepatitis delta virus. *Journal of Hepatology*, 79, 433-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.

2. Nekommercheskoe partnerstvo (Nacional'noe nauchnoe obshchestvo infektionistov). (2021).

Clinical guidelines for chronic viral hepatitis D in adults. Russian Federation. Retrieved May 11, 2025, from <https://nnoi.ru/clinical-guid-approved> (In Russian).

3. Lamer, S. M., Kirgiz, O., Heidrich, B., et al. (2012). Interferon- $\alpha$  for patients with chronic hepatitis delta: A systematic review of randomized clinical trials. *Antiviral Therapy*, 17, 1029-1037. DOI: 10.3851/IMP2306.

4. Abbas, Z., Memon, M., Mithani, H., et al. (2014). Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: A real-world experience. *Antiviral Therapy*, 19, 463-468. DOI: 10.3851/IMP2728.

5. Heller, T., Potman, Y., Kox, C., et al. (2014). Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alpha in chronic hepatitis delta. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 40, 93-104. DOI: 10.1111/apt.12788.

6. Abbas, Z., Memon, M., Umer, M., et al. (2016). Co-treatment with peg-interferon  $\alpha$ -2a and entecavir for hepatitis D: A randomized trial. *World Journal of Hepatology*, 625-631. DOI: 10.4254/wjh.v8.i14.625.

7. Ocal, S., Korkmaz, M., Harmanci, O., et al. (2015). Hepatitis B- and hepatitis D-virus-related liver transplant: Single-center data. *Experimental and Clinical Transplantation*, 13(suppl 1), 133-138. DOI: 10.6002/ect.2014.0270.

8. Martini, S., Tandoi, F., Romagnoli, R., et al. (2022). Liver transplantation in hepatitis B/hepatitis D virus coinfecting recipients. *Transplantation*, 106(10), 1935-1939. DOI: 10.1097/TP.0000000000004138.

9. Esmembetov, K. I., Abdurahmanov, D. T., Odintsov, A. V. (2013). Sovremennye predstavleniya o patogeneze, estestvennom techenii i lechenii gepatitadel'ta (35 let s momenta otkrytiya). *Clinical Medicine*, (5), 22-28. Retrieved May 11, 2025, from <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-estestvennom-techenii-i-lechenii-gepatita-delta-35-let-s-momenta-otkrytiya> (In Russian).

10. Yushchuk, N. D., Klimova, E. A., Znojko, O. O., et al. (2018). *Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie* (3rd ed.). Moscow: GEOTAR-Media. DOI: 10.33029/9704-7640-6-VGK-2023-1-280 (In Russian).

11. Galimova, S. F. (2015). *Khronicheskiy gepatit*

- D. Evidence-based Gastroenterology, (3-4), 32-42. DOI: 10.17116/dokgastro201543-432-42. (In Russian).
12. Isaeva, O. V., & Kjuregjan, K. K. (2019). Virusnyy gepatit del'ta: nedootsennaya ugroza. Infectious Diseases: News, Opinions, Training, 8(2), 72-78. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12010 (In Russian).
13. Rizzetto, M., Canese, M. G., Aricò, S., et al. (1977). Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. Gut, 18(12), 997-1003, DOI: 10.1136/gut.18.12.997.
14. Bogomolov, P. O., Ivashkin, V. T., Bueverov, A. O., et al. (2020). Effektivnost' i bezopasnost' bulevirtida v lechenii khronicheskogo gepatita D – rezul'taty randomizirovannykh kontroliruemykh issledovaniy. Infectious Diseases, 18, 153-162. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-153-162 (In Russian).
15. Kozhanova, T. V., Il'chenko, L. J., & Mihajlov, M. I. (2014). Gepatit del'ta: etiologiya, klinika, diagnostika, terapiya. Archives of Internal Medicine, 5, 21-28 DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-5-21-28>.
16. Le Gal, F., Brichler, S., Drugan, T., et al. (2017). Genetic diversity and worldwide distribution of the delta virus genus: a study of 2,152 clinical strains. Hepatology, 66(6), 1826-1841. DOI: 10.1002/hep.29574.
17. Chen, H. Y., Shen, D. T., Ji, D. Z., et al. (2019). Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: systematic review and meta-analysis. Gut, 68(3), 512-521, DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316601.
18. Stockdale, A. J., Kreuels, B., Henrion, M. R., et al. (2020). [Title not provided]. Journal of Hepatology, 73(3), 523-532., DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.
19. The Bulletin of the World Health Organisation. (2016). WHO [Website]. Retrieved May 10, 2025, from <https://www.who.int/publications/journals/bulletin>.
20. Kozhanova, T. V., Il'chenko, L. Yu., & Mihajlov, M. I. (2014). Virusnyy gepatit del'ta. Sushchestvuet li v RF problema del'ta infektsii? Experimental and Clinical Gastroenterology, 112, 4-12. Retrieved May 10, 2025, from <https://cyberleninka.ru/article/n/virusnyy-gepatit-delta-suschestvuet-li-v-rossiyskoy-federatsii-problema-delta-infektsii/viewer> (In Russian).
21. Abdurahmanov, D. T., Esmembetov, K. I., Nikulkina, E. N., et al. (2019). Khronicheskiy gepatit del'ta: sovremennoe sostoyanie problemy i perspektivy lecheniya. Clinical Pharmacology and Therapy, 28, 26-34. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-1-26-34 (In Russian).
22. Konysbekova, A. A. (2017). Khronicheskiy gepatit D – sovremennoe sostoyanie problemy. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan, 1(43), 11-14. DOI: 10.23950/1812-2892-JCMK-00388 (In Russian).
23. Nersesov, A. V., Berkinbaev, S. F., & Zhunusbekova, G. A., et al. (2016). Rasprostranennost' virusnykh gepatitov sredi zhiteley Yuzhno-Kazakhstanskoy oblasti. Medicine, 9(171), 30-33. Retrieved June 13, 2025, from [chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/http://medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2016/2016-09/M\\_09-16\\_030-033.pdf](chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/http://medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2016/2016-09/M_09-16_030-033.pdf) (In Russian).
24. Konysbekova, A. A., Kaliaskarova, K. S., & Bekenova, F. K. (2020). Khronicheskie virusnye gepatity v respublike Kazakhstan na sovremennom etape: faktory, vliyayushchie na techenie i iskhody, rol' metabolicheskogo sindroma. Hepatology and Gastroenterology, (1), 62-67. DOI: 10.25298/2616-5546-2020-4-1-62-67. (In Russian).
25. European Association for the Study of the Liver (EASL). (2017). EASL 2017 Clinical Practical Guidelines on the management of the hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, 67(2), 370-398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
26. Sarin, S. K., Kumar, M., Lau, G. K., et al. (2016). Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: 2015 update. Hepatology International, 10, 1-98. DOI: 10.1007/s12072-015-9675-4.
27. Terrault, N. A., Lok, A. S., McMahon, B. J., et al. (2018). Update on prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology, 67, 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.
28. Palom, A., Rando-Segura, A., Vico, J., et al. (2022). Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. JHEP Reports, 4(10), 100547. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100547.
29. Heidrich, B., Yurdaydin, C., Manns, M., &

- Wedemeyer, H. (2014). Late HDV RNA relapse after pegylated-interferon alfa-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*, 60, 87-97. DOI: 10.1002/hep.27102.
30. Wedemeyer, H., Yurdaydin, C., Hardtke, S., et al. (2019). Peginterferon-a-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT2). *The Lancet Infectious Diseases*, 19, 275-286. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30663-7.
31. Wedemeyer, H., Yurdaydin, C., Ernst, S., et al. (2015). Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with peg-interferon- $\alpha$ -2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study. *Hepatology*, 60(suppl), 2-3. DOI: 10.1002/hep.27285.
32. Urban, S., Bartenschlager, R., Kubitz, R., & Zolium, F. (2014). Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*, 147, 47-64. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.030.
33. Yan, H., Zhong, G., Hu, G., et al. (2012). Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*, 1, e00049. DOI: 10.7554/eLife.00049.
34. Lutgehetmann, M., Manche, L., Volz, T., et al. (2012). Humanized chimeric uPA mouse model for the study of hepatitis B and D virus interactions and preclinical drug evaluation. *Hepatology*, 55(3), 685-694. DOI: 10.1002/hep.24758.
35. Bogomolov, P., Alexandrov, A., Voronkova, N., Wedemeyer, H., & Urban, S. (2016). Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase 1b/2a study. *Journal of Hepatology*, 65(3), 490-498. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.016.
36. Wedemeyer, H., Schonowais, K., Bogomolov, P., Voronkova, N., et al. (2019). Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial to assess safety and efficacy of myrcludex B with PEG-interferon- $\alpha$ -2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *Journal of Hepatology*, 70(1), e81 (Abstract). DOI: 10.1016/S0618-8278(19)30141-0.
37. Sandmann, L., & Wedemeyer, H. (2021). New treatments for chronic hepatitis B virus/hepatitis D virus infection. *Clinical Liver Disease*, 25(4), 831-839. DOI: 10.1016/j.cld.2021.06.011.
38. Asselah, T., Arama, S., Bogomolov, P., et al. (2021). Safety and efficacy of bulevirtide monotherapy and in combination with PEG-interferon- $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of MYR204 phase 2b study. *Journal of Hepatology*, 75, S291 (Abstract). DOI: 10.1016/j.jhep.2021.06.014.
39. Wedemeyer, H., Aleman, S., Brunetto, M. R., Bogomolov, P., et al. (2023). A phase 3 randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D. *New England Journal of Medicine*. Advance online publication. DOI: 10.1056/nejmoa2213429.
40. Lampertico, P., Roulot, D., & Wedemeyer, H. (2022). Bulevirtide with or without peg-IFN $\alpha$  for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. *Journal of Hepatology*, 77(5), 1422-1430. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.010.
41. De Ledinghen, V., Hermabessiere, P., Metivier, S., et al. (2022). Bulevirtide with or without peginterferon in HDV-infected patients in a real-life setting: Two-year results from the French multicenter early access program. *Hepatology*, 76(Suppl 1), 26-28 (Abstract). DOI: 10.1002/hep.32434.
42. Degasperi, E., Anolli, M., Useda-Renteria, S., et al. (2022). Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 77(6), 1525-1531. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.016.
43. Loglio, A., Ferenci, P., Uceda-Renteria, S. C., et al. (2022). Safety and effectiveness of up to 3 years bulevirtide monotherapy in patients with HDV-related cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 76(2), 464-469. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.012.
44. Stroffolini, T., & Sagnelli, C., et al. (2017). Hepatitis delta infection in Italian patients: towards the end of the story? *Infection*, 45(3), 277-281. DOI: 10.1007/s15010-016-0956-1.
45. Wedemeyer, H., Schonowais, K., Bogomolov, P., et al. (2023). Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection. *Lancet Infectious Diseases*, 23(1), 117-129. DOI: 10.1016/S1473-3099(22)00318-8.
46. Yurdaydin, C., Abbas, Z., Rizzetto, M., Urban, S., & Wedemeyer, H. (2019). On behalf of the Hepatic Delta International Network (HDIN). *Journal of Hepatology*, 70(5), 1008-1015. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.022.

**СОЗЫЛМАЛЫ D ГЕПАТИТИНІҢ СЕРПІНДІ ВИРУСҚА ҚАРСЫ ТЕРАПИЯСЫ****Д. И. Отунбаева\*, Б. К. Нургалиева, С. С. Кариева**

«С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Қазақстан, Алматы

*\*Корреспондент автор***Аңдатпа**

1977 жылы М. Rizzetto тарапынан В гепатиті вирусының дельта-антигені анықталғаннан бері, соңғы 46 жыл бойы созылмалы D гепатиті созылмалы В гепатитімен қатар қарастырылып, «дельта-агентпен ассоциацияланған В гепатиті» ретінде сипатталды. Бұл кезеңде емдеу тактикасы интерферондар мен пегилирленген интерферон- $\alpha$ , сондай-ақ нуклеозид аналогтарын (тиімділігі шамамен 25 %) қолданумен шектелді. 2023 жылдың 30 тамызында Еуропалық бауырды зерттеу ассоциациясының алғаш рет жарияланған Практикалық ұсынымдарында созылмалы D гепатиті дербес нозологиялық бірлік ретінде қарастырылды. Ресейлік клиникалық ұсынымдар 2021 жылы жарық көрді.

*Зерттеудің мақсаты.* Созылмалы D гепатиті бойынша алғашқы халықаралық ұсынымдарды талдау, клиницистерді соңғы онжылдықта жүргізілген булевиртид препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі жөніндегі рандомизацияланған клиникалық зерттеулердің нәтижелерімен таныстыру.

*Материалдар мен әдістер.* Әдеби шолу Medline/PubMed, CyberLeninka, және eLibrary деректер базаларында жүргізілді.

*Нәтижелер.* Созылмалы D гепатиті кезінде бауыр зақымдануы созылмалы В гепатитіне және С гепатитіне қарағанда ауыр өтеді, аурудың үдемелі ағымымен, цирроздың тез дамуы және декомпенсациямен, сондай-ақ гепатоцеллюлярлық карциноманың жоғары даму қаупімен ерекшеленеді. Әлемдік таралу деңгейі халық миграциясына байланысты айтарлықтай айырмашылықтарға ие: ірі метаанализдерге сәйкес, 12-72 миллион адамды қамтиды.

2014 жылдан бастап Булевиртид препаратының енгізілуі созылмалы D гепатиті және бауыр циррозы бар науқастарда этиотропты емдеудің жаңа кезеңін ашты. Клиникалық зерттеулер Булевиртидтің монотерапияда тиімді әрі қауіпсіз екенін, ал пег-интерферон- $\alpha$ -мен біріктіргенде 48 апта ішінде және одан да ұзақ кезеңде анағұрлым жоғары нәтижелер беретінін көрсетті.

*Қорытынды.* Еуропалық бауырды зерттеу ассоциациясының ұсынымдары созылмалы D гепатитін емдеуде әлемдік клиникалық тәжірибені жүйелеп, Булевиртидтің тиімділігін нақтылады. 2019-2022 жылдары Булевиртид Ресейде және Еуропалық Одақ елдерінде ресми тіркеліп, клиникалық тәжірибеге енгізілді.

*Түйін сөздер:* D гепатиті вирусы, созылмалы D гепатиті, созылмалы В гепатиті, бауыр циррозы, Булевиртид, пег-интерферон- $\alpha$

**BREAKTHROUGH ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS D****D. I. Otunbayeva \*, B. K. Nurgalieva, S. S. Kariyeva**

S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty

*\*Corresponding author***Abstract**

For a long period of 46 years since the discovery of the hepatitis D virus antigen by M. Rizzetto in 1977, chronic hepatitis D was considered in conjunction with chronic hepatitis B, classified as chronic hepatitis B with the delta agent. As a result, both viruses were treated with the same low-efficacy therapies, primarily interferon-based treatments, including pegylated interferon- $\alpha$  combined with nucleoside analogues, achieving virological response rates of only around 25 %. For the first time, chronic hepatitis D

was recognized as a separate disease entity from chronic hepatitis B in the first Practical Guidelines of the European Association for the Study of the Liver on the management of chronic hepatitis D, published on August 30, 2023. National Russian guidelines on chronic hepatitis D were published earlier, in 2021.

*Objective:* To present and analyze the first international guidelines on the management of chronic hepatitis D, and to familiarize clinicians with randomized clinical trials evaluating the use of the antiviral drug Bulevirtide in patients with chronic hepatitis D and liver cirrhosis over 10 years.

*Materials and Methods:* A literature review was conducted using the Medline/PubMed, CyberLeninka, and eLibrary databases.

*Results.* Unlike chronic hepatitis B or C, liver injury in chronic hepatitis D is more severe and aggressive, with a progressive course, rapid progression to liver cirrhosis with decompensation, and a higher risk of hepatocellular carcinoma. The global prevalence of chronic hepatitis D is heterogeneous due to population migration; according to two major meta-analyses, it is estimated to affect between 12 and 72 million people worldwide.

The use of Bulevirtide since 2014 has marked the beginning of etiological treatment for patients with chronic hepatitis D and liver cirrhosis. Clinical trials have demonstrated the efficacy and safety of Bulevirtide as monotherapy, and even greater efficacy when combined with pegylated interferon- $\alpha$  for 48 weeks or longer.

*Conclusions.* The EASL guidelines summarize the global experience in treating patients with chronic hepatitis D and liver cirrhosis using Bulevirtide. Between 2019 and 2022, Bulevirtide received regulatory approval in Russia and EU countries.

*Keywords:* hepatitis D virus, chronic hepatitis D, chronic hepatitis B, liver cirrhosis, Bulevirtide, peg-interferon- $\alpha$ .

#### АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

**Отунбаева Джамал Исаковна** – медицина ғылымдарының кандидаты, ішкі аурулар пропедевтикасы кафедрасының қоғамдастырылған профессоры, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Қазақстан, Алматы; e-mail: Jamal.o@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8724-9684>.

**Нурғалиева Баян Кадировна** – ҚР және РФ медицина ғылымдарының докторы, MSP, ішкі аурулар пропедевтикасы кафедрасының меңгерушісі, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Қазақстан, Алматы; e-mail: nurgalieva.b@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2555-8644>.

**Кариева Сауле Сериковна** – ішкі аурулар пропедевтикасы кафедрасының ассистенті, С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Қазақстан, Алматы; e-mail: saulekariyeva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3584-0694>.

#### ОБ АВТОРАХ

**Отунбаева Джамал Исаковна** – основной автор; кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы; e-mail: Jamal.o@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8724-9684>.

**Нурғалиева Баян Кадировна** – доктор медицинских наук РК и РФ, MSP, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы; e-mail: nurgalieva.b@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2555-8644>.

**Кариева Сауле Сериковна** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С. Д. Асфендиярова», Казахстан, Алматы; e-mail: saulekariyeva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3584-0694>.

**ABOUT AUTHORS**

**Otunbayeva Djamal Isakovna** – corresponding author; M.D., Associate Professor at the Department of Propedeutics of Internal Diseases, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: Jamal.o@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8724-9684>.

**Nurgalieva Bayan Kadirovna** – M.D., MSP, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: nurgalieva.b@kaznmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2555-8644>.

**Kariyeva Saule Serikovna** – Assistant at the Department of Propedeutics of Internal Diseases, S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: saulekariyeva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3584-0694>.

**Вклад авторов.** Разработка концепции: Отунбаева Д.И.; Методология: Отунбаева Д.И., Нурғалиева Б.К.; Верификация: все авторы; Статистический анализ: все авторы; Сбор данных: Отунбаева Д.И.; Ресурсы: Отунбаева Д.И., Нурғалиева Б.К.; Управление данными: Отунбаева Д.И.; Редактирование и доработка текста: все авторы; Научное руководство: Отунбаева Д.И.; Административная поддержка проекта: Нурғалиева Б.К.;

**Конфликт интересов.** Мы заявляем об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Отсутствует.

**Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и согласны нести ответственность за все аспекты работы.**

**Статья поступила:** 21.01.2025 г.

**Принята к публикации:** 23.06.2025 г.