



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА D

А.С. Железнова, К.А. Свирин, М.Ю. Карташов

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск, Россия

Modern aspects of anti-viral therapy for hepatitis D

A.S. Zheleznova, K.A. Svirin, M.Yu. Kartashov

State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Novosibirsk, Russia

Резюме

Вирусный гепатит D (ВГД-инфекция) в 80–90 % случаев ухудшает прогноз течения вирусного гепатита В, ускоряя фиброз и приводя к циррозу печени или гепатоцеллюлярной карциноме. Гепатитом D страдают не менее 125 тысяч россиян, а в мире, по приблизительным оценкам, насчитывается 15–20 млн больных. К основным мерам борьбы с гепатитом D можно отнести повсеместную плановую вакцинацию против гепатита В и назначение эффективной этиотропной терапии. Детальное изучение строения генома вируса гепатита D и цикла его репликации позволяет разрабатывать целый ряд препаратов, таргетно блокирующих ключевые механизмы жизненного цикла вируса. В обзоре дается краткая характеристика вируса гепатита D, строение его генома, ключевых процессов его жизненного цикла и механизмов реализации генетической информации. В обзоре рассмотрены основные потенциальные мишени для таргетной противовирусной терапии ВГД-инфекции и описаны конкретные препараты (булевертид, лонафарниб, полимеры нуклеиновых кислот). Отдельно рассматривается механизм действия булевертида, являющегося, согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, ключевым элементом противовирусной терапии в качестве монотерапии или в сочетании с пегилированными интерферонами. Также рассматриваются перспективные препараты, воздействующие на процессы синтеза и посттрансляционной модификации HDAg или снижающие продукцию поверхностных белков вируса гепатита В. С целью разработки безопасных, эффективных и экономически доступных лекарственных средств против гепатита D требуются дополнительные усилия, которые бы позволили обеспечить широкий доступ к лечению для тех, кто в нем отчаянно нуждается. Этим обуславливается важность дальнейшего более подробного изучения жизненного цикла вируса гепатита D с целью создания высокоэффективных противовирусных препаратов.

Ключевые слова: гепатит D, вирус гепатита D, противовирусная терапия, булевертид, лонафарниб, полимеры нуклеиновых кислот.

Abstract

Viral hepatitis D (HDV infection) worsens the prognosis of HBV infection course in 80–90 % of cases, accelerating fibrosis and leading to liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Hepatitis D affects at least 125 000 people in Russia, and in the world, according to rough estimates, there are 15–20 million patients. The main measures to combat hepatitis D can be attributed to widespread scheduled vaccination against hepatitis B and the appointment of effective etiotropic therapy. A detailed study of the hepatitis D virus genome structure and its replication cycle allows the development of a number of drugs that target and block key mechanisms of the virus life cycle. This review provides a brief characterization of hepatitis D virus, its genome structure, key processes of its life cycle and mechanisms of genetic information realization. The review considers the main potential targets for targeted antiviral therapy of HDV infection and describes specific drugs (bulevertide, lonafarnib, nucleic acid polymers). The review describes the mechanism of action of bulevirtide, which according to the current national clinical guidelines is a key element of antiviral therapy as monotherapy or in combination with pegylated interferons. Promising drugs affecting the processes of synthesis and post-translational modification of HDAg or reducing the production of surface proteins of hepatitis B virus are also considered. Further efforts are needed to develop safe, effective and cost-effective drugs against hepatitis D to ensure that treatment is widely available to those who desperately need it. Therefore, it is important that the life cycle of the hepatitis D virus be studied further, in greater detail, in order to develop highly effective antiviral drugs.

Key words: hepatitis D, hepatitis D virus, antiviral therapy, bulevirtide, lonafarnib, nucleic acid polymers.

Введение

Общая характеристика возбудителя

Вирус гепатита D (ВГD) является единственным представителем рода *Deltavirus* семейства *Kolmioviridae*. Данный возбудитель был обнаружен в 1977 г. Маркусом Ризетто (Турин, Италия). ВГD считается одним из самых маленьких вирусов, размер его вириона составляет всего 36–43 нм в диаметре [1]. Геном ВГD представлен одноцепочечной кольцевой РНК отрицательной полярности длиной около 1700 нуклеотидов, которая образует палочковидную вторичную структуру из-за спаривания комплементарных GC оснований [2–4]. Геномная РНК является уникальной среди вирусов животных и человека, при этом ВГD имеет общие черты с некоторыми виридами растений, включая механизм репликации, в процессе которого используются РНК-полимеразы. Геном ВГD содержит единственную открытую рамку считывания, кодирующую белок HDaG, который может быть представлен двумя изоформами: S-HDaG (small, малая изоформа) и L-HDaG (large, большая изоформа) [1]. Обе изоформы синтезируются на матрице РНК ВГD, однако для синтеза L-HDaG используется удлиненная мРНК, транскрибируемая с отредактированной геномной вирусной РНК, вследствие чего L-HDaG также удлиняется на 19–20 аминокислотных остатков (в зависимости от генотипа) [5].

Вирион ВГD представлен рибонуклеопротеидом, упакованным в фосфолипидную оболочку с интегрированными белками вируса гепатита В (ВГВ) (S-, M- и L-изоформы HBsAg) (рис. 1) [6].

Так как ВГD представляет собой сателлитный вирус, для формирования инфекционных частиц которого требуются белки ВГВ, то продуктивное инфицирование ВГD возможно только на фоне ВГВ-инфекции. Ряд экспериментальных исследований, проводимых на животных моделях и культурах клеток, показал возможность формирования инфекционных частиц ВГD с включением в оболочку белков других вирусов, отличных от ВГВ (например, представителей родов *Vesiculovirus*, *Orthoflavivirus* и *Hepacivirus*). Однако на данный момент нет достоверных клинических случаев обнаружения таких вариантов вирионов ВГD у человека [1, 7–10].

Жизненный цикл ВГD

ВГD имеет наибольший тропизм к гепатоцитам, хотя было показано, что он также может поражать другие клетки (эндотелиальные клетки, клетки-предшественники гемопоэза, нейрональные клетки и моноциты/макрофаги) [13]. За счет наличия HBsAg в своей оболочке ВГD использует тот же механизм проникновения в клетку, что и ВГВ. Вначале вирионы ВГD прикрепляются к гепарансульфат протеогликанам (Heparan Sulfate Proteoglycans, HSPGs) на поверхности клетки [14], а затем свя-

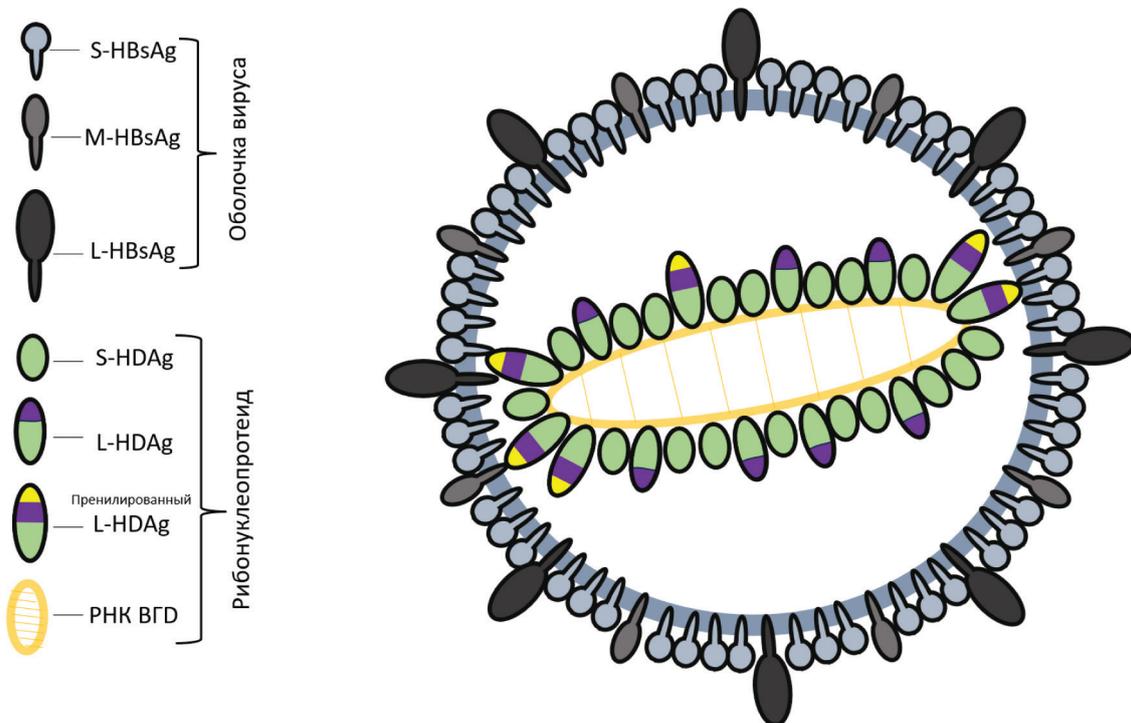


Рис. 1. Схематическое строение вириона ВГD

зываются с рецептором желчных кислот, являющимся полипептидом, участвующим в транспорте таурохолатата натрия (human Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide, hNTCP), и проникают в клетку путем эндоцитоза по клатрин-зависимому пути [15, 16].

После проникновения в клетку рибонуклеопротеид освобождается от фосфолипидной оболочки и транспортируется в ядро, где запускается круговой цикл синтеза антигена на матрице генома и синтеза на матрице антигена генома ВГД с участием клеточного фермента РНК-полимеразы II [6].

На матрице генома синтезируется мРНК для S-HDAg. Редактирование антигена происходит с участием клеточного фермента аденозиндезаминазы-1 (ADAR-1), превращающей аденозин в инозин, который распознается полимеразой как гуанин. Таким образом стоп-кодон (UAG) для S-HDAg становится триптофановым кодоном (UGG) для L-HDAg, что приводит к присоединению на этапе трансляции дополнительных 19 аминокислотных остатков к L-HDAg по сравнению с S-HDAg [6, 17].

L-HDAg подвергается посттрансляционной модификации в цитоплазме — пренилированию (присоединению к белку липофильных изопренильных радикалов, придающих молекуле гидрофобные свойства). В ходе такой модификации к L-HDAg присоединяется фарнезилный радикал из фарнезилпирофосфата с участием клеточного фермента фарнезилтрансферазы [1, 6].

Белки ВГД, помимо основной структурной функции (формирование рибонуклеопротеида), также обладают рядом регуляторных функций. Так, S-HDAg иницирует и поддерживает репликацию, а L-HDAg, напротив, ингибирует репликацию и способствует формированию рибонуклеопротеидного комплекса. Особенно важна пренилированная форма L-HDAg при сборке вириона на этапе включения рибонуклеопротеидного комплекса в оболочку с HBsAg [18].

После синтеза белки ВГД транспортируются в ядро, где происходит сборка рибонуклеопротеидного комплекса из вновь синтезированной (–) РНК, S- и L-HDAg [6].

HBsAg локализуется вне ядра в комплексе Гольджи, куда транспортируются рибонуклеопротеиды будущих вирионов ВГД, где они «одеваются» в оболочку с включенными белками HBsAg. Оболочка ВГД может быть сформирована только S-HBsAg, однако, поскольку домен связывания с рецептором находится в L-HBsAg, инфицировать гепатоциты смогут только вирионы ВГД, содержащие L-HBsAg. В завершении своего жизненного цикла готовые вирионы секретируются из клетки [6].

Эпидемиология, патогенез и клиническое течение

Глобальная оценка показала, что общая распространенность ВГД в мире варьирует от 4,5 до 14,6% среди носителей ВГВ, что соответствует около 72 млн пациентов. Наиболее часто ВГД-инфекция регистрируется на Ближнем Востоке, в северной части Африки и некоторых странах Средиземноморья [1, 19, 20].

На данный момент выделяют 8 генотипов ВГД, различающихся между собой до 35% по нуклеотидной последовательности генома [6]. Наиболее распространенным во всем мире является генотип 1, который ассоциирован с более тяжелым течением инфекции, прогрессированием в цирроз печени, развитием гепатоцеллюлярной карциномы и плохим ответом на интерферонотерапию [11, 12]. Распространение других генотипов имеют следующую географическую локализацию: генотип 2 — Япония, Китай, а также встречается на территории Якутии; генотип 3 — Южная Америка (Бразилия, Колумбия, Венесуэла, Перу, Эквадор); генотип 4 — Япония, Китай. Генотипы 5, 6, 7, 8 распространены в Западной и Центральной Африке.

Точная распространенность ВГД-инфекции в России неизвестна, поскольку пациенты с ВГД-инфекцией не подлежат обязательной регистрации, в отличие от пациентов с гепатитом В и С. Об эпидемиологической ситуации можно судить только по результатам отдельных научных исследований, основанных прежде всего на частоте выявления серологических маркеров anti-HDV среди людей, положительных по HBsAg. Показано, что на территории России существуют регионы с высокой распространенностью ВГД (эндемичные зоны), такие как Республика Тыва, Республика Саха (Якутия), Республика Дагестан, где встречаемость ВГД-инфекции среди инфицированных ВГВ может достигать 35% [21, 22]. Причины такой широкой распространенности ВГД в эндемичных регионах РФ до сих пор не выяснены.

Пути передачи ВГД аналогичны таковым при ВГВ: парентеральный (переливание крови, оперативные вмешательства, инъекционная наркомания), половой путь, от инфицированной матери к ребёнку при родах. К группам высокого риска коинфицирования ВГД и ВГВ относятся представители ряда коренных народов, проживающих на эндемичных территориях, потребители инъекционных наркотиков, а также пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирусом гепатита С (ВГС). Также потенциально к группам повышенного риска можно отнести пациентов, находящихся на гемодиализе; мужчин, практикующих секс с мужчинами, и работников секс-индустрии [1, 11].

Сочетанная ко-инфекция ВГВ и ВГД связана с более быстрым прогрессированием цирроза и печеночной недостаточности и более высокими показателями формирования гепатоцеллюлярной карциномы, чем при моноинфекции ВГВ [23 – 25].

Возможны два варианта заражения ВГД по отношению к инфицированию ВГВ – одновременное (коинфекция) и последовательное (суперинфекция). Одновременное попадание в организм ВГД и ВГВ приводит к развитию острого гепатита с высокой частотой элиминации обоих возбудителей (до 95%). Однако также резко возрастает вероятность фульминантного течения болезни. Развитие ВГД-инфекции на фоне уже имеющейся ВГВ-инфекции, напротив, характеризуется высокой частотой хронизации (более 90%) [7, 26].

Противовирусная терапия ВГД-инфекции

Поскольку жизненный цикл ВГД напрямую зависит от белков оболочки ВГВ, то вакцина против ВГВ, которая представляет собой рекомбинантный HBsAg, также эффективна при выработке иммунитета против ВГД-инфекции. Однако существует ряд медицинских противопоказаний к применению данной вакцины, а также не всегда соблюдаются полный охват и оптимальные сроки вакцинации в силу разнообразных причин. Кроме того, у различных генетических вариантов ВГВ описан ряд мутаций вакцинного ускользания, что может существенно снижать эффективность вакцинации по отношению к таким изолятам вируса [27 – 29]. Иммунизация против гепатита В не защищает от ВГД тех, кто уже инфицирован ВГВ [6]. Данные факты обуславливают актуальность работ по поиску оптимальных схем лечения ВГД – инфекции и разработки противовирусных препаратов.

Интерферонотерапия ВГД-инфекции

Традиционным лечением вирусных инфекций являются цитокины: интерфероны (ИФН) и индукторы интерферонов.

Первое поколение интерферонов представлено природными интерферонами (Интерферон альфа), применяется в основном для лечения гриппа и других респираторных вирусных инфекций. Второе поколение интерферонов включает рекомбинантные интерфероны (Интерферон альфа-2b) и пегилированные формы интерферонов (ПегИФН) ((пегинтерферон альфа-2a и пегинтерферон альфа-2b), являющиеся рекомбинантными препаратами ИФН, модифицированных полиэтиленгликолем для повышения длительности их циркуляции в периферической крови [30].

При лечении ВГВ- и ВГД-инфекций в клинической практике назначаются пегИФН-α согласно отечественным клиническим рекомендациям.

Противовирусные функции ИФН-α проявляет за счёт взаимодействия ИФН-α с рецепторами ИФН-α, которые связаны с тирозинкиназами семейства *Janus*, активирующими белки семейства STAT (signal transducer and activator of transcription, сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции) путём их фосфорилирования. STAT-белки индуцируют транскрипцию определённых генов, подавляющих репликацию вируса в клетке. Основными эффектами действия ИФН-α на клетку являются:

1. Увеличение экспрессии генов протеинкиназы R (серинтреониновая киназа), которая контролирует процессы транскрипции и трансляции. Синтезируемый профермент активируется при взаимодействии с двуспиральной РНК вирусов и фосфорилирует фактор инициации трансляции eIF2α. Это приводит к формированию комплекса факторов инициации трансляции с гуанозиндифосфатом (eIF2α-GDP-eIF1β), ингибирующего транскрипцию РНК в инфицируемой вирусом клетке.

2. Увеличение экспрессии генов, кодирующих 2'5'-олигонуклеотидсинтетазу – мультиферментную систему, катализирующую синтез 2'5'-олигоаденилатов. При связывании 2'5'-олигоаденилатов с неактивной РНКазой L происходит димеризация этого фермента, сопровождающаяся его активацией. Активная РНКаза L обладает эндонуклеазной активностью в отношении одноцепочечной вирусной РНК.

3. Индукция белков MxA. Эти белки семейства динаминов обладают активностью ГТФазы. MxA способен к самосборке в олигомерные комплексы, ингибирующие транскрипцию вирусных белков и другие этапы жизненного цикла вирусов [31, 32].

Дополнительно ИФН-α: активирует метаболическую, фагоцитарную, бактерицидную активность макрофагов; стимулирует дифференцировку и повышает активность дендритных клеток и экспрессию ими костимулирующих молекул; усиливает выработку провоспалительных цитокинов, интерлейкина 12, ИФН-γ; усиливает дифференцировку Т-хелперов типа Th1, стимулирует клеточный иммунный ответ [33].

Одним из главных ограничений применения ИФН-α является его плохая переносимость многими пациентами. Прием ИФН-α сопровождается большим спектром нежелательных системных эффектов вследствие низкой специфичности: головными болями, миалгиями, артралгиями, анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, обострением психических заболеваний и др. [6].

Находящиеся сейчас в 3 фазе клинических испытаний интерфероны 3-го поколения (ИФН-λ) обладают явным преимуществом, так как связываются со своим рецептором, который экспресси-

руется тканеспецифичным образом, в первую очередь в эпителиальных тканях легких, печени и кишечника, и следовательно, имеют гораздо меньше побочных действий [6, 34, 35].

Таргетная противовирусная терапия ВГD-инфекции

Изучение ключевых стадий жизненного цикла ВГD позволяет выделить ряд потенциальных мишеней для таргетной противовирусной терапии ВГD-инфекции (рис. 2):

- 1) конкурентное блокирование рецепторов на поверхности гепатоцитов;
- 2) воздействие на процессы синтеза и посттрансляционной модификации HDAg;
- 3) снижение продукции поверхностных белков ВГВ;
- 4) снижение репликации ВГD.

Конкурентное блокирование рецепторов на поверхности гепатоцитов

Первой стадией жизненного цикла ВГD, на которую может быть нацелена таргетная противовирусная терапия, является проникновение вируса в клетку. Ингибитором проникновения вирусов ВГВ и ВГD является булевирид. Препарат одоб-

рен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2020 г., а также входит в современные отечественные клинические рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита D у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с пегИФН- α .

Булевирид представляет собой синтетический липопептид миростоилированного ряда, аналог NTCP-связывающий домена pre-S1 L-HBsAg [36]. Связываясь с рецептором, он блокирует проникновение вируса в гепатоциты, тем самым предотвращая развитие инфекции [37]. При применении булевирида, наряду со снижением вирусной нагрузки, происходит уменьшение воспалительного и цитолитического процессов в печени, что проявляется снижением сывороточной активности печеночных аминотрансфераз. Развитие резистентности вируса к данному препарату маловероятно, поскольку точкой приложения данного лекарственного средства является клеточный рецептор [38]. Анализ эффективности булевирида по данным различных клинических исследований представлен в таблице.

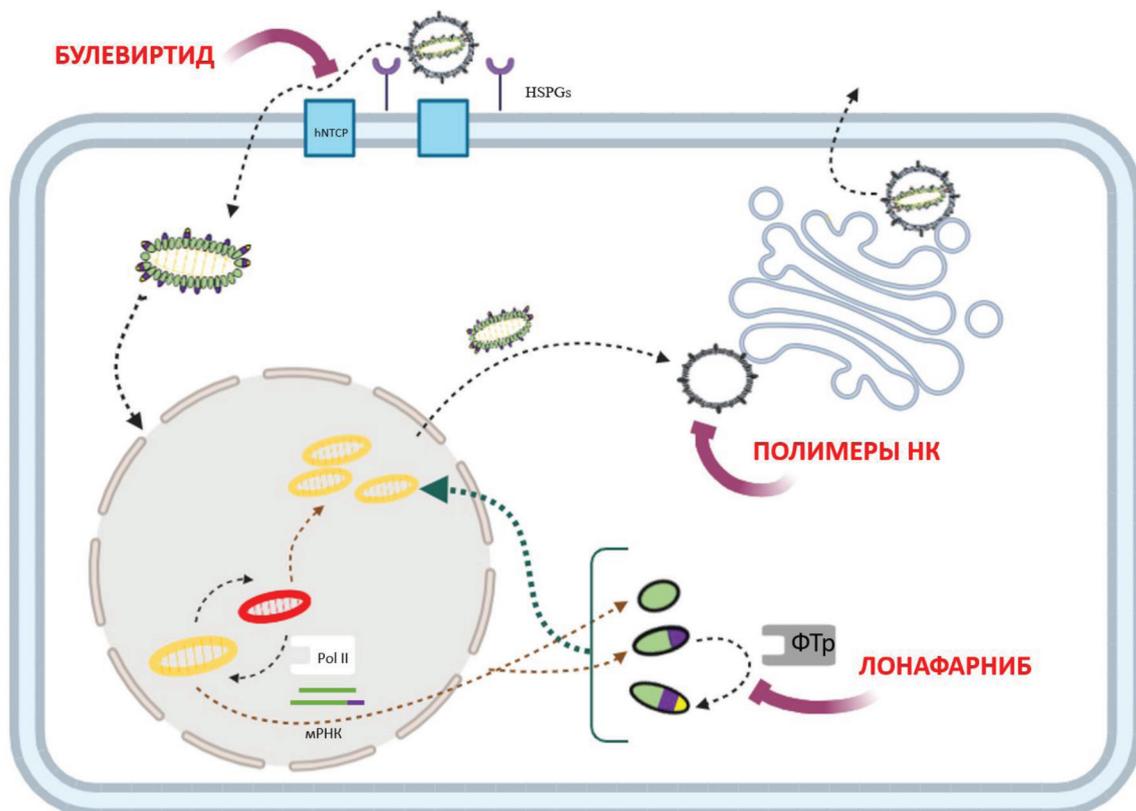


Рис. 2. Ключевые моменты жизненного цикла ВГD, являющиеся основными мишенями таргетной противовирусной терапии

Анализ эффективности (достижение устойчивого вирусологического ответа на 48-ю неделю – УВО 48 нед.) различных схем применения булевирида

Используемая схема	УВО 48 недель	Обследуемая группа пациентов			Ссылка
		Характеристика группы пациентов	Объем выборки	Страна	
Булевирид 2 мг	52,6%	ВИЧ-инфицированные пациенты с хроническим гепатитом D	19	Франция	[41]
	78%	Пациенты с компенсированным циррозом печени, связанным с HDV, и клинически значимой портальной гипертензией	19	Нет данных	[42]
	74%	Пациенты с хроническим гепатитом D с декомпенсированным заболеванием печени	19	Германия, Австрия, Италия	[43]
	12%	Пациенты с хроническим гепатитом D, с компенсированным циррозом печени или без него	49	США	[44]
Булевирид 10 мг	12%	Пациенты с хроническим гепатитом D	50	США	[45]
	20%	Пациенты с хроническим гепатитом D, с компенсированным циррозом печени или без него	50	США	[44]
Булевирид 2 мг + ИФН	71,4%	ВИЧ-инфицированные пациенты с хроническим гепатитом D	7	Франция	[41]
	26%	Пациенты с хроническим гепатитом D	50	США	[45]
Булевирид 10 мг + ИФН	46%	Пациенты с хроническим гепатитом D	50	США	[45]

Во время клинических испытаний было показано, что препарат хорошо переносится, однако у некоторых пациентов наблюдается бессимптомное дозозависимое повышение уровня желчных кислот в крови [6]. Наблюдаемое незначительное повышение желчных кислот можно нивелировать путем фармакологического ингибирования их поглощения в подвздошной кишке, увеличивая потерю желчных кислот с калом. С этой целью наиболее широко применяются в клинической практике холестирамин, колестид, колесевилам.

Детальное изучение строения белка hNTCP позволило определить два наружных участка, взаимодействующих с доменом preS1 HBsAg (или его синтетическим аналогом булевиридом), и участок связывания солей желчных кислот, находящийся во внутреннем канале. Это позволяет булевириду избирательно блокировать связывание вируса с hNTCP, практически не затрагивая его физиологическую функцию транспорта желчных солей [39].

Лекарственная форма препарата представлена лиофилизатом для приготовления раствора для подкожного введения 2 мг (содержимое ампулы растворяют в 1 мл воды для инъекций) [40].

Препарат характеризуется высокой биодоступностью (85%) и достигает максимальной концентрации уже через полчаса. Булевирид характеризуется дозозависимой фармакокинетикой и метаболизируется в печени с образованием типичных

продуктов распада аминокислот: воды, аммиака, углекислого газа. Почки в выведении неизмененного булевирида не участвуют, период полураспада составляет 3–8 ч [40].

После постановки точного диагноза на основе результатов лабораторных и других исследований пациентам назначается комбинация пегИФН-α с булевиридом в случае непереносимости интерферонов назначается монотерапия булевиридом (рис. 3).

hNTCP является котранспортером не только для солей желчных кислот, но также для ряда лекарственных средств: производных желчных кислот, статинов (симвастатин, розувастатин и др.), глюкокортикоидов (метилпреднизолон и др.), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, нитрендипин, дилтиазем и др.), НПВС (индометацин, кетопрофен и др.) и др. [46]. Взаимодействие данных лекарственных средств с булевиридом на данный момент изучено недостаточно. Субстраты, обладающие сродством к hNTCP являются потенциальными кандидатами для дальнейшей разработки новых препаратов, блокирующих проникновение ВГВ и ВГД в клетку, однако уже известно, что не все такие субстраты способны ингибировать вирусную инфекцию. В связи с этим ведутся поиски новых активных молекул природного и синтетического происхождения, которые бы конкурентно ингибировали связывание ВГД со своим рецептором. На сегодняшний момент активно исследуют-



Рис. 3. Схема противовирусной терапии хронического вирусного гепатита D у взрослых с применением булевирида (согласно Клиническим рекомендациям, утвержденным 24.08.2021 г.)

ся молекулы из растительных экстрактов, для которых характерно такое действие: куркумин [47], эргостерола пероксид [48], производные бетулина [49], ванитрацин [50] и др.

Воздействие на процессы синтеза и посттрансляционной модификации HDAG

Перспективной мишенью для таргетного лечения ВГD-инфекции также является клеточный фермент фарнезилтрансфераза, обуславливающий процесс пренилирования L-HDAG и играющий важную роль в жизненном цикле вируса [5].

Наиболее известным представителем класса ингибиторов фарнезилтрансферазы является препарат лонафарниб. Изначально лонафарниб разрабатывался как средство, применяемое для лечения онкологических заболеваний. Однако его применение в комбинации с химиотерапией вызывало значительные побочные эффекты, поэтому для противоопухолевой терапии стали рассматриваться препараты с лучшей переносимостью. Лонафарниб же, в свою очередь, стал потенциальным лекарственным препаратом для лечения ВГD-инфекции [6].

Препарат представляет собой ингибитор фарнезилтрансферазы непептидного строения (трициклическое производное карбоксамида). Лонафарниб, блокируя реакцию пренилирования, препятствует процессу сборки вируса [51, 52].

Лонафарниб характеризуется высоким барьером для формирования резистентности к нему, т.к. действует на клеточную мишень. Важно отметить, что планируемое применение препарата в противоопухолевой терапии позволило собрать довольно большую базу сведений о переносимости препарата и его возможных нежелательных эффектах. Для препарата характерны выраженные нежелательные эффекты, связанные с же-

лудочно-кишечным трактом: диспепсические расстройства, тошнота, рвота. Комбинирование лонафарниба с ингибитором цитохрома CYP3A4 ритонавиром позволило существенно повысить переносимость препарата за счет снижения дозы вводимого препарата с поддержкой эффективной концентрации в крови. Таким образом, в дальнейшем стала исследоваться комбинация лонафарниба с ритонавиром (в дозировке каждого препарата по 100 мг) [6, 51].

На данный момент лонафарниб находится на 3-й фазе клинических испытаний. В августе 2023 г. завершилось одно из международных многоцентровых исследований, однако пока результаты не опубликованы (наименование протокола испытаний: «Рандомизированное, частично двойное слепое исследование III фазы с дизайном по типу «матрицы» для оценки эффективности и безопасности лечения лонафарнибом 50 мг/ритонавиром 100 мг, применяемым два раза в сутки в сочетании с ПЭГ ИФН-альфа-2а в дозе 180 мкг или без него в течение 48 недель в сравнении с монотерапией ПЭГ ИФН-альфа-2а и плацебо у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита дельта, которым проводят поддерживающую нуклеозидную (нуклеотидную) анти-HBV терапию (D-LIVR)»).

Снижение продукции поверхностных белков ВГВ

На сегодняшний день активно ведутся поиски молекул, способных снизить или нарушить синтез поверхностных белков HBsAg, что также могло бы заблокировать процесс сборки новых вирионов ВГD. Одной из групп препаратов, для которых показано такое действие, является новый класс полимеров нуклеиновых кислот (NAP, Nucleic acid polymers). Пока единственный представитель данного класса — REP 2139 [53]. NAP представляют

собой одноцепочечные фосфоротионатные олигонуклеотидные отрицательно заряженные сополимеры чередующихся аденозина и цитидина. Многочисленные исследования на мышках, утках, приматах и людях показали их ингибирующую активность в отношении широкого спектра вирусов. Механизм их действия не совсем ясен, однако предполагается, что он обусловлен их взаимодействием с гидрофобными структурами вириона ВГД [3, 6, 54].

Блокирование или снижение репликации ВГД

Еще одной ключевой стадией жизненного цикла ВГД, блокирование которой являлось бы перспективным механизмом для создания таргетного противовирусного препарата, считается стадия репликации. Однако ВГД, в отличие от вирусов гепатитов В или С, использует для этих целей не собственную полимеразу, а ферменты клетки-хозяина. Вследствие особой функциональной важности и консервативности этого класса ферментов РНК-полимераза II не может быть рассмотрена в качестве потенциальной мишени для терапии [6].

Заключение

Коинфекция вирусами гепатита D и В считается наиболее тяжелой формой хронического вирусного гепатита ввиду более стремительного развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что приводит к летальному исходу.

Для сокращения глобального бремени хронического гепатита В и разработки безопасных, эффективных и экономически доступных лекарственных средств против гепатита D требуются дополнительные усилия, которые позволили бы обеспечить широкий доступ к лечению для тех, кто в нем отчаянно нуждается. Этим обуславливается важность дальнейшего, более подробного изучения жизненного цикла ВГД с целью найти мишень, которая бы позволила снизить или заблокировать процесс репликации и транскрипции вирусной РНК.

Наличие в мире и, в частности, в России регионов с широкой распространенностью ВГД указывает на необходимость разработки специальных программ по диагностике, профилактике и этиотропной терапии этой опасной инфекции. В России согласно клиническим рекомендациям, обновленным в 2021 г., для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом D, помимо использования интерферонотерапии, рекомендовано назначение этиотропного противовирусного препарата булевиртид, который может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинированной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено в рамках реализации государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора № 2/22 (№ 122040600156-3 в ЕГИСУ НИОКТР).

Литература

1. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA*. 2023;330(24):2376–2387. doi:10.1001/jama.2023.23242
2. Lin, B. C., Defenbaugh, D. A. & Casey, J. L. Multimerization of hepatitis delta antigen is a critical determinant of RNA binding specificity. *J. Virol.* 84, 1406–1413 (2010).
3. Yardeni D, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis D-what is changing? *J Viral Hepat.* 2022; 29(4): 240-251. doi:10.1111/jvh.13651
4. Le Gal F, Brichler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: a study of 2152 clinical strains. *Hepatology* 2017; 66:1826–1841. doi: 10.1002/hep.29574.
5. Vogt, A.; Wohlfart, S.; Urban, S.; Mier, W. Medical Advances in Hepatitis D Therapy: Molecular Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 10817. <https://doi.org/10.3390/ijms231810817>
6. Pierre Khalfi, Patrick T. Kennedy, Karim Majzoub, Tarik Asselah, Hepatitis D virus: Improving virological knowledge to develop new treatments, *Antiviral Research*, Volume 209, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105461>.
7. Thiyagarajah, K.; Basic, M.; Hildt, E. Cellular Factors Involved in the Hepatitis D Virus Life Cycle. *Viruses* 2023, 15, 1687. <https://doi.org/10.3390/v15081687>
8. Lucifora J, Delphin M. Current knowledge on hepatitis delta virus replication. *Antiviral Res* 2020; 179:104812doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104812.
9. Chemin I, Pujol FH, Scholtes C, Loureiro CL, Amirache F, Levrero M, et al. Preliminary evidence for hepatitis delta virus exposure in patients who are apparently not infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2021; 73:861–864. doi: 10.1002/hep.31453.
10. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: the role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol* 2021; 74:686–699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.032.
11. Abbas Z, Abbas M. An Insight Into the Factors Affecting the Prevalence and Natural History of Hepatitis D. *Cureus* 2023 Aug 12;15(8):e43362. doi: 10.7759/cureus.43362.
12. Miao Z, Zhang S, Ma Z, Hakim MS, Wang W, Peppelenbosch MP, et al. Recombinant identification, molecular classification and proposed reference genomes for hepatitis delta virus. *J Viral Hepat* 2019; 26:183–190. doi: 10.1111/jvh.13010.
13. Verrier ER, Colpitts CC, Schuster C, Zeisel MB, Baumert TF. Cell Culture Models for the Investigation of Hepatitis B and D Virus Infection. *Viruses*. 2016 Sep 20;8(9):261. doi: 10.3390/v8090261.
14. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1782-1794. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323888.
15. Herrscher C, Pastor F, Burlaud-Gaillard J, Dumans A, Seigneuret F, Moreau A, Patient R, Eymieux S, de Rocquigny H, Hourieux C, Roingard P, Blanchard E. Hepatitis B virus entry into HepG2-NTCP cells requires clathrin-mediated endocytosis. *Cell Microbiol.* 2020 Aug;22(8):e13205. doi: 10.1111/cmi.13205.

16. Koh, C., Da, B. L., & Glenn, J. S. (2019). Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Coinfection. *Clinics in Liver Disease*. doi:10.1016/j.cld.2019.04.005
17. Dziri, S.; Rodriguez, C.; Gerber, A.; Brichtler, S.; Alloui, C.; Roulot, D.; Deny, P.; Pawlotsky, J.M.; Gordien, E.; Le Gal, F. Variable In Vivo Hepatitis D Virus (HDV) RNA Editing Rates According to the HDV Genotype. *Viruses* 2021, 13, 1572.
18. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(1 Suppl):S102-S116. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.013.
19. Pearlman B. Hepatitis Delta Infection: A Clinical Review. *Semin Liver Dis*. 2023 Aug;43(3):293-304. doi: 10.1055/a-2133-8614.
20. Asselah T, Loureiro D, Tout I, Castelnau C, Boyer N, Marcellin P, Mansouri A. Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver Int*. 2020 Feb;40 Suppl 1:54-60. doi: 10.1111/liv.14356.
21. Балмасова, И.П. Коинфекция вирусами гепатитов в и дельта: молекулярная биология возбудителей и перспективы фармакотерапии / И.П. Балмасова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2018. — № 2. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koinfektsiya-virusami-gepatitov-v-i-delta-molekulyarnaya-biologiya-vozbuditeley-i-perspektivy-farmakoterapii>.
22. Исаева, О.В. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза // / О.В. Исаева, К.К. Кюрегян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2019. — Т. 8, № 2. — С. 72–79. — <101': 10.24411/2305-3496-2019-12010.
23. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA*. 2023 Dec 26;330(24):2376-2387. doi: 10.1001/jama.2023.23242.
24. Nathalie Mentha, Sophie Clement, Francesco Negro, Dulce Alfaiate, A review on hepatitis D: From virology to new therapies, *Journal of Advanced Research*, Volume 17, 2019, Pages 3-15, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.009>.
25. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4580-4597. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4580.
26. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: the role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol* 2021; 74:686–699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.032.
27. Jaramillo CM, Navas MC. Variantes de escape del virus de la hepatitis B [Escape mutants of hepatitis B virus]. *Rev Chilena Infectol*. 2015 Apr;32(2):190-7. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182015000300008.
28. Tong, S., Li, J., Wands, J. R., & Wen, Y. (2013). Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications. *Emerging Microbes & Infections*, 2(3), e10–e10. doi:10.1038/emi.2013.10
29. Lazarevic, I.; Banko, A.; Miljanovic, D.; Cupic, M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses* 2019, 11, 778. <https://doi.org/10.3390/v11090778>
30. Ершов, Ф.И. Применение интерферонов 1-го и 2-го типов при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов // Вопросы вирусологии. — 2013. — № S1. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-interferonov-1-go-i-2-go-tipov-pri-virusnyh-infektsiyah>
31. Di Bisceglie A.M., Martin P., Kassianides C. et al. Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *N. Engl. J. Med*. 1989. Vol. 321, N 22. P. 1506-1510. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198911303212204>
32. Иммунология по Ярилину : учебник / под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 808 с. — ISBN 978-5-9704-4552-5. — DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-4552-5-IA-2021-1-808>.
33. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1997. Vol. 26, N 3, Suppl 1. P. 112S-121S. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510260720>
34. Lasfar A, Zloza A, Cohen-Solal KA. IFN-lambda therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov Today*. 2016 Jan;21(1):167-171. doi: 10.1016/j.drudis.2015.10.021.
35. Sommereyns C, Paul S, Staeheli P, Michiels T. IFN-lambda (IFN-lambda) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo. *PLoS Pathog*. 2008 Mar 14;4(3):e1000017. doi: 10.1371/journal.ppat.1000017. PMID: 18369468; PMCID: PMC2265414.
36. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol*. 2021 May;74(5):1200-1211. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.014. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33484770.
37. Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol*. 2016; 65: 483-489
38. Robert G. Gish MD *Advances in Viral Hepatitis B and D: Moving Toward The Goals of Elimination* Edited, USA, Volume 27, Issue 4, Pages 791-1022, A1-A6 (November 2023)
39. Zakrzewicz, Dariusz and Geyer, Joachim. "Interactions of Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide with host cellular proteins upon hepatitis B and D virus infection: novel potential targets for antiviral therapy" *Biological Chemistry*, vol. 404, no. 7, 2023, pp. 673-690. <https://doi.org/10.1515/hsz-2022-0345>
40. Булевиртид / [Электронный ресурс] // rlsnet.ru : [сайт]. — URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/bulevirtid-3941>
41. de Lédinghen V, Fougerou-Leurent C, Le Pabic E, Pol S, Alfaiate D, Lacombe K, Hilleret MN, Lascoux-Combe C, Minello A, Billaud E, Rosa I, Gervais A, Ratziu V, Ganne N, Pageaux GP, Leroy V, Loustaud-Ratti V, Mathurin P, Chas J, Jezequel C, Métivier S, Dumortier J, Arpurt JP, Asselah T, Roche B, Le Gruyer A, Valantin MA, Scholtès C, Gordien E, Tual C, Kortebi A, Coulibaly F, Rosenthal E, Subic-Levrero M, Roulot D, Zoulim F; ANRS HD EP01 BuleDelta study group. Treatment with bulevirtide in HIV-infected patients with chronic hepatitis D: ANRS HD EP01 BuleDelta and compassionate cohort. *JHEP Rep*. 2024 Mar 26;6(8):101057. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101057.
42. Degasperi E, Anolli MP, Uceda Renteria SC, Sambarino D, Borghi M, Perbellini R, Scholtes C, Facchetti F, Loglio A, Monico S, Fraquelli M, Costantino A, Ceriotti F, Zoulim F, Lampertico P. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Dec;77(6):1525-1531. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.016.
43. Dietz-Fricke C, Degasperi E, Jachs M, Maasoumy B, Reiter FP, Geier A, Grotenthaler JM, Berg CP, Sprinzl K, Zeuzem S, Gdiker J, Schlevogt B, Herta T, Wiegand J, Soffredini R, Wedemeyer H, Deterding K, Reiberger T, Lampertico P. Safety and efficacy of off-label bulevirtide monotherapy in patients with HDV with decompensated Child-B cirrhosis-A real-world case series. *Hepatology*. 2024 Mar 13. doi: 10.1097/HEP.0000000000000847.
44. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, Mamonova N, Geyvandova N, Morozov V, Sagalova O, Stepanova T, Berger A, Manuilov D, Suri V, An Q, Da B, Flaherty J, Osinusi A, Liu Y, Merle U, Schulze Zur Wiesch J, Zeuzem S, Ciesek S, Cornberg M, Lampertico P; MYR 301 Study Group. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2023 Jul 6;389(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa2213429.

45. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pântea V, Lazar S, Placinta G, Gherlan GS, Bogomolov P, Stepanova T, Morozov V, Syutkin V, Sagalova O, Manuilov D, Mercier RC, Ye L, Da BL, Chee G, Lau AH, Osinusi A, Bourliere M, Ratzu V, Pol S, Hilleret MN, Zoulim F. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med.* 2024 Jul 11;391(2):133-143. doi: 10.1056/NEJMoa2314134.
46. Zhentao Zhang, Qi Zhang, Yiwen Zhang, Yutao Lou, Luqi Ge, Wanli Zhang, Wen Zhang, Feifeng Song, Ping Huang, Role of sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) in HBV-induced hepatitis: Opportunities for developing novel therapeutics, *Biochemical Pharmacology*, Volume 219, 2024, 115956, ISSN 0006-2952, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115956>.
47. Thongsri P, Pewkliang Y, Borwornpinyo S, Wongkajornsilp A, Hongeng S, Sa-Ngiamsumton K. Curcumin inhibited hepatitis B viral entry through NTCP binding. *Sci Rep.* 2021 Sep 27;11(1):19125. doi: 10.1038/s41598-021-98243-x. PMID: 34580340; PMCID: PMC8476618.
48. Hsing Huang, Hsiu-Chen Huang, Wei-Chung Chiou, Lie-Chwen Lin, Jui-Chieh Chen, Hui-Kang Liu, Yu-Heng Lai, Cheng Huang, Ergosterol peroxide inhibits HBV infection by inhibiting the binding of the pre-S1 domain of LHBsAg to NTCP, *Antiviral Research*, Volume 195, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105184>.
49. Kirstgen, M.; Mller, S.F.; Lowjaga, K.A.A.T.; Goldmann, N.; Lehmann, F.; Alakurtti, S.; Yli-Kauhaluoma, J.; Baringhaus, K.-H.; Krieg, R.; Glebe, D.; et al. Идентификация новых ингибиторов проникновения HBV / HDV с помощью виртуального скрининга под руководством фармакофора и QSAR. *Вирусы* 2021, 13, 1489. <https://doi.org/10.3390/v13081489>
50. Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Matsunaga H, Iwamoto M, Kawai F, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Ito T, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A Novel Tricyclic Polyketide, Vanitaracin A, Specifically Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses by Targeting Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide. *J Virol.* 2015 Dec;89(23):11945-53. doi: 10.1128/JVI.01855-15. Epub 2015 Sep 16.
51. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. 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; 15:1167–1174. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2.
52. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, Karakaya F, Caliskan A, Karatayli E, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018; 67:1224–1236. doi: 10.1002/hep.29658.
53. Bazinet M, Pantea V, Ceboatarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following R E2139-Ca and Pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. *Hepatol Commun* 2021; 5:189–202. doi: 10.1002/hep4.1633.
54. 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; 133: 32-40.
- References**
- Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA.* 2023;330(24):2376–2387. doi:10.1001/jama.2023.23242
 - Lin, B. C., Defenbaugh, D. A. & Casey, J. L. Multimerization of hepatitis delta antigen is a critical determinant of RNA binding specificity. *J. Virol.* 84, 1406–1413 (2010).
 - Yardeni D, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis D-what is changing? *J Viral Hepat.* 2022; 29(4): 240-251. doi:10.1111/jvh.13651
 - Le Gal F, Brichtler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: a study of 2152 clinical strains. *Hepatology* 2017; 66:1826–1841. doi: 10.1002/hep.29574.
 - Vogt, A.; Wohlfart, S.; Urban, S.; Mier, W. Medical Advances in Hepatitis D Therapy: Molecular Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 10817. <https://doi.org/10.3390/ijms231810817>
 - Pierre Khalfi, Patrick T. Kennedy, Karim Majzoub, Tarik Asselah, Hepatitis D virus: Improving virological knowledge to develop new treatments, *Antiviral Research*, Volume 209, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105461>.
 - Thiyagarajah, K.; Basic, M.; Hildt, E. Cellular Factors Involved in the Hepatitis D Virus Life Cycle. *Viruses* 2023, 15, 1687. <https://doi.org/10.3390/v15081687>
 - Lucifora J, Delphin M. Current knowledge on hepatitis delta virus replication. *Antiviral Res* 2020; 179:104812doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104812.
 - Chemin I, Pujol FH, Scholtes C, Loureiro CL, Amirache F, Levrero M, et al. Preliminary evidence for hepatitis delta virus exposure in patients who are apparently not infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2021; 73:861–864. doi: 10.1002/hep.31453.
 - Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: the role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol* 2021; 74:686–699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.032.
 - Abbas Z, Abbas M. An Insight Into the Factors Affecting the Prevalence and Natural History of Hepatitis D. *Cureus.* 2023 Aug 12;15(8):e43362. doi: 10.7759/cureus.43362.
 - Miao Z, Zhang S, Ma Z, Hakim MS, Wang W, Peppelenbosch MP, et al. Recombinant identification, molecular classification and proposed reference genomes for hepatitis delta virus. *J Viral Hepat* 2019; 26:183–190. doi: 10.1111/jvh.13010.
 - Verrier ER, Colpitts CC, Schuster C, Zeisel MB, Baumert TF. Cell Culture Models for the Investigation of Hepatitis B and D Virus Infection. *Viruses.* 2016 Sep 20;8(9):261. doi: 10.3390/v8090261.
 - Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut.* 2021 Sep;70(9):1782-1794. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323888.
 - Herrscher C, Pastor F, Burlaud-Gaillard J, Dumans A, Seigneuret F, Moreau A, Patient R, Eymieux S, de Rocquigny H, Hourieux C, Roingeard P, Blanchard E. Hepatitis B virus entry into HepG2-NTCP cells requires clathrin-mediated endocytosis. *Cell Microbiol.* 2020 Aug;22(8):e13205. doi: 10.1111/cmi.13205.
 - Koh, C., Da, B. L., & Glenn, J. S. (2019). Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Coinfection. *Clinics in Liver Disease.* doi:10.1016/j.cld.2019.04.005
 - Dziri, S.; Rodriguez, C.; Gerber, A.; Brichtler, S.; Alloui, C.; Roulot, D.; Deny, P.; Pawlotsky, J.M.; Gordien, E.; Le Gal, F. Variable In Vivo Hepatitis D Virus (HDV) RNA Editing Rates According to the HDV Genotype. *Viruses* 2021, 13, 1572.
 - Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(1 Suppl):S102-S116. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.013.
 - Pearlman B. Hepatitis Delta Infection: A Clinical Review. *Semin Liver Dis.* 2023 Aug;43(3):293-304. doi: 10.1055/a-2133-8614.
 - Asselah T, Loureiro D, Tout I, Castelnau C, Boyer N, Marcellin P, Mansouri A. Future treatments for hepatitis del-

- ta virus infection. *Liver Int.* 2020 Feb;40 Suppl 1:54-60. doi: 10.1111/liv.14356.
21. Balmasova I.P., Sepiashvili R.I., Slavyanskaya T.A., Malova E.S., Sepiashvili YA.R. Koinfekciya virusami gepatitov v i del'ta: molekulyarnaya biologiya vzbuditelej i perspektivy farmakoterapii // *ZHurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2018. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koinfektsiya-virusami-gepatitov-v-i-delta-molekulyarnaya-biologiya-vzbuditelej-i-perspektivy-farmakoterapii>.
22. Isaeva O.V., Kyuregyan K.K. Virusnyj gepatit del'ta: neodocenennaya ugroza // *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019. T. 8, № 2. S. 72-79. <101': 10.24411/2305-3496-2019-12010.
23. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA*. 2023 Dec 26;330(24):2376-2387. doi: 10.1001/jama.2023.23242.
24. Nathalie Mentha, Sophie Clément, Francesco Negro, Dulce Alfiate, A review on hepatitis D: From virology to new therapies, *Journal of Advanced Research*, Volume 17, 2019, Pages 3-15, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.009>.
25. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4580-4597. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4580.
26. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: the role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol* 2021; 74:686–699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.032.
27. Jaramillo CM, Navas MC. Variantes de escape del virus de la hepatitis B [Escape mutants of hepatitis B virus]. *Rev Chilena Infectol*. 2015 Apr;32(2):190-7. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182015000300008.
28. Tong, S., Li, J., Wands, J. R., & Wen, Y. (2013). Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications. *Emerging Microbes & Infections*, 2(3), e10–e10. doi: 10.1038/emi.2013.10
29. Lazarevic, I.; Banko, A.; Miljanovic, D.; Cupic, M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses* 2019, 11, 778. <https://doi.org/10.3390/v11090778>
30. Ershov F. I. Primenenie interferonov 1-go i 2-go tipov pri virusnyh infekciyah // *Voprosy virusologii*. 2013. №S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-interferonov-1-go-i-2-go-tipov-pri-virusnyh-infektsiyah>
31. Di Bisceglie A.M., Martin P., Kassianides C. et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321, N 22. P. 1506-1510. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198911303212204>
32. *Immunologiya po YArilinu: uchebnik / pod red. S.A. Nedospasova, D.V. Kuprasha. - 2-e izd., ispr. i dop. - Moskva: GEOTAR-Media, 2021. 808 s. ISBN 978-5-9704-4552-5. DOI: https://doi.org/10.33029/9704-4552-5-IA-2021-1-808*
33. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1997. Vol. 26, N 3, Suppl 1. P. 112S-121S. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510260720>
34. Lasfar A, Zloza A, Cohen-Solal KA. IFN-lambda therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov Today*. 2016 Jan;21(1):167-171. doi: 10.1016/j.drudis.2015.10.021.
35. Sommereyns C, Paul S, Staeheli P, Michiels T. IFN-lambda (IFN-lambda) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo. *PLoS Pathog*. 2008 Mar 14;4(3):e1000017. doi: 10.1371/journal.ppat.1000017. PMID: 18369468; PMCID: PMC2265414.
36. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol*. 2021 May;74(5):1200-1211. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.014. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33484770.
37. Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol*. 2016; 65: 483-489
38. Robert G. Gish MD *Advances in Viral Hepatitis B and D: Moving Toward The Goals of Elimination* Edited, USA, Volume 27, Issue 4, Pages 791-1022, A1-A6 (November 2023)
39. Zakrzewicz, Dariusz and Geyer, Joachim. "Interactions of Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide with host cellular proteins upon hepatitis B and D virus infection: novel potential targets for antiviral therapy" *Biological Chemistry*, vol. 404, no. 7, 2023, pp. 673-690. <https://doi.org/10.1515/hsz-2022-0345>
40. Bulevirtid / [Elektronnyj resurs]// rlsnet.ru : [сайт]. — URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/bulevirtid-3941>
41. de Lédinghen V, Fougerou-Leurent C, Le Pabic E, Pol S, Alfiate D, Lacombe K, Hilleret MN, Lascoux-Combe C, Minello A, Billaud E, Rosa I, Gervais A, Ratzu V, Ganne N, Pageaux GP, Leroy V, Loustaud-Ratti V, Mathurin P, Chas J, Jezequel C, Métivier S, Dumortier J, Arpurt JP, Asselah T, Roche B, Le Gruyer A, Valantin MA, Scholtès C, Gordien E, Tual C, Kortebi A, Coulibaly F, Rosenthal E, Subic-Levrero M, Roulot D, Zoulim F; ANRS HD EP01 BuleDelta study group. Treatment with bulevirtide in HIV-infected patients with chronic hepatitis D: ANRS HD EP01 BuleDelta and compassionate cohort. *JHEP Rep*. 2024 Mar 26;6(8):101057. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101057.
42. Degasperis E, Anolli MP, Uceda Renteria SC, Sambarino D, Borghi M, Perbellini R, Scholtes C, Facchetti F, Loglio A, Monico S, Fraquelli M, Costantino A, Ceriotti F, Zoulim F, Lampertico P. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Dec;77(6):1525-1531. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.016.
43. Dietz-Fricke C, Degasperis E, Jachs M, Maasoumy B, Reiter FP, Geier A, Grottenthaler JM, Berg CP, Sprinzl K, Zeuzem S, Gödiker J, Schlevogt B, Herta T, Wiegand J, Soffredini R, Wedemeyer H, Deterding K, Reiberger T, Lampertico P. Safety and efficacy of off-label bulevirtide monotherapy in patients with HDV with decompensated Child-B cirrhosis-A real-world case series. *Hepatology*. 2024 Mar 13. doi: 10.1097/HEP.0000000000000847.
44. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, Mamonova N, Geyvandova N, Morozov V, Sagalova O, Stepanova T, Berger A, Manuilov D, Suri V, An Q, Da B, Flaherty J, Osinusi A, Liu Y, Merle U, Schulze Zur Wiesch J, Zeuzem S, Ciesek S, Cornberg M, Lampertico P; MYR 301 Study Group. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2023 Jul 6;389(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa2213429.
45. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pantea V, Lazar S, Placinta G, Gherlan GS, Bogomolov P, Stepanova T, Morozov V, Syutkin V, Sagalova O, Manuilov D, Mercier RC, Ye L, Da BL, Chee G, Lau AH, Osinusi A, Bourliere M, Ratzu V, Pol S, Hilleret MN, Zoulim F. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):133-143. doi: 10.1056/NEJMoa2314134.
46. Zhentao Zhang, Qi Zhang, Yiwen Zhang, Yutao Lou, Luqi Ge, Wanli Zhang, Wen Zhang, Feifeng Song, Ping Huang, Role of sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) in HBV-induced hepatitis: Opportunities for developing novel therapeutics, *Biochemical Pharmacology*, Volume 219, 2024, 115956, ISSN 0006-2952, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115956>.
47. Thongsri P, Pewkliang Y, Borwornpinyo S, Wongkajornsilp A, Hongeng S, Sa-Ngiamsumton K. Curcumin inhibited hepatitis B viral entry through NTCP binding. *Sci Rep*. 2021

Sep 27;11(1):19125. doi: 10.1038/s41598-021-98243-x. PMID: 34580340; PMCID: PMC8476618.

48. Hsing Huang, Hsiu-Chen Huang, Wei-Chung Chiou, Lie-Chwen Lin, Jui-Chieh Chen, Hui-Kang Liu, Yu-Heng Lai, Cheng Huang, Ergosterol peroxide inhibits HBV infection by inhibiting the binding of the pre-S1 domain of LHBsAg to NTCP, *Antiviral Research*, Volume 195, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105184>.

49. Kirstgen, M.; Müller, S.F.; Lowjaga, K.A.A.T.; Goldmann, N.; Lehmann, F.; Alakurti, S.; Yli-Kauhaluoma, J.; Baringhaus, K.-H.; Krieg, R.; Glebe, D.; et al. Идентификация новых ингибиторов проникновения HBV/HDV с помощью виртуального скрининга под руководством фармакофора и QSAR. *Вирусы* 2021, 13, 1489. <https://doi.org/10.3390/v13081489>

50. Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Matsunaga H, Iwamoto M, Kawai F, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Ito T, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A Novel Tricyclic Polyketide, Vanitaracin A, Specifically Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses by Targeting Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide. *J Virol*. 2015 Dec;89(23):11945-53. doi: 10.1128/JVI.01855-15. Epub 2015 Sep 16.

51. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. 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; 15:1167–1174. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2.

52. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, Karakaya F, Caliskan A, Karatayli E, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018; 67:1224–1236. doi: 10.1002/hep.29658.

53. Bazinet M, Pantea V, Ceboatarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following R E2139-Ca and Pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. *Hepatol Commun* 2021; 5:189–202. doi: 10.1002/hep4.1633.

54. 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; 133: 32-40.

Авторский коллектив:

Железнова Алина Сергеевна — младший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: +7-953-878-14-66, e-mail: zheleznova_as@vector.nsc.ru

Свирин Кирилл Анатольевич — младший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: +7-913-107-60-67, e-mail: svirin_ka@vector.nsc.ru

Карташов Михаил Юрьевич — старший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», к.б.н.; тел.: +7-923-419-31-92, e-mail: kartashov_myu@vector.nsc.ru