

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-40-46
УДК 616.36-002.2-072.7-085.281.8



Отсутствие тканевого вирусологического ответа как предиктор рецидива хронического гепатита D после завершения терапии булевиридом

П.О. Богомолов^{1,2,3}, Н.А. Шуб³, Н.А. Гасилова⁴, А.А. Беякова⁴, Ц.Г. Лиджиева⁴, Е.А. Кондрашева⁴, Н.А. Барсукова^{1*}, М.В. Арапова³, Е.А. Исаева¹, С.В. Коблов¹, М.В. Калашников^{1,5}, О.С. Кузьмина¹, А.Ю. Демьянов¹, А.О. Буеверов^{1,5}, И.В. Маев²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ООО «Центр таргетной терапии», Москва, Российская Федерация

⁴ ООО «Инвитро-Москва», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: оценить значение положительного результата полимеразной цепной реакции на РНК вируса гепатита D (HDV РНК) в биоптате печени больных хроническим гепатитом D (ХГД) после завершения противовирусной терапии (ПВТ) в качестве предиктора рецидива инфекции.

Материалы и методы. В исследование был включен 21 пациент с ХГД, которые получали комбинированную ПВТ пегинтерфероном альфа и булевиридом в течение 48 недель и продолжали монотерапию булевиридом в течение 48–96 недель, то есть общая продолжительность противовирусной терапии составила 96–144 недели. У всех пациентов HDV РНК перестала определяться в сыворотке крови через 24–96 недель от начала лечения при сохранении авиремии не менее 48 недель до завершения противовирусной терапии. В конце лечения всем пациентам была выполнена биопсия печени с определением HDV РНК в ткани печени.

Результаты. Из 21 пациента с сохранением полного вирусологического ответа (негативный результат полимеразной цепной реакции на HDV РНК) в сыворотке у 8 (38 %) в ткани печени была обнаружена HDV РНК, то есть не достигнут тканевой вирусологический ответ. У всех 8 пациентов в течение 24 недель после прекращения ПВТ наблюдался рецидив ХГД.

Выводы. У пациентов с ХГД с полным сывороточным вирусологическим ответом отсутствие тканевого вирусологического ответа (обнаружение HDV РНК в биоптате печени) является предиктором рецидива, что служит основанием для продолжения ПВТ.

Ключевые слова: хронический гепатит D, противовирусная терапия, булевирид, биопсия печени, полный вирусологический ответ, тканевой вирусологический ответ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Богомолов П.О., Шуб Н.А., Гасилова Н.А., Беякова А.А., Лиджиева Ц.Г., Кондрашева Е.А., Барсукова Н.А., Арапова М.В., Исаева Е.А., Коблов С.В., Калашников М.В., Кузьмина О.С., Демьянов А.Ю., Буеверов А.О., Маев И.В. Отсутствие тканевого вирусологического ответа как предиктор рецидива хронического гепатита D после завершения терапии булевиридом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(5):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-40-46>

Lack of Tissue Virological Response as a Predictor of Relapse in Chronic Hepatitis D after Completion Bulevirtide Therapy

Pavel O. Bogomolov^{1,2,3}, Nadezhda A. Shub³, Natalia A. Gasilova⁴, Anna A. Belyakova⁴, Cagan G. Lidzhieva⁴, Elena A. Kondrasheva⁴, Natalia A. Barsukova^{1*}, Mariya V. Arapova³, Ekaterina A. Isaeva¹, Sergei V. Koblov¹, Mikhail V. Kalashnikov^{1,5}, Olga S. Kuzmina¹, Alexander Yu. Demyanov¹, Alexey O. Bueverov^{1,5}, Igor V. Maev²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ ООО Target Therapy Center, Moscow, Russian Federation

⁴ ООО Invitro-Moscow, Moscow, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the significance of a positive polymerase chain reaction result for hepatitis D virus RNA (HDV RNA) in liver biopsy specimens of patients with chronic hepatitis D (CHD) after completion of antiviral therapy (AVT) as a predictor of infection relapse.

Materials and methods. The study included 21 patients with CHD who received combined AVT with peginterferon alpha and bulevirtide for 48 weeks, followed by bulevirtide monotherapy for 48–96 weeks, making the total duration of antiviral therapy 96–144 weeks. In all patients HDV RNA became undetectable in serum 24–96 weeks from the start of treatment, with aviremia maintained for at least 48 weeks until the end of AVT. At the end of treatment, all patients underwent liver biopsy to detect HDV RNA in liver tissue.

Results. Out of 21 patients with sustained complete virological response (negative polymerase chain reaction result for HDV RNA in serum), 8 (38 %) had HDV RNA detected in liver tissue, indicating that a tissue virological response was not achieved. All 8 patients experienced a relapse of CHD within 24 weeks after discontinuing AVT.

Conclusions. In patients with chronic hepatitis D who have achieved a complete virological response in serum, the absence of a virological response in liver tissue (detection of HDV RNA in liver biopsy) is a predictor of relapse, providing a rationale for the continuation of antiviral therapy.

Keywords: chronic hepatitis D, antiviral therapy, bulevirtide, liver biopsy, complete virological response, tissue virological response

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bogomolov P.O., Shub N.A., Gasilova N.A., Belyakova A.A., Lidzheva C.G., Kondrasheva E.A., Barsukova N.A., Arapova M.V., Isaeva E.A., Koblov S.V., Kalashnikov M.V., Kuzmina O.S., Demyanov A.Yu., Bueverov A.O., Maev I.V. Lack of Tissue Virological Response as a Predictor of Relapse in Chronic Hepatitis D after Completion Bulevirtide Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(5):40–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-5-40-46>

Вступление

Хронический гепатит D (ХГД) — наиболее агрессивное инфекционное заболевание среди всех вирусных гепатитов, характеризующееся быстрым прогрессированием фиброза и высокой частотой развития неблагоприятных печеночных исходов. Приблизительно 18 % пациентов с хроническим гепатитом D на момент постановки диагноза имеют цирроз печени, а это, в свою очередь, обуславливает высокую смертность от осложнений цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–6].

Несмотря на существующее кодирование по системе МКБ-10, ХГД рассматривается не как форма инфекции гепатита В, а как отдельная нозология, поскольку течение и методы лечения этих двух заболеваний кардинально отличаются.

Из-за отсутствия стандартов скрининга и недоступности тестирования маркеров HDV (hepatitis D virus) у пациентов с HBV-инфекцией (hepatitis B virus) точное определение глобального распространения HDV-инфекции затруднительно. По приблизительным расчетам, количество инфицированных HDV в мире оценивается примерно как 12 миллионов человек, вирус выявляется у 5 % пациентов с HBV-инфекцией [6].

С другой стороны, распространенность HDV-инфекции у пациентов с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой гораздо выше и, по данным одного исследования, составляет 18 и 20 % соответственно, что подчеркивает необходимость поиска оптимальных методов противовирусной терапии с высокой эффективностью [7].

Отсутствие собственных ферментных систем, сложный жизненный цикл вируса, недоступность в ряде случаев чувствительных тест-систем обуславливают сложности в выборе оптимальной тактики

и длительности лечения. Оценка эффективности лечения осуществляется при помощи количественного определения РНК HDV в сыворотке крови методом ПЦР, а устойчивый вирусологический ответ (УВО), по аналогии с хроническим гепатитом С, определяется как отсутствие РНК HDV через 24 недели после окончания противовирусной терапии.

До недавнего времени лечение ХГД не имело больших перспектив в связи с очень низким достижением излечения на фоне терапии пегилированным интерфероном альфа, который, по всей видимости, может иметь ограниченную эффективность за счет иммуномодулирующего действия или прямого противовирусного действия на вирус-помощник — HBV [8]. Первые клинические исследования указывали на то, что интерфероновая терапия обеспечивает достижение УВО примерно у 30 % пациентов с гепатитом D [9]. Тем не менее данные последующих исследований не подтвердили первоначальный оптимизм. С применением более чувствительных методов диагностики было выявлено, что даже среди пациентов, предположительно достигших УВО, РНК HDV сохраняется после завершения курса лечения. Таким образом, реальная эффективность интерфероновой терапии составила всего 9–10 % [10].

Применение аналогов нуклеоз(т)идов, используемых для лечения хронического гепатита В, при хроническом гепатите D также не дало значимого эффекта и не вошло в клиническую практику, однако их назначают по показаниям к лечению хронического гепатита В: высокая вирусная нагрузка (HBV DNA > 2000 МЕ/мл) в сочетании с повышением уровня печеночных трансаминаз, наличие цирроза печени [11, 12].

Исследование жизненного цикла вируса гепатита D привело к созданию лекарственного препарата булевертида — ингибитора входа вирусов гепатита В и D в гепатоцит, на сегодняшний день единственного лекарства, одобренного для лечения HDV-инфекции. В ходе клинических испытаний булевертид продемонстрировал свою эффективность и безопасность, что стало началом новой эры в терапии этого заболевания.

Булевертид является структурным аналогом L-формы HBsAg; механизм его действия основан на подавлении связывания вириона с рецептором входа вирусов гепатита В и D в гепатоцит — натрий-таурохолат котранспортным полипептидом — за счет конкурентного взаимодействия молекулы с активным участком рецептора [13, 14]. В 2019 г. препарат был зарегистрирован в Российской Федерации, а в 2020 г. получил разрешение ЕМА (European Medicines Agency, Европейское агентство по лекарственным препаратам) на применение в странах Европейского союза для лечения взрослых больных ХГД на стадии компенсированного заболевания печени [15–17]. Однако до сих пор не определена оптимальная продолжительность терапии, а существующие на сегодняшний день методы оценки вирусологического ответа не позволяют надежно прогнозировать отсутствие рецидива инфекции после завершения этиотропной терапии. Таким образом, существует потребность в способе прогнозирования рецидива гепатита D до завершения противовирусной терапии. Включение в алгоритм ведения пациентов в клинических исследованиях выявления РНК HDV в гепатобиоптате позволит сформировать правила завершения противовирусной терапии и улучшить результаты лечения пациентов с хроническим гепатитом D.

Цель исследования

Оценить значение положительного результата полимеразной цепной реакции на HDV РНК в биоптате печени (отсутствие тканевого вирусологического ответа) больных хроническим гепатитом D после завершения противовирусной терапии (ПВТ) в качестве предиктора рецидива инфекции.

Пациенты и методы

В исследование включен 21 пациент с ХГД. Пациенты соответствовали критериям включения (подписанное информированное согласие на участие в исследовании, сбор и использование данных; возраст 18 лет и старше; базовая комбинированная терапия булевертидом в сочетании с пэгинтерфероном альфа в течение не менее 48 недель с продолжением монотерапии булевертидом от 48 до 96 недель; отрицательный качественный ПЦР-тест на РНК HDV в периферической крови в течение не менее 48 недель противовирусной терапии перед включением в исследование; отсутствие активного воспаления печени; наличие биопсии

печени, которая проводится в рамках рутинной практики (не ранее чем за 3 недели до включения в исследование) или планирование проведения биопсии печени до прекращения приема булевертида).

Критериями исключения являлись: наличие аутоиммунного гепатита, лекарственного или алкогольного поражения печени, болезни Вильсона — Коновалова, коинфекции вирусом гепатита С, умеренной/тяжелой дисфункции почек/печени; отсутствие информированного согласия. Также в исследовании не участвовали пациенты, получающие терапию по поводу хронического гепатита В (ХГВ) и ХГД не в соответствии со стандартной практикой или с нарушениями Инструкции по медицинскому применению препарата булевертид.

В исследовании участвовали пациенты от 29 до 67 лет, средний возраст пациентов составил 49,1 года. Почти половина пациентов (10 человек, 48 %) были мужчины. У 12 пациентов (57 %) был минимальный фиброз печени (F0-2 по METAVIR), а у 9 пациентов (43 %) выявлен выраженный фиброз или цирроз печени (F3-4 по METAVIR) по данным неинвазивной диагностики плотности печени с использованием транзиентной эластографии (FibroScan). Продолжительность терапии занимала от 96 до 144 недель (табл. 1).

Пациенты получали комбинированную ПВТ пэгинтерфероном альфа в дозе 1,5 мкг на килограмм массы тела в сутки подкожно и булевертидом в дозе 2 мг в сутки подкожно в течение 48 недель и продолжали монотерапию булевертидом в течение 48–96 недель. У всех пациентов ежемесячно исследовали сыворотку крови на HDV РНК методом ПЦР. Спустя 24–96 недель противовирусной терапии РНК HDV перестала определяться (достигнут полный вирусологический ответ) у всех пациентов. Достижение авиремии сопровождалось биохимическим ответом в виде нормализации активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (согласно нормам, указанным в лабораторном бланке), а также наблюдалось снижение выраженности фиброза печени по данным эластографии печени у большинства пациентов (табл. 2).

При достижении и сохранении не менее 48 недель полного вирусологического ответа всем пациентам была выполнена пункционная биопсия печени с целью оценки гистологического ответа и определения HDV РНК методом ПЦР в печеночной ткани.

Полученные биоптаты печеночной ткани разделялись для гистологического и вирусологического исследования. Гепатобиоптат для морфологического исследования фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине, забуференном по Лилли. Ткань печени размером 3–5 мм для вирусологического исследования помещалась в физиологический раствор и доставлялась в ПЦР-лабораторию. Доставка гепатобиоптата при температуре 18–25 °С осуществлялась в течение 2 часов, при температуре 2–8 °С — не более суток, при температуре минус 18–60 °С — до 2 недель.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов ($n = 21$)**Table 1.** Initial characteristics of the patients ($n = 21$)

Параметр / <i>Parameter</i>	Средний показатель / <i>Mean value</i>
Возраст, лет / <i>Age, years</i>	49,1 (CO / SD – 10,6)
Мужчины, n (%) / <i>Men, n (%)</i>	10 (48 %)
АЛТ, Ед./л / <i>ALT, U/L</i>	79,4 (CO / SD – 63,5) 95% ДИ / 95% CI: 53,6–105,6
Число пациентов с F3–F4 (METAVIR), n (%) <i>Number of patients with F3–F4 (METAVIR), n (%)</i>	9 (43 %)
Плотность ткани печени, кПа / <i>Liver stiffness, kPa</i>	10,5 (CO / SD – 4,7) 95% ДИ / 95% CI: 8,7–12,7

Примечание: CO – стандартное отклонение; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Note: SD – standard deviation; CI – confidence interval.

Таблица 2. Динамика АЛТ и фиброза печени у пациентов после терапии ($n = 21$)**Table 2.** Dynamics of ALT and liver fibrosis in patients after therapy ($n = 21$)

Параметр / <i>Parameter</i>	Исходно / <i>Baseline</i> (средний показатель / <i>mean value</i>)	После терапии / <i>After therapy</i> (средний показатель / <i>mean value</i>)
АЛТ, Ед./л / <i>ALT, U/L</i>	79,4 (CO / SD – 63,5) 95% ДИ / 95% CI: 53,6–105,6	31,1 (CO / SD – 38,3) 95% ДИ / 95% CI: 18,9–48,2
	$p = 0,000001$	
Плотность ткани печени, кПа / <i>Liver stiffness, kPa</i>	10,5 (CO / SD – 4,7) 95% ДИ / 95% CI: 8,7–12,7	9,4 (CO / SD – 4,3) 95% ДИ / 95% CI: 7,7–11,3
	$p = 0,1193$	

Примечание: CO – стандартное отклонение; 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Note: SD – standard deviation; CI – confidence interval.

Далее к гепатобиоптату пациента добавлялось 0,5 мл лизирующего раствора и производилось перемешивание пипетированием 3–4 раза, полученный образец помещался в термостат при 65 °C на 10 минут. В процессе термостатирования образец перемешивался пипетированием 2 раза, после чего центрифугировался в течение 1 минуты при 13000 об./мин, для проведения ПЦР использовалась полученная из образца надосадочная жидкость и набор реагентов для качественного определения РНК вируса гепатита D в сыворотке крови.

Выделение РНК из биоптата печени и ПЦР-амплификацию проводили с использованием набора реагентов для качественного определения РНК HDV в сыворотке крови («РеалБест Экстракция 100» и «РеалБест РНК ВГD», АО «Вектор-Бест», Россия). Аналитическая чувствительность метода составляет 100 коп./мл РНК HDV при выделении РНК из 100 мкл пробы, а специфичность – 100 %.

Результаты

Из 21 пациента, у которых был достигнут и на фоне противовирусной терапии сохранялся полный вирусологический ответ (авиремия на фоне противовирусной терапии), у 8 (38 %) в ткани печени была обнаружена HDV РНК. У всех 8 пациентов в течение 24 недель после

прекращения ПВТ наблюдался рецидив ХГD, проявляющийся позитивным результатом ПЦР на HDV РНК в сыворотке и повышением активности трансаминаз.

Обсуждение

Традиционная оценка ответа на ПВТ у больных ХГD основана на выявлении и количественном определении РНК вируса гепатита D в сыворотке крови методом ПЦР [16]. Однако разработка надежных методов анализа HDV РНК затруднена ввиду гетерогенности вируса (по меньшей мере 8 генотипов и несколько субгенотипов), быстрой эволюцией возбудителя и особенностями вторичной структуры РНК. Различные методики экстракции HDV РНК, дизайн тестовых праймеров и зондов, общие недостатки стандартизации способствуют существенной вариабельности эксплуатационных характеристик исследовательских и коммерческих тестов. Многими лабораториями для определения предела чувствительности их тестов используется доступный уже более 10 лет стандарт Всемирной организации здравоохранения на HDV РНК, который облегчает сравнение уровней РНК в разных исследовательских центрах [18–21].

Более того, нет оснований полагать, что достижение авиремии во время ПВТ свидетельствует об излечении от инфекции и гарантирует

предотвращение рецидива ХГД [1]. До настоящего времени предметом обсуждения являются правила завершения противовирусной терапии, поскольку авиремия на разных сроках ПВТ не может служить надежным предиктором УВО. Исследования, основанные на детекции маркеров HDV в гепатоцитах, позволяют констатировать уменьшение числа HDV-инфицированных гепатоцитов после завершения лечения бупреведином [17].

В данном исследовании мы постарались продемонстрировать, что присутствие HDV РНК в ткани печени является важным маркером активной

репликации и, следовательно, абсолютным предиктором рецидива после завершения терапии. Несмотря на длительный период авиремии в процессе ПВТ (от 48 до 96 недель), у всех пациентов с тканевой персистенцией вируса наблюдался рецидив ХГД после прекращения лечения.

Таким образом, у пациентов с ХГД с достижением авиремии отсутствие тканевого вирусологического ответа, то есть обнаружение HDV РНК в биоптате печени, выступает в роли надежного предиктора рецидива, что служит основанием для продолжения ПВТ.

Литература / References

- Kamal H., Westman G., Falconer K., Dube A.-S., Weiland O., Haverinen S., et al. Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: The impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology*. 2020;72(4):1177–90. DOI: 10.1002/hep.31214
- 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;70(9):1782–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323888
- Sausen F.G., Shechter O., Bietsch W., Shi Z., Miller S.M., Gallo E.O., et al. Hepatitis B and hepatitis D viruses: A comprehensive update with an immunological focus. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15973. DOI: 10.3390/ijms232415973
- Lombardo D., Franzè M.S., Caminiti G., Pollicino T. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma. *Pathogens*. 2024;13(5):362. DOI: 10.3390/pathogens13050362
- Negro F., Lok A.S. Hepatitis D: A review. *JAMA*. 2023;330(24):2376–87. DOI: 10.1001/jama.2023.23242
- Stockdale A.J., Kreuels B., Henrion M.Y.R., Giorgi E., Kyomuhangi I., Martel C., et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523–32. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.008
- Miao Z., Zhang S., Ou X., Li S., Ma Z., Wang W., et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221(10):1677–87. DOI: 10.1093/infdis/jiz633
- McNair A.N., Cheng D., Monjardino J., Thomas H.C., Kerr I.M. Hepatitis delta virus replication *in vitro* is not affected by interferon-alpha or -gamma despite intact cellular responses to interferon and dsRNA. *J Gen Virol*. 1994;75(Pt 6):1371–8. DOI: 10.1099/0022-1317-75-6-1371
- Abdrakhman A., Ashimkhanova A., Almawi W.Y. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res*. 2021;185:104995. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104995
- Bremer B., Anastasiou O.E., Hardtke S., Caruntu F.A., Curescu M.G., Yalcin K., et al. Residual low HDV viraemia is associated HDV RNA relapse after PEG-IFN α -based antiviral treatment of hepatitis delta: Results from the HIDIT-II study. *Liver Int*. 2021;41(2):295–9. DOI: 10.1111/liv.14740
- Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G.N., Erhardt A., Çakaloğlu Y., Degerçekin H., et al.; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364(4):322–31. DOI: 10.1056/NEJMoa0912696
- Brancaccio G., Fasano M., Grossi A., Santantonio T.A., Gaeta G.B. Clinical outcomes in patients with hepatitis D, cirrhosis and persistent hepatitis B virus replication, and receiving long-term tenofovir or entecavir. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(8):1071–6. DOI: 10.1111/apt.15188
- Urban S., Bartenschlager R., Kubitz R., Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014;147(1):48–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.030
- Blank A., Eidam A., Haag M., Hohmann N., Burhenne J., Schwab M., et al. The NTCP-inhibitor Myrcludex B: Effects on bile acid disposition and tenofovir pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):341–8. DOI: 10.1002/cpt.744
- Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N., Macievich M., Kokina K., Petrachenkova M., et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol*. 2016;65(3):490–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.016
- Dietz-Fricke C., Tacke F., Zöllner C., Demir M., Schmidt H.H., Schramm C., et al. Treating hepatitis D with bulevirtide – real-world experience from 114 patients. *JHEP Rep*. 2023;5(4):100686. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100686
- Allweiss L., Volmari A., Suri V., Wallin J.J., Flaherty J.F., Manuilov D., et al. Blocking viral entry with bulevirtide reduces the number of HDV infected hepatocytes in human liver biopsies. *J Hepatol*. 2024;80(6):882–91. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.01.035
- Wedemeyer H., Leus M., Battersby T.R., Glenn J., Gordien E., Kamili S., et al. HDV RNA assays: Performance characteristics, clinical utility and challenges. *Hepatology*. 2023;10.1097/HEP.0000000000000584. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000584
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. 2023;79(2):433–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001
- Queiroz J.A., Roca T.P., Souza R.B., Fellype L., Alves de Souza L.F., Passos-Silva A., et al. Development of quantitative multiplex RT-qPCR one step assay for detection of hepatitis delta virus. *Sci Rep*. 2023;13(1):12073. DOI: 10.1038/s41598-023-37756-z
- Jachs M., Panzer M., Hartl L., Schwarz M., Balcar L., Camp J.V., et al. Long-term follow-up of patients discontinuing bulevirtide treatment upon long-term HDV-RNA suppression. *JHEP Rep*. 2023;5(8):100751. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100751

Сведения об авторах

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, руководитель отделения и ведущий научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: bogomolov.po@ums-03.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Шуб Надежда Анатольевна — заместитель главного врача по экономическим вопросам, ООО «Центр таргетной терапии».

Контактная информация: nadya.shub@icloud.com; 125008, г. Москва, ул. Большая Академическая, 39, корп. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6865-8210>

Гасилова Наталья Александровна — заведующая лабораторией молекулярной диагностики клинико-диагностической лаборатории «ИНВИТРО-Москва», ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО».

Контактная информация: ngasilova@invitro.ru; 105037, г. Москва, ул. 2-я Прядильная, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7527-5918>

Белякова Анна Александровна — кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО».

Контактная информация: abelyakova@invitro.ru; 121059, г. Москва, ул. Киевская, 9/2, пом. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3031-7189>

Лиджиева Цаган Гаряевна — врач клинической лабораторной диагностики, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО».

Контактная информация: tglidzhieva@invitro.ru; 121059, г. Москва, ул. Киевская, 7/2, пом. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1279-6885>

Кондрашева Елена Анатольевна — директор департамента лабораторных технологий, ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО».

Контактная информация: ekondrasheva@invitro.ru; 121059, г. Москва, ул. Киевская, 9/2, пом. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8240-5452>

Барсукова Наталья Александровна* — научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Контактная информация: kononat@yandex.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1892-2508>

Арапова Мария Валерьевна — врач-гастроэнтеролог, ООО «Центр таргетной терапии».

Контактная информация: arapova.mv@ums-03.ru; 125008, г. Москва, ул. Большая Академическая, 39, корп. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1755-0021>

Information about the authors

Pavel O. Bogomolov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department and Leading Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Contact information: bogomolov.po@ums-03.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Nadezhda A. Shub — Deputy Chief Physician for Economic Affairs, ООО Target Therapy Center.

Contact information: nadya.shub@icloud.com; 125008, Moscow, Bolshaya Akademicheskaya str., 39, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6865-8210>

Natalia A. Gasilova — Head of the Laboratory of Molecular Diagnostics of the Clinical Diagnostic Laboratory “INVITRO-Moscow”, ООО Independent Laboratory INVITRO.

Contact information: ngasilova@invitro.ru; 105037, Moscow, 2-ya Prjadilnaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7527-5918>

Anna A. Belyakova — Cand. Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, ООО Independent Laboratory INVITRO.

Contact information: abelyakova@invitro.ru; 121059, Moscow, Kievskaya str., 9/2, room 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3031-7189>

Cagan G. Lidzhieva — Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, ООО Independent Laboratory INVITRO.

Contact information: tglidzhieva@invitro.ru; 121059, Moscow, Kievskaya str., 7/2, room 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1279-6885>

Elena A. Kondrasheva — Director of the Laboratory Technology Department, ООО Independent laboratory INVITRO.

Contact information: ekondrasheva@invitro.ru; 121059, Moscow, Kievskaya str., 9/2, room 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8240-5452>

Natalia A. Barsukova* — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: kononat@yandex.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1892-2508>

Mariya V. Arapova — Gastroenterologist, ООО Target Therapy Center.

Contact information: arapova.mv@ums-03.ru; 125008, Moscow, Bolshaya Akademicheskaya str., 39, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1755-0021>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Исаева Екатерина Андреевна — научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Контактная информация: adamantas@yandex.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-2941>

Коблов Сергей Вячеславович — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Контактная информация: koblov17@yandex.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

Калашников Михаил Владиславович — научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; врач-терапевт Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: mk1408@mail.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-6338>

Кузьмина Ольга Сергеевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Контактная информация: ok-1975@mail.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8893-4156>

Демьянов Александр Юрьевич — научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Контактная информация: ademyanov1@gmail.com;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2994-6093>

Буверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник гепатологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: bcl72@yandex.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой профилактики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Ekaterina A. Isaeva — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: adamantas@yandex.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0218-2941>

Sergei V. Koblov — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: koblov17@yandex.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

Mikhail V. Kalashnikov — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); Physician of the E.M. Tareev Clinic of Rheumatology, Nephrology and Occupational Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mk1408@mail.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-6338>

Olga S. Kuzmina — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: ok-1975@mail.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8893-4156>

Alexander Yu. Demyanov — Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”).

Contact information: ademyanov1@gmail.com;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2994-6093>

Alexey O. Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Hepatological Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (“MONIKI”); Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: bcl72@yandex.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2, build. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Поступила: 30.08.2024 Принята: 23.09.2024 Опубликовано: 31.10.2024
Submitted: 30.08.2024 Accepted: 23.09.2024 Published: 31.10.2024