

Гепатит дельта – 2019. Часть II: современное лечение и его перспективы*

Б.Н. Левитан, д.м.н., проф., А.В. Дедов, к.м.н.

Адрес для переписки: Болеслав Наумович Левитан, boleev@mail.ru

Для цитирования: Левитан Б.Н., Дедов А.В. Гепатит дельта – 2019. Часть II: современное лечение и его перспективы // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 28. С. 76–82.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-28-76-82

Среди примерно полумиллиарда лиц, инфицированных вирусом гепатита В, насчитывается около 25 млн инфицированных вирусом гепатита D. Дельта-вирус часто вызывает более тяжелые, быстро прогрессирующие поражения печени. Лечение дельта-вирусной инфекции остается нерешенной проблемой. Более 30 лет используются препараты интерферона. В настоящее время широкое распространение получил пегилированный интерферон альфа. Но применение препаратов интерферона не гарантирует излечения у большинства больных дельта-инфекцией, не обеспечивает стабильной элиминации вируса и дает множество побочных эффектов. Новые препараты с иным механизмом действия – аналоги нуклеотидов и препараты со специфическими механизмами действия мирклудекс В (myrcludex B), лонафарниб (lonafarnib), REP 2139 проходят клинические испытания. Перспективной представляется комбинированная терапия пегилированными интерферонами и аналогами нуклеотидов.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита D, хронический гепатит, цирроз печени, противовирусная терапия, интерферон, аналоги нуклеотидов

Лечение гепатита D

Успешная терапия хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита D (Hepatitis D virus, HDV), должна приводить к эрадикации как HDV, так и его «помощника» – вируса гепатита В (Hepatitis B virus, HBV). В 2017 г. Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) бы-

ло издано Клиническое руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной гепатитом В, в котором предусмотрен раздел по лечению больных с коинфекцией HDV [1].

Согласно рекомендациям EASL 2017 г., терапией выбора у пациентов с коинфекцией HDV/HBV с хроническим гепатитом (ХГ) или компенсированным цирро-

зом печени (ЦП) является пегилированный интерферон альфа (пегИФН-альфа) в течение 48 недель (уровень доказательности I, степень клинической рекомендации 1).

Больным с коинфекцией HDV/HBV с продолжающейся репликацией ДНК HBV необходимо назначать аналоги нуклеотидов (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 1).

При хорошей переносимости лечение пегИФН-альфа может быть продолжено до 48 недель независимо от ответа на него (уровень доказательности II-2, степень клинической рекомендации 2).

На сегодняшний день пегИФН-альфа – единственный доступный противовирусный препарат для лечения пациентов с хронической HDV-инфекцией с доказанной эффективностью. При использовании пегИФН-альфа вирусологический ответ на терапию достигается в 17–47% случаев [2].

По данным ряда исследований, у 25% пациентов концентрация РНК-HDV снижается на 24-й неделе применения пегИФН-альфа. Тем не менее поздние рецидивы после прекращения терапии отмечаются в 50% случаев, что позволяет подвергать сомнению возможность достижения устой-

* Окончание. Начало см. в журнале «Эффективная фармакотерапия». 2019. Т. 15. № 18. С. 42–50.

чивого вирусологического ответа при коинфекции HDV/HBV. В связи с этим рекомендуется долгосрочное наблюдение за концентрацией РНК-HDV у всех получающих лечение пациентов – до тех пор, пока HBsAg определяется в сыворотке крови. Элиминация HBsAg возможна при длительном наблюдении примерно у 10% больных, находящихся на терапии пегИФН-альфа, что может служить маркером излечения HDV-инфекции [3, 4].

Были предприняты попытки повысить эффективность интерферонотерапии за счет увеличения ее длительности. Однако в настоящее время отсутствуют четкие доказательства, что подобная тактика подходит для большинства пациентов, хронически инфицированных HDV. При 96-недельной терапии пегИФН-альфа (монотерапия или в сочетании с тенофовиром) на 24-й неделе наблюдались рецидивы у 36,4% пациентов, ответивших на лечение [5].

Вероятность долгосрочного ответа на терапию пегИФН-альфа может быть оценена по уровням РНК-HDV и HBsAg на 12-й и 24-й неделе лечения. Преждевременное прекращение приема пегИФН-альфа не рекомендуется, если препарат переносится хорошо. Дело в том, что отрицательное прогностическое значение упомянутых маркеров невелико, а поздний ответ может возникнуть у больных с отсутствием раннего ответа на лечение. Предполагается, что терапия ИФН-альфа является фактором, приостанавливающим прогрессирование заболевания [6–9].

Ни аналоги нуклеотидов, ни рибавирин практически не влияют на уровень РНК-HDV у пациентов с HDV-инфекцией. Несмотря на то что HDV нередко доминирует, при естественном течении хронической HDV/HBV-инфекции можно наблюдать выраженные колебания концентрации обоих вирусов. Терапия аналогами нуклеотидов рекомендуется больным с уровнем ДНК-HBV выше 2000 МЕ/мл. Пациентам

с декомпенсированным ЦП целесообразно назначать блокаторы репликации HBV, а не пегИФН-альфа. Такие больные должны пройти подготовку к трансплантации печени. Терапия аналогами нуклеотидов рекомендуется всем пациентам с декомпенсированным ЦП с определяемым уровнем ДНК-HBV [10, 11].

Современные рекомендации по применению интерферона альфа

Терапию ИФН-альфа могут получать только пациенты с компенсированным HDV-ассоциированным заболеванием печени. Единственным на сегодняшний день методом лечения декомпенсированного заболевания печени является трансплантация. ПегИФН-альфа – средство первого выбора при ХГ D. Годичный курс следует назначать всем больным, не получавшим ранее ИФН-альфа, а также тем, кто не ответил ранее на стандартную терапию ИФН-альфа. Сывороточные уровни РНК-HDV и HBsAg дают возможность клиницистам оценить ранний ответ, а также выявить больных с отсроченным вирусологическим ответом, которым может помочь длительная терапия [1, 2, 12].

Перспективы лечения хронического гепатита D

Эффективность терапии пегИФН-альфа как в монорежиме, так и в сочетании с аналогами нуклеотидов достаточно низкая, по окончании терапии часто возникают рецидивы. Поэтому крайне актуальна разработка новых видов терапии ХГ D.

Как показали результаты длительного проспективного исследования, рецидивы чаще возникают у «ответчиков» по сравнению с теми, у кого HBsAg исчез. Новые виды лечения необходимы больным с суб- и декомпенсированным ЦП, которым ИФН-альфа противопоказан.

В настоящее время клинические испытания проходят три класса новых лекарственных препаратов, влияющих на жизненный

цикл HDV: ингибиторы его клеточного рецептора Na⁺-таурохолат ко-транспортера полипептида (NTCP), ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTIs) и полимеры нуклеиновых кислот (NAPs).

Мирклудекс В: ингибитор проникновения вируса гепатита D в клетку

Проникновение вируса в гепатоциты – первый этап жизненного цикла HBV и HDV. При этом NTCP, ведущий переносчик желчных кислот (ЖК) в печени, был идентифицирован как рецептор для вхождения HBV и HDV в клетку. Мирклудекс В, соединение липопротеида и миристоленовой кислоты с 47 аминокислотными остатками, соответствующими pre-S1 N-терминальному сегменту L-HBsAg, ингибирует проникновение HBV и HDV за счет конкурентного ингибирования связывания с рецепторами. Как было показано на трансгенных мышах, этот препарат вмешивается в образование внутрипеченочных ковалентно сшитых циркулярных ДНК – HBV (cccDNA), предотвращая внутрипеченочное распространение вируса. В эксперименте на мышах с отсутствием гена NTCP D. Slijepcevic и соавт. подтвердили «печеночную» специфичность данного вещества в отношении NTCP [13–16].

Клинические исследования

Впервые безопасность мирклудекса В для человека оценили A. Blank и соавт. В исследовании 36 здоровых добровольцев получили лекарственное средство либо внутривенно, либо подкожно в возрастающих дозах вплоть до 20 мг/сут. Использование препарата сопровождалось повышением уровня конъюгированных ЖК. Этот уровень на фоне длительного применения не достигал опасных для пациента значений. Концентрация мирклудекса В, необходимая для блокирования проникновения вирусов HBV/HDV через NTCP-рецептор, была приблизительно в 100 раз меньше, чем та, которая нарушала транспорт ЖК.



Это указывало на возможность блокирования вирусов без избыточной нагрузки в отношении транспорта ЖК. Пациенты хорошо переносили лекарственное средство. Только в двух случаях отмечались серьезные побочные эффекты – повышение уровней липазы и амилазы. Данное исследование стало предварительным в отношении тестирования мирклудекса В у больных гепатитом В или D [17, 18].

Безопасность и эффективность мирклудекса В при ХГ D изучали в пилотном российском исследовании. 24 пациента были разделены на три группы поровну (рандомизация). Пациенты первой группы получали мирклудекс В 2 мг/сут в течение 24 недель после 48-недельной терапии пегИФН-альфа-2а, пациенты второй – мирклудекс В совместно с пегИФН-альфа-2а в течение 24 недель, затем монотерапию пегИФН-альфа-2а еще 24 недели. Пациентам третьей группы назначали только пегИФН-альфа-2а в течение 48 недель. Первой конечной точкой служил ответ HBsAg, определяемый как снижение сывороточной концентрации HBsAg не менее чем на 0,5 log IU/мл. Все пациенты были негативными по HBeAg, у троих имел место ЦП, девять больных ранее получали пегИФН-альфа-2а. Исходно средняя сывороточная концентрация РНК-HDV составила примерно 10^4 копий/мл, а средняя концентрация HBsAg около 10^4 IU/мл. Промежуточный анализ на 24-й неделе исследования у пациентов, получавших только мирклудекс В, показал нормализацию уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в шести случаях и снижение уровня РНК-HDV более чем в 10 раз (1 log) – в четырех, с клиренсом 2. Однако уровень HBsAg оставался неизменным у всех больных. После прекращения лечения РНК-HDV вновь обнаруживалась у всех пациентов. У пятерых больных из тех, кто получал мирклудекс В вместе с пегИФН-альфа-2а, РНК-HDV стала негативной. ДНК-HBV также значимо

снизилась только в этой группе. Побочными эффектами мирклудекса В были тромбоцитопения, лимфопения, эозинопения, нейтропения. Причем все изменения были незначительно выраженными, преходящими и не требовали изменения дозы препарата. Антитела к исследуемому препарату выявлены у шести пациентов, получавших комбинированное лечение с пегИФН-альфа-2а. Несмотря на то что это не влияло на эффективность лечения, ученые проанализировали значение данных антител. Во всех группах, в которых применяли мирклудекс В, уровень ЖК, конъюгированных с таурином и глицином, повышался [19].

Недавно в виде резюме были представлены результаты фазы IIb многоцентрового открытого исследования. 120 больных гепатитом D, разделенных на четыре группы, получали мирклудекс В 2, 5 или 10 мг/сут в течение 24 недель в комбинации с тенофовиrom и только тенофовир соответственно. Тенофовир назначали на 24-й неделе по окончании применения мирклудекса В. Первой конечной точкой служило снижение РНК-HDV на 2 log или до полного исчезновения. По завершении терапии медиана концентрации РНК-HDV снизилась на 1,75, 1,60 и 2,70 log в группах пациентов, получавших от низких до высоких доз мирклудекса В соответственно, и лишь на 0,18 log при использовании только тенофовира. Уровень АЛТ нормализовался у 42,8, 50,0, 40,0 и 6,6% пациентов соответственно. При 12-недельном исследовании РНК-HDV определялась лишь у 41 больного. Повторное появление РНК-HDV наблюдалось у 60, 80 и 83% «ответчиков» HDV, получавших мирклудекс В, и сопровождалось умеренным повышением уровня АЛТ. Предварительные данные, свидетельствующие о транзитном эффекте мирклудекса В при ХГ D, позволяют предположить, что пациентам с этим заболеванием может потребоваться более длительное лечение [20].

Таким образом, мирклудекс В вызывает значительное снижение уровня РНК-HDV. Но этот эффект нестойкий, по окончании терапии не сохраняется. Результаты лечения были выше у больных, получавших одновременно мирклудекс В и пегИФН-альфа-2а. Монотерапия препаратом мирклудекс В при ХГ D малоэффективна. Уровни HBsAg не менялись при использовании мирклудекса В. Авторы предположили, что HBsAg может продуцироваться интегрированной в геном ДНК-HBV, отличной от сссDNA, и HBsAg снижается независимо от кинетики ДНК-HBV образом. Эффекты длительной монотерапии мирклудексом В или комбинированной терапии с пегИФН-альфа-2а и тенофовиrom, а также использование более высоких доз должны быть изучены в дальнейших исследованиях [20].

Ингибитор сборки вируса лонафарниб и препарат REP 2139

Антигеномная цепь РНК-HDV, кодирующая S-HDAg, редактируется клеточным ферментом ADAR1, модифицирующим «янтартный» терминальный кодон S-HDAg. Это редактирование посттранскрипционной РНК приводит к выработке L-HDAg, который подвергается фарнезилации, важнейшей модификации, связывающей РНК-HDV и HBsAg при сборке инфекционных частиц HDV. Таким образом, ингибиторы фарнезилации (FTI) нарушают сборку вириона HDV и высвобождение вирусных частиц из инфицированных гепатоцитов, что показано как *in vitro*, так и *in vivo* на мышинной модели, когда два ингибитора фарнезилации (FTI-277 и FTI-2153) проявили эффективность в ликвидации виремии HDV [21, 22].

Блокада процесса фарнезилации с помощью FTI способствует накоплению промежуточных продуктов репликации HDV внутри гепатоцитов. Снижение концентрации сывороточной



РНК-HDV происходит не за счет уменьшения количества инфицированных гепатоцитов, а в большей степени за счет снижения сборки частиц вируса HDV. Механизм, с помощью которого FTI уменьшает концентрацию сывороточной РНК-HDV, еще предстоит установить, а эффект внутриклеточного накопления частиц РНК остается малоизученным. Вопрос, может ли накопление репликативных интермедиатов HDV в печеночных клетках индуцировать цитотоксический эффект или усилить иммуноопосредованное уничтожение клеток, остается нерешенным [23].

Лонафарниб, один из FTI, был изначально предложен как противораковое средство, поскольку фарнезилтрансфераза является важным клеточным ферментом, вовлеченным в некоторые клеточные функции, в том числе фарнезилирование ряда цитоплазматических белков семейства RAS, участвующих в росте, дифференцировке и выживании клеток, а также в T-клеточной активации и выработке цитокинов [24, 25].

Хотя противоопухолевый эффект этого препарата не подтвержден, исследования в области онкологии предоставили важную информацию о его безопасности. Показано, что препарат вызывает побочные эффекты в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. В краткосрочном плацебоконтролируемом исследовании 14 HBeAg-негативных пациента (две группы по семь больных), инфицированных HDV генотипа 1, получали лонафарниб перорально 28 дней (первая группа по 100, вторая – по 200 мг два раза в день) с последующим шестимесячным наблюдением. К концу терапии концентрация РНК-HDV значительно снизилась по сравнению с исходным уровнем (на 0,73 и 1,54 log в первой и второй группе соответственно). В группе плацебо этот показатель составил 0,13 log. Снижение РНК-HDV коррелировало с концентрацией

лекарственного средства. Сывороточные уровни АЛТ и HBsAg не изменились, тогда как уровень РНК-HDV после прекращения терапии вернулся к исходным значениям у всех леченых пациентов. Вирусологический рецидив репликации РНК-HDV, превысивший исходный более чем на 0,5 log, наблюдался у пяти пациентов между 4-й и 8-й неделями лечения. В период вирусного «скачка» повышение уровня АЛТ составило не более чем 2,5 раза по сравнению с исходными параметрами. Кроме того, лекарственное средство не очень хорошо переносилось. У всех пациентов, получавших его в высоких дозах, отмечались тошнота, диарея, вздутие живота и потеря веса в среднем на 4 кг [26].

15 участников исследования LOWR HDV-1 (лонафарниб с добавлением ритонавира и без него для лечения HDV-инфекции) были разделены поровну на пять групп для определения оптимальной дозы препарата. Лонафарниб назначали в дозах 200 и 300 мг дважды в день или 100 мг трижды в день как в монорежиме, так и в сочетании с ритонавиром или пегИФН-альфа от восьми до 12 недель. Поскольку ритонавир является ингибитором цитохрома P450-3A4 – главного метаболитора лонафарниба, предполагалось, что эта комбинация обеспечит максимальный внутрипеченочный уровень препарата. После четырех недель лечения HDV-виремия значительно уменьшилась независимо от схемы назначения лонафарниба – в монорежиме или в комбинации с другими препаратами. Это сочеталось со значительным снижением уровня АЛТ, однако отсутствовали изменения содержания HBsAg. Добавление ритонавира 100 мг к лонафарнибу 100 мг два раза в день вызывало более значительный антивирусный эффект и меньшее количество гастроинтестинальных побочных эффектов. Но в этой комбинации показатели HBsAg также не менялись. К концу лечения уровни сывороточных РНК-HDV

и АЛТ возвращались к исходным параметрам у всех пациентов, за исключением двух. Пять пациентов, которые получали лонафарниб в дозах 200 и 300 мг дважды в день с пегИФН-альфа, прервали лечение в течение четырех недель из-за непереносимости [27].

Три других исследования под тем же акронимом (LOWR HDV-2, -3, -4) продолжаются, но предварительные результаты опубликованы в виде тезисов. В исследовании LOWR HDV-2, посвященном оценке наименьшей эффективной дозы лонафарниба в комбинированной терапии, 48 пациентов получали небольшие дозы препарата (75, 50 или 25 мг дважды в день) в комбинации с ритонавиром и пегИФН-альфа или без пегИФН-альфа. Тройной режим с лонафарнибом 25 или 50 мг, ритонавиром 100 мг дважды в день в комбинации с пегИФН-альфа 180 мкг показал лучший результат и переносимость [28].

В исследовании LOWR HDV-3 21 больной получал однократные ежедневные дозы лонафарниба (50, 75 или 100 мг) с ритонавиром 100 мг в течение 12 или 24 недель. Пациентам проводилась анти-HBV-терапия аналогами нуклеозидов до назначения лонафарниба. После 12 недель лечения средний log снижения концентрации РНК-HDV от исходного уровня колебался от 0,83 IU/мл (для лонафарниба 100 мг) до 1,6 IU/мл (для лонафарниба 50 мг). Комбинация ритонавира и лонафарниба у больных, получавших лечение в течение шести месяцев, была безопасной и эффективной в отношении снижения виремии HDV [29].

Увеличение дозы и достижение толерантности оценивали в исследовании LOWR HDV-4 с участием 15 пациентов. На старте терапии все больные получали лонафарниб в дозе 50 мг одновременно с ритонавиром 100 мг. Далее доза лонафарниба была увеличена до 75 мг, затем до 100 мг. Ритонавир назначали в дозе 100 мг дважды в день. В конце лечения снижение концентрации сывороточной РНК-

частота



HDV от исходного уровня составило $1,58 \pm 1,38 \log_{10}$ IU/мл. Уровни АЛТ нормализовались у 53% больных. Снижение РНК-HDV и нормализация уровня АЛТ не сохранялись после прекращения терапии. Кроме того, лонафарниб не оказывал существенного влияния на уровни HBsAg как до, так и после лечения. Возникновения резистентных мутаций не зафиксировано [30].

Значимость накопления рибонуклеопротеидного комплекса в гепатоцитах обуславливает перспективы длительного применения лонафарниба у больных ЦП. Более того, фарнезилтрансфераза является важным клеточным ферментом, что существенно для полного установления влияния его ингибирования на разнообразные внутриклеточные процессы.

REP 2139: полимер нуклеиновой кислоты

Фосфотионат фосфорилированных аналогов нуклеотидов (NAP) – это олигонуклеотиды с негативным зарядом и широкой ингибиторной активностью в отношении ряда вирусов (например, ВИЧ, вирус простого герпеса, вирус лимфоцитарного хориоменингита). Однако на модели HBV-инфекции на утках показано, что NAPs влияют как на проникновение вируса в клетку, так и на синтез и высвобождение HBsAg из гепатоцитов. Основываясь на этих результатах, безопасность и эффективность REP 2055 (Replicor) и REP 2139 (Replic) оценивали в первом, основанном на принципах доказательной медицины, исследовании у HBV-инфицированных HBeAg-позитивных больных. В обоих исследованиях на фоне монотерапии NAP наблюдалось уменьшение концентрации сывороточного HBsAg и ДНК-HBV с 2 до 7 и с 3 до 9 лог соответственно, что сопровождалось появлением сывороточных анти-HBs (10–1712 мIU/мл). Из побочных эффектов лечения наблюдались лихорадка, головная боль и озноб [31–34].

Основываясь на значительном эффекте на сывороточный HBsAg, ученые изучили безопасность и эффективность REP 2139 в комбинации с пегИФН-альфа при ХГ D. В молдавском исследовании принимали участие 12 ранее не леченных больных в возрасте от 18 до 55 лет, позитивных по анти-HBeAg-антителам, а также по РНК-HDV с концентрацией сывороточного HBsAg выше 1000 IU/мл и низким уровнем ДНК-HBV (от < 10 до 726 IU/мл). Ни у одного из пациентов не было ЦП. Больные получали REP 2139 500 мг внутривенно раз в неделю в течение 15 недель, далее комбинированную терапию REP 2139 250 мг и пегИФН-альфа-2а 180 мкг в течение 15 недель, затем монотерапию пегИФН-альфа-2а 180 мкг 33 недели. После лечения больные находились под наблюдением в течение года. На фоне монотерапии REP 2139 вирусемия HDV быстро снизилась у всех пациентов, 11 стали полностью РНК-HDV-негативными. Девять из них оставались негативными к концу лечения, а семь – после года наблюдения. У шести больных к концу лечения уровень HBsAg был менее 50 IU/мл. У пяти больных он оставался стабильным спустя год после окончания лечения. Кроме того, содержание анти-HBs-антител выше 10 IU/мл в конце лечения наблюдалось у шести больных и сохранялось у пяти пациентов к концу года наблюдения. Сывороточная ДНК-HBV исчезла к концу лечения у девяти пациентов и сохранялась на уровне менее 10 IU/мл у семи больных в течение всего периода наблюдения. Значительное повышение концентрации АЛТ наблюдалось после начала лечения пегИФН-альфа-2а у пяти (42%) пациентов, но это повышение было бессимптомным. Оно исчезло самостоятельно и не потребовало прекращения терапии. У всех больных имел место как минимум один побочный эффект: анемия, нейтропения или тромбоцитопения. По-

бочные эффекты у 33% больных относились преимущественно к пегИФН-альфа-2а.

О результатах, полученных в данном исследовании, не сообщалось, поскольку оно проводилось с участием незначительного количества пациентов. К концу первого года наблюдения комбинированная терапия REP 2139 с пегИФН-альфа-2а приводила к исчезновению HBsAg и РНК-HDV, появлению высоких титров анти-HBs, исчезновению ДНК-HBV у примерно 50% больных. Вероятно, REP 2139 подавляет образование HBsAg как из сссDNA, так и из интегрированной в геном клетки ДНК-HBV [35].

Несмотря на положительные результаты, остаются вопросы в отношении лечения NAP. Ни один из больных, включенных в исследование, не имел ЦП. Как известно, больные ХГ без ЦП лучше отвечают на терапию ИФН-альфа. Уровни АЛТ и аспаратаминотрансферазы увеличиваются во время лечения. Важно установить природу и значимость раннего появления высоких титров антител к HBsAg, поскольку они обычно обнаруживаются при лечении NAP. В конечном итоге молекулярные механизмы, лежащие в основе ингибирования высвобождения частиц HBsAg, до сих пор не известны. Как следствие, неясно, что влияет на внутриклеточное накопление HBsAg, которое способно приводить к повреждению печени и развитию гепатоцеллюлярной карциномы [36, 37].

Заключение

ИФН-альфа уже более 30 лет применяется у больных ХГ D. В схеме лечения дельта-инфекции он и сегодня остается основным в силу доказанной эффективности. Вместе с тем показано, что вирусологический ответ на фоне применения пегИФН-альфа наблюдается только в 25% случаев. В то же время, несмотря на относительно успешное подавление репликации нуклеиновых кислот HBV и HDV, влияние на HBsAg

незначительно. Это требует разработки новых, более эффективных препаратов. Трудности их разработки и внедрения в медицинскую практику обусловлены отсутствием собственных ферментов у вируса HDV.

В последние годы на основе детального изучения функционирования вируса-помощника ДНК-НВВ созданы три препарата мирклудек В, лонафарниб и REP 2139, которые находятся в стадии клинических испыта-

ний при ХГ D. Каждый препарат влияет на HDV, воздействуя на HBsAg.

К сожалению, данные литературы свидетельствуют, что эффективные анти-HDV-препараты отсутствуют. Исключение составляют пегилированные интерфероны, которые, однако, обеспечивают стойкий вирусологический ответ спустя год после терапии лишь в небольшом проценте случаев. Эффективность лечения оценивает-

ся по снижению уровней HDV и HBsAg, нормализации уровня АЛТ, уменьшению выраженности проявлений болезни, хотя полной эрадикации вируса пока не достигнуто.

Из сказанного следует, что необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности комбинированной терапии хронической HDV-инфекции имеющимися препаратами, а также создание новых эффективных лекарственных средств. ☉

Литература

1. *Lampertico P., Agarwal K., Berg T. et al.* EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67. № 2. P. 370–398.
2. *Triantos C., Kalafateli M., Nikolopoulou V., Burroughs A.* Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. № 6. P. 663–673.
3. *Heidrich B., Yurdaydin C., Kabaham G. et al.* Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta // *Hepatol.* 2014. Vol. 60. № 1. P. 87–97.
4. *Wranke A., Serrano B.C., Heidrich B. et al.* Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta // *Hepatol.* 2017. Vol. 65. № 2. P. 414–425.
5. *Wedemeyer H., Yurdaydin C., Ernst S. et al.* O4 prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated-interferon-a-2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the hidit-2 study // *J. Hepatol.* 2014. Vol. 60. P. 2–3.
6. *Heller T., Rotman Y., Koh C. et al.* Longterm therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40. № 1. P. 93–104.
7. *Guedj J., Rotman Y., Cotler S.J. et al.* Understanding early serum hepatitis D virus and hepatitis B surface antigen kinetics during pegylated interferon-alpha therapy via mathematical modeling // *Hepatol.* 2014. Vol. 60. № 6. P. 1902–1910.
8. *Keskin O., Wedemeyer H., Tozon A. et al.* Association between level of hepatitis D virus RNA at week 24 of pegylated interferon therapy and outcome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13. № 13. P. 2342–2349.
9. *Niro G.A., Smedile A., Fontana R. et al.* HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 44. № 6. P. 620–628.
10. *Le Gal F., Briclher S., Sahli R. et al.* First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma // *Hepatol.* 2016. Vol. 64. № 5. P. 1483–1494.
11. *Manesis E.K., Vourli G., Dalekos G. et al.* Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. № 5. P. 949–956.
12. *Niro G.A., Rosina F., Rizzetto M.* Treatment of hepatitis D // *J. Viral. Hepat.* 2005. Vol. 12. № 1. P. 2–9.
13. *Yan H., Zhong G., Xu G. et al.* Sodium taurocholate co-transporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus // *Elife.* 2012. Vol. 1. ID 00049.
14. *Gripon P., Cannie I., Urban S.* Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein // *J. Virol.* 2005. Vol. 79. № 3. P. 1613–1622.
15. *Volz T., Allweiss L., Ben M. et al.* The entry inhibitor Myrcludex-B efficiently blocks intrahepatic virus spreading in humanized mice previously infected with hepatitis B virus // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. № 5. P. 861–867.
16. *Slijepcevic D., Kaufman C., Wichers C.G. et al.* Impaired uptake of conjugated bile acids and hepatitis B virus pres1-binding in na(+)-taurocholate cotransporting polypeptide knockout mice // *Hepatol.* 2015. Vol. 62. № 1. P. 207–219.
17. *Blank A., Markert C., Hohmann N. et al.* First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor Myrcludex B // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 3. P. 483–489.
18. *Haag M., Hofmann U., Murdter T.E. et al.* Quantitative bile acid profiling by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry: monitoring hepatitis B therapy by a novel Na(+)-taurocholate cotransporting polypeptide inhibitor // *Anal. Bioanal. Chem.* 2015. Vol. 407. № 22. P. 6815–6825.
19. *Bogomolov P., Alexandrov A., Voronkova N. et al.* Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 3. P. 490–498.
20. *Wedemeyer H., Bogomolov P., Blank A. et al.* Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection // *J. Hepatol.* 2018.



21. Bordier B.B., Marion P.L., Ohashi K. et al. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles // J. Virol. 2002. Vol. 76. № 20. P. 10465–10472.
22. Bordier B.B., Ohkanda J., Liu P. et al. In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis delta virus // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. № 3. P. 407–414.
23. Lempp F.A., Urban S. Hepatitis delta virus: replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen // Viruses. 2017. Vol. 9. ID 172.
24. Berndt N., Hamilton A.D., Sebti S.M. Targeting protein prenylation for cancer therapy // Nat. Rev. Cancer. 2011. Vol. 11. № 11. P. 775–791.
25. Marks R.E., Ho A.W., Robbel C. et al. Farnesyltransferase inhibitors inhibit T-cell cytokine production at the posttranscriptional level // Blood. 2007. Vol. 110. № 6. P. 1982–1988.
26. Koh C., Canini L., Dahari H. 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. Vol. 15. № 10. P. 1167–1174.
27. Yurdaydin C., Keskin O., Kalkan Q. et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the LOWR HDV-1 study // Hepatol. 2018. Vol. 67. № 4. P. 1224–1236.
28. Yurdaydin C., Idilman R., Keskin O. et al. A phase 2 dose-optimization study of lonafarnib with ritonavir for the treatment of chronic delta hepatitis end of treatment results from the LOWR HDV-2 study // J. Hepatol. 2017. Vol. 66. P. 33–34.
29. Koh C., Surana P., Han T. et al. A phase 2 study exploring once daily dosing of ritonavir boosted lonafarnib for the treatment of chronic delta hepatitis – end of study results from the LOWR HDV-3 study // J. Hepatol. 2017. Vol. 66. P. 101–102.
30. Wedemeyer H., Port K., Deterding K. et al. A phase 2 dose-escalation study of lonafarnib plus ritonavir in patients with chronic hepatitis D: final results from the lonafarnib with ritonavir in HDV-4 (LOWR HDV-4) study // J. Hepatol. 2017. Vol. 66. ID 24.
31. 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. Vol. 133. P. 32–40.
32. Noordeen F., Vaillant A., Jilbert A.R. Nucleic acid polymers prevent the establishment of duck hepatitis B virus infection in vivo // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. Vol. 57. № 11. P. 5299–5306.
33. Noordeen F., Scougall C.A., Grosse A. et al. Therapeutic antiviral effect of the nucleic acid polymer REP 2055 against persistent duck hepatitis B virus infection // PLoS One. 2015. Vol. 10. P. e0140909.
34. Al-Mahtab M., Bazinet M., Vaillant A. Safety and efficacy of nucleic acid polymers in monotherapy and combined with immunotherapy in treatment-naïve Bangladeshi patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 6. P. e0156667.
35. Bazinet M., Pantea V., Cebotarescu V. et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 2. № 12. P. 877–889.
36. Suhail M., Abdel-Hafiz H., Ali A. et al. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 35. P. 12462–12472.
37. Elazar M., Glenn J.S. Emerging concepts for the treatment of hepatitis delta // Curr. Opin. Virol. 2017. Vol. 24. P. 55–59.

Delta Hepatitis – 2019. Part II: Modern Treatment and Its Promise

B.N. Levitan, MD, PhD, Prof., A.V. Dedov, PhD

Astrakhan State Medical University

Contact person: Boleslav N. Levitan, boleav@mail.ru

Among approximately semibillion the persons infected with the hepatitis B virus, there are up to 25 million ones infected with the virus of hepatitis D. The delta-virus is the common cause of the heavier, quickly progressing liver disease. The treatment of delta-virus infection is an unresolved problem. For more than 30 years the interferon preparations are used, now it is mostly pegylated interferon-alpha. But the application of the interferon preparations in case of delta-infection does not guarantee the efficacy of the treatment in the majority of patients, does not provide the stability of the elimination of the virus and gives a set of side-effects. New preparations with other mechanisms of the actions are now developing. These are nucleosides analogues and preparations with the specific mechanisms of action like Mycludex B, Lonafarnib, REP 2139 which are in process of clinical tests. The combined therapy by the interferons and the nucleoside analogues seems to be perspective.

Key words: hepatitis B virus, hepatitis D virus, chronic hepatitis, liver cirrhosis, antiviral therapy, interferon, nucleosides analogue