



Оригинальная статья

Пегилированный интерферон в терапии хронического гепатита дельта – опыт реальной клинической практики

Магомедова С.А.¹ • Билалова С.К.¹ • Перадзе Х.Д.² • Исаева О.В.^{3,4} • Кичатова В.С.^{3,4} •
Малинникова Е.Ю.^{4,5} • Ильченко Л.Ю.^{4,6} • Кюрегян К.К.^{3,4} • Акимкин В.Г.³ • Михайлов М.И.^{3,4}

Обоснование. Широкая распространенность инфекции, вызванной вирусом гепатита дельта (ВГД), в Республике Дагестан, значительно превышающая аналогичный показатель в европейской части Российской Федерации, а также ограниченный выбор терапевтических возможностей определили необходимость анализа накопленного опыта проведения интерферонотерапии в реальной клинической практике для дальнейшего выбора возможных схем лечения.

Цель – оценка эффективности пегилированного интерферона альфа (Пег-ИФН-α) у пациентов с хроническим гепатитом дельта (ХГД) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании анализировали эффективность, безопасность и переносимость Пег-ИФН-α у 34 пациентов с ХГД, проживающих в Республике Дагестан. На 24-й и 48-й неделях терапии, а также через 48 недель после ее завершения проводили определение основных вирусологических (антитела к ВГД (анти-ВГД), РНК ВГД и ДНК ВГВ), биохимических (уровень аланинаминотрансферазы) параметров, динамики плотности печени при эластометрии; оценивали клинические

параметры: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, функцию щитовидной железы.

Результаты. Применение Пег-ИФН-α в течение 48 недель приводило к достижению вирусологического ответа, определяемого как снижение концентрации РНК ВГД более чем на 2 lg копий/мл, у 32% (11/34) пациентов. Устойчивый вирусологический ответ, определяемый как недетектируемая РНК ВГД через 48 недель после окончания терапии, не наблюдался ни в одном случае. На фоне интерферонотерапии у пациентов отмечали снижение плотности печени, в среднем на 4,1 кПа через 48 недель терапии. Нормализацию активности аланинаминотрансферазы через 48 недель лечения наблюдали у 59% (20/34) пациентов, однако устойчивый биохимический ответ не был достигнут ни у одного из них. Возникновение серьезных нежелательных явлений тяжелой и умеренной степени, приведших к отмене терапии, отмечалось в 12% (4/34) случаев.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о низкой эффективности монотерапии Пег-ИФН-α для лечения ХГД у дагестанских пациентов. Необходимы дальнейшие исследования

по уточнению оптимальных режимов интерферонотерапии, поиску предикторов ответа на лечение и оценке влияния схем лечения с участием интерферонов на риск печеночных осложнений, клинические исходы и выживаемость пациентов. Однако наиболее очевидным решением проблемы терапии ХГД представляется разработка и внедрение безынтерфероновых схем лечения.

Ключевые слова: гепатит дельта, пегилированный интерферон альфа, вирусологический ответ, биохимический ответ, безопасность

Для цитирования: Магомедова СА, Билалова СК, Перадзе ХД, Исаева ОВ, Кичатова ВС, Малинникова ЕЮ, Ильченко ЛЮ, Кюрегян КК, Акимкин ВГ, Михайлов МИ. Пегилированный интерферон в терапии хронического гепатита дельта – опыт реальной клинической практики. Альманах клинической медицины. 2023;51. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-027.

Поступила 09.08.2023; доработана 14.09.2023; принята к публикации 15.09.2023; опубликована онлайн 25.09.2023

Вирус гепатита дельта (ВГД) – вирус-сателлит, которому для формирования инфекционной вирусной частицы необходим поверхностный белок вируса гепатита В (ВГВ) [1]. По этой причине заражение ВГД представляет собой коинфекцию или, при последовательном заражении, суперинфекцию с ВГВ. По усредненным оценкам, ВГД инфицированы около 4,5% больных хроническим гепатитом В, что составляет примерно 15–20 млн. больных хроническим гепатитом D (ХГД) в мире [2]. В распространенности инфекции ВГД имеются выраженные региональные различия: к высокоэндемичным территориям относятся страны Средиземноморья

и Ближнего Востока, Центральной Азии, Африки, а также регион Амазонии [3]. В Российской Федерации коинфекция ВГД широко распространена в Республиках Саха (Якутия) и Тыва, в то время как на европейской части страны это относительно редкое явление [4, 5].

ХГД – наиболее тяжелое заболевание печени вирусной природы, связанное с высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [6]. Отсутствие в жизненном цикле ВГД мишеней для ингибиторов функции вирусных белков-ферментов крайне ограничивает возможности противовирусной терапии ХГД. До недавнего времени пегилированный интерферон



Магомедова Саният Ахмедгаджиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-3297>
✉ 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1, Российская Федерация. E-mail: saniyat-magomedova@yandex.ru

Билалова Саида Касумовна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней им. акад. Г.П. Руднева¹. E-mail: bilalovasaida@yandex.ru

Перадзе Хатуна Джемалиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии². E-mail: doct.peradze@mail.ru

Исаева Ольга Владиславовна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов³; вед. науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>. E-mail: isaeva.06@mail.ru

Кичатова Вера Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов³; науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7838-6965>. E-mail: vera_kichatova@mail.ru

Малинникова Елена Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов⁴; заведующая кафедрой вирусологии факультета профилактической медицины и организации здравоохранения⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>. E-mail: virusmapo@rambler.ru

Ильченко Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр.⁶; профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. П.Е. Лукомского лечебного факультета⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Кюрегян Карен Каренович – д-р биол. наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов³; вед. науч. сотр. лаборатории вирусных гепатитов⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Акимкин Василий Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>. E-mail: vgakimkin@yandex.ru

Михайлов Михаил Иванович – д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, гл. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов³; заведующий лабораторией вирусных гепатитов⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>. E-mail: michmich2@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация

³ ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., 5А, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1–1, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

альфа (Пег-ИФН- α) был единственным препаратом, одобренным во всем мире для лечения ХГД, хотя, по данным литературы, частота эрадикации ВГД при интерферонотерапии составляет не более 35% [7]. Новый препарат, блокатор входа вируса в клетку – булевиртид – представляется, по данным клинических исследований и первых публикаций, отражающих реальную клиническую практику, перспективным для снижения вирусемии ВГД, достижения биохимического и вирусологического ответов и улучшения долгосрочного прогноза [8]. Однако конечная точка продолжительности применения булевиртида еще не определена, при этом лучшие результаты этот препарат показывает при комбинированном применении с Пег-ИФН- α [9]. Несмотря на то что с 2019 г. булевиртид зарегистрирован в Российской Федерации [10], его ограниченная доступность и высокая стоимость делают Пег-ИФН- α зачастую безальтернативным препаратом для лечения ХГД.

Актуальность проблемы ХГД для Республики Дагестан определяется эндемичностью заболевания – высокой частотой выявления анти-ВГД (15%) среди инфицированных ВГВ пациентов, превышающей средний показатель в европейской части Российской Федерации, равный 5%. В Дагестане ХГД поражены преимущественно лица трудоспособного возраста (мужчины от 25 до 45 лет), при этом инфекция

продолжает распространяться, в том числе в более молодых возрастных группах, вследствие внутрисемейного инфицирования и недостаточного охвата вакцинацией против гепатита В из-за отказов от прививок. Как и в Российской Федерации в целом, до 2022 г. Пег-ИФН- α оставался ведущей стратегией лечения ХГД, применяемой в Дагестане. Данные об эффективности интерферонотерапии ХГД в регионе до настоящего времени отсутствовали. Вместе с тем известно, что эффективность Пег-ИФН- α при лечении хронических вирусных гепатитов может варьировать в разных регионах мира и в разных этнических группах.

Широкая распространенность инфекции ВГД и ограниченный выбор терапевтических возможностей определили необходимость анализа накопленного опыта проведения интерферонотерапии ХГД в Республике Дагестан для дальнейшего выбора возможных схем лечения, в том числе с применением булевиртида. Целью данного исследования была оценка эффективности Пег-ИФН- α у пациентов с ХГД в реальной клинической практике.

Материал и методы

В ходе ретроспективного исследования были проанализированы результаты применения Пег-ИФН- α у 34 пациентов с ХГД со стадиями тяжелого фиброза 3 и компенсированного цирроза 4, из них доля лиц со стадией фиброза 3 составила 41% (14/34),



а со стадией 4-59% (20/34). Все пациенты наблюдались в ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИД им. С.М. Магомедова» (г. Махачкала) в 2014-2018 гг. Все сведения о пациентах были получены из регистра больных ХГД, ведущегося в данном центре. При проведении исследования от всех пациентов было получено информированное согласие, включающее разрешение на передачу персональных данных. В исследование не включались пациенты с циррозом печени в исходе хронической инфекции ВГД в стадии декомпенсации, а также пациенты с другими хроническими заболеваниями печени (аутоиммунными, алкогольными и др.). На протяжении 48 недель 11 пациентов получали Пег-ИФН- α -2а в дозе 90-180 мкг 1 раз в неделю, 23 пациента – цепэгинтерферон альфа-2b в дозе 90-100 мкг 1 раз в неделю. Учитывая, что обе формы Пег-ИФН- α имеют сходные показатели эффективности [11], две подгруппы пациентов были объединены для дальнейшего анализа.

На этапе установления диагноза всем пациентам определяли антитела к ВГД (анти-ВГД), РНК ВГД и ДНК ВГД в сыворотке крови. В процессе лечения оценивались: 1) вирусологический ответ (частота снижения уровня РНК ВГД более 2 lg от исходного уровня); 2) биохимический ответ (снижение активности или частота нормализации уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)); 3) динамика плотности печени при эластометрии; 4) безопасность и переносимость лечения (серьезные нежелательные явления, нежелательные явления тяжелой и умеренной степени, случаи отмены лечения или ухудшения функции печени).

Перед началом противовирусной терапии (ПВТ), на протяжении курса лечения, а также через 48 недель после ее окончания проводился комплекс клинико-лабораторных исследований, включавший в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, оценку функции щитовидной железы (определение гормонов – тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе, а также проведение ультразвукового исследования), анализ крови на аутоантитела (антинуклеарные антитела, антимиохондриальные антитела, антигладкомышечные антитела, антитела к микросомам печени и почек) и ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной зоны. Данные исследования выполнялись до начала терапии, на 12, 24 и 48-й неделях ПВТ и через 48 недель после окончания терапии.

Количественное определение РНК ВГД выполняли до начала терапии, в недели 12, 24 и 48, а также через 48 недель по окончании терапии. Исследование АЛТ выполняли в те же временные точки, кроме

12-й недели терапии. Фиброэластометрию печени проводили до начала терапии, а также на 24 и 48-й ее неделях.

Анти-ВГД выявляли методом иммуноферментного анализа с помощью набора «Вектоген D-антитела» (АО «Вектор-Бест», Россия). Качественное определение РНК ВГД проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с набором «Реал-Бест РНК ВГД» (АО «Вектор-Бест», Россия), обладающим порогом детекции 10 копий/мл. Количественное определение РНК ВГД выполняли методом ОТ-ПЦР в реальном времени с праймерами и зондом к консервативному участку генома ВГД [12]. ДНК ВГВ выявляли с набором «РеалБест ДНК ВГВ» (АО «Вектор-Бест», Россия) с порогом детекции 5 МЕ/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программного обеспечения GraphPad 10.0.2 (<https://www.graphpad.com/>) и Microsoft Excel 2019 MSO (версия 2307) с определением среднего значения (M), квартилей (Q), стандартного отклонения (SD), медианы (Me), с процентным выражением данных (%). Для оценки статистической значимости различий использовали парный t-критерий Стьюдента (для количественных показателей), в независимых выборках – критерий Манна – Уитни (для количественных показателей) и точный критерий МакНемара (для относительных показателей в зависимых выборках), различия оценивались как статистически значимые при $p < 0,05$. Построение графиков выполнялось с применением онлайн-ресурса (<https://goodcalculators.com/box-plot-maker/>).

Результаты

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Преобладали пациенты с исходно высокой вирусной нагрузкой ВГД (6,1 lg копий/мл), повышенным уровнем активности АЛТ (102 Ед/л, норма – до 40 Ед/л) и отрицательные по ДНК ВГВ.

Обобщенные показатели вирусологического и биохимического ответов, плотности печени по данным фиброэластометрии в процессе лечения даны в табл. 2.

Частота вирусологического ответа, определявшегося как снижение на 2 и более lg РНК ВГД в мл относительно уровня до начала терапии, составила 44% (15/34) через 12 недель терапии, статистически значимо увеличилась до 76% (26/34, $p = 0,005$, критерий МакНемара) через 24 недели и статистически значимо уменьшилась до 32% (11/34, $p = 0,0003$, критерий МакНемара) через 48 недель соответственно.

Таблица 1. Характеристика пациентов с хроническим гепатитом дельта (n = 34)

Показатель	Значение
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	45 [39; 48]
Мужской пол, n (%)	19 (56)
Средняя длительность инфицирования ВГД, годы, Me [Q1; Q3]	16 [12; 20]
РНК ВГД, Ig копий/мл, M ± SD	6,1 ± 1,2
ДНК ВГВ-позитивные, n (%)	1 (3)
АЛТ, Ед/л, M ± SD	102 ± 49
Нормальный уровень активности АЛТ (до 40 Ед/л), n (%)	6 (18)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, M ± SD	5,7 ± 2,9
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, M ± SD	152 ± 95

M – среднее, Me – медиана, Q – квартиль, SD – стандартное отклонение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГВ – вирус гепатита В, ВГД – вирус гепатита дельта

Средние значения вирусной нагрузки ВГД на протяжении терапии и после ее завершения приведены на рис. 1. Снижения РНК ВГД до неопределяемого уровня не было отмечено ни в одном случае. Пациенты были обследованы в катмнезе через 48 недель после окончания ПВТ. У всех сохранялась детектируемая РНК ВГД, то есть ни в одном случае не был зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ (УВО). В среднем величина снижения вирусной нагрузки ВГД относительно уровней до начала лечения (± SD) составила 1,3 lg копий/мл (± 0,9 lg) через 12 недель терапии; 2,5 lg (± 1,1 lg) через 24 недели; 0,7 lg (± 1,6 lg)

через 48 недель и всего 0,4 lg (± 0,9 lg) через 48 недель после завершения ПВТ, при этом снижение вирусной нагрузки ВГД относительно исходных уровней было статистически значимым для всех временных точек (см. табл. 2). Тем не менее у 85% (29/34) пациентов через 48 недель после окончания терапии отмечалось повышение вирусной нагрузки до исходных значений и только у 5 (15%) из них сохранилось снижение РНК ВГД на 2 lg копий/мл и более относительно исходных уровней.

Поскольку до начала терапии все пациенты, за исключением одного, были отрицательными по ДНК ВГВ, мониторинг этого маркера во время терапии и после ее завершения не проводили. У пациента, позитивного по ДНК ВГВ до начала терапии, после завершения терапии виремия ВГВ стала неопределяемой.

Средний уровень активности АЛТ снизился со 102 до 59 Ед/л через 48 недель ПВТ, однако возрос до 78 Ед/л через 48 недель после завершения терапии (рис. 2). В целом динамика средних уровней АЛТ повторяла динамику изменения средних уровней вирусной нагрузки ВГД. В среднем величина снижения уровней АЛТ относительно исходных уровней до начала терапии составила 21 Ед/л (± 35,8 Ед/л) к 24-й неделе терапии (p = 0,0017, парный t-критерий Стьюдента). К 48-й неделе ПВТ снижение АЛТ относительно исходных уровней составило в среднем 42 Ед/мл (± 63,5 Ед/л) и также было статистически значимым (p = 0,0004, парный t-критерий Стьюдента). Однако через 48 недель после завершения лечения средняя величина снижения уровней АЛТ составила всего 24 Ед/л (± 55,3 Ед/л) относительно исходных уровней (p = 0,0171, парный t-критерий Стьюдента).

Нормализация активности АЛТ через 24 и 48 недель ПВТ наблюдалась у 32% (11/34) и 21% (7/34)

Таблица 2. Вирусологический и биохимический ответы, снижение плотности печени по данным эластометрии у пациентов с хроническим гепатитом дельта в процессе лечения пегилированным интерфероном альфа и через 48 недель после его завершения

Показатель	До начала терапии	24 недели терапии	48 недель терапии	48 недель после окончания терапии
Неопределяемый уровень РНК ВГД, n (%)	0	0	0	0
Вирусологический ответ (снижение РНК ВГД ≥ 2 lg), n (%)	–	26 (76)	11 (32)	5 (15)
Нормальный уровень активности АЛТ, n (%)*	6 (18)	10 (29) p = 0,4497	7 (21) p = 1,000	1 (3) p = 0,1306
Плотность печени, кПа, M ± SD**	16,4 ± 5,6	14,8 ± 6,4 p = 0,0002	10,6 ± 4,3 p < 0,0001	Н.д.

M – среднее, SD – стандартное отклонение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГД – вирус гепатита дельта, н.д. – нет данных

* Значения p при сравнении с данными до начала терапии с использованием парного t-критерия Стьюдента

** Значения p при сравнении с данными до начала терапии с использованием критерия МакНемара



пациентов соответственно, при этом различия количества пациентов с нормальным уровнем АЛТ при сравнении с данными до начала терапии не были статистически значимыми ($p = 0,4497$ и $p = 1,000$ соответственно, критерий МакНемара). Через 48 недель после завершения ПВТ нормализация АЛТ была отмечена только у одного пациента (3%, 1/34). Таким образом, устойчивый биохимический ответ на интерферонотерапию не был достигнут ни в одном случае.

Средняя величина плотности печени при эластометрии снизилась с 16,4 до 14,8 кПа через 24 недели терапии ($p = 0,0002$, парный t-критерий Стьюдента). К 48-й неделе ПВТ среднее значение величины плотности печени достигало 10,6 кПа и также было статистически значимым ($p < 0,0001$, парный t-критерий Стьюдента). Снижение значений плотности печени более чем на 25% относительно исходных значений отмечалось к концу терапии у 88% (30/34) пациентов.

Терапия Пег-ИФН- α сопровождалась развитием нежелательных явлений тяжелой и умеренной степени, приводивших к ухудшению функции печени (снижению протромбинового индекса, альбумина и вследствие развившейся гипоальбуминемии – появлению асцита) и, как следствие, к отмене или снижению дозы препарата у 47% (16/34) пациентов. У 4 пациентов отмечались серьезные нежелательные явления (тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, кровоточивость десен, носовые кровотечения, гематомы на теле, энцефалопатия, лейкопения менее $1 \times 10^9/\text{л}$), приведшие к необходимости отмены ПВТ. В одном случае ПВТ была прекращена на 18-й неделе терапии, в остальных – на 24, 28 и 35-й неделях. Для коррекции содержания лейкоцитов и тромбоцитов этим четверем пациентам был назначен элтромбопаг. В 12 случаях доза Пег-ИФН- α была снижена в зависимости от уровня тромбоцитов, у 10 пациентов – до 90 мкг и у двух – до 45 мкг. В ряде случаев тромбоциты и лейкоциты определялись перед каждой инъекцией Пег-ИФН- α для коррекции дозы. Снижение дозы Пег-ИФН- α было проведено у 9 пациентов между 12 и 24 неделями терапии, и у 3 пациентов – после 24-й недели терапии.

Снижение дозы или отмена Пег-ИФН- α не приводили к статистически значимым различиям в показателях средних уровней вирусной нагрузки ВГД и средних уровней АЛТ к концу терапии и через 48 недель после ее завершения по сравнению с пациентами, которым не проводилась коррекция дозы препарата (табл. 3).

Обсуждение

Отсутствие у ВГД мишеней для препаратов прямого противовирусного действия, ингибирующих

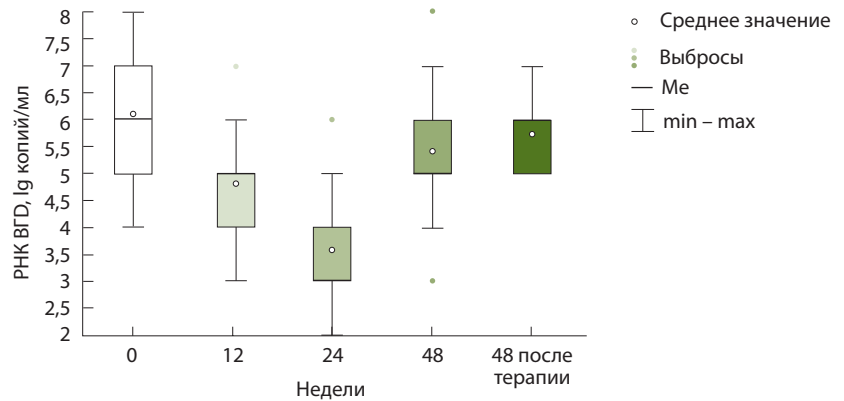


Рис. 1. Динамика изменений значений концентрации РНК вируса гепатита D (ВГД) у пациентов с хроническим гепатитом D на протяжении терапии пегилированным интерфероном альфа и после ее завершения

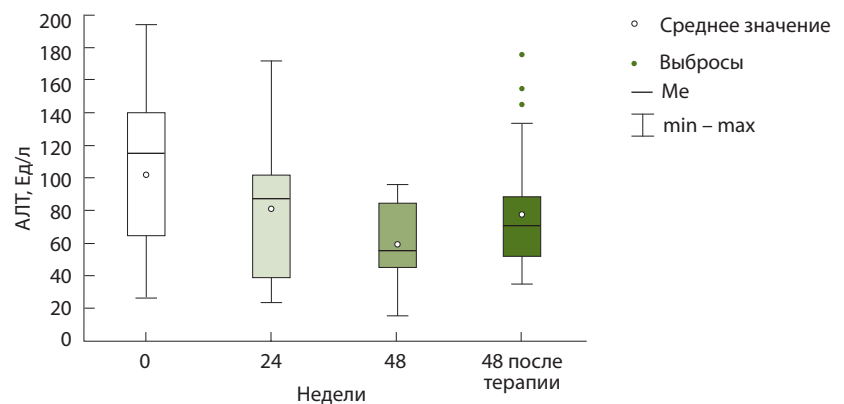


Рис. 2. Динамика изменений уровней активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с хроническим гепатитом D на протяжении терапии пегилированным интерфероном альфа и после ее завершения

функции вирусных белков, ограниченные возможности доступной терапии ХГД и высокая скорость прогрессирования заболевания печени характеризуют эту форму гепатита как наиболее сложную и тяжелую с клинической точки зрения. Интерфероны по-прежнему остаются ключевым элементом терапии ХГД, как при монотерапии, так и в сочетании с булевертидом.

Низкая эффективность Пег-ИФН- α , продемонстрированная в нашем исследовании в когорте пациентов из Республики Дагестан, оказалась даже ниже тех невысоких показателей ответа на терапию, которые могли бы ожидаться на основании ранее опубликованных данных. Так, по данным крупного рандомизированного многоцентрового исследования NIDIT-1, УВО был достигнут при применении Пег-ИФН- α у 24% из 90 больных ХГД из Германии

Таблица 3. Вирусологический и биохимический ответы у пациентов с хроническим гепатитом D на 48-й неделе лечения пегилированным интерфероном альфа и через 48 недель после его завершения в зависимости от изменения дозы препарата

Показатель	Группа пациентов		Значение <i>p</i>
	корректировка дозы Пег-ИФН-α не проводилась (n = 18)	снижение дозы Пег-ИФН-α или отмена препарата (n = 16)	
Средняя концентрация РНК ВГД на 48-й неделе терапии, Ig копий/мл, M ± SD	5,8 ± 1,3	5,1 ± 0,9	0,085
Средняя концентрация РНК ВГД через 48 недель после терапии, Ig копий/мл, M ± SD	5,8 ± 0,6	5,6 ± 0,9	0,154
Средний уровень АЛТ на 48-й неделе терапии, Ед/л, M ± SD	63,8 ± 24,2	54,5 ± 24,1	0,246
Средний уровень АЛТ через 48 недель после терапии, Ед/л, M ± SD	78,9 ± 40,7	76,7 ± 26,8	0,653

M – среднее, SD – стандартное отклонение, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВГД – вирус гепатита дельта, Пег-ИФН-α – пегилированный интерферон альфа

Значения *p* получены при сравнении между двумя группами пациентов с использованием U-критерия Манна – Уитни

и Турции, а стойкое снижение активности АЛТ в течение 6 месяцев после завершения лечения – у 40% [13]. Однако последующее 10-летнее наблюдение за достигшими УВО пациентами из этого исследования показало сохранение недетектируемой РНК ВГД лишь у 11% пациентов, при этом поддержание вирусологического ответа было достоверно связано с благоприятным клиническим исходом [14]. Данные из реальной клинической практики из разных регионов мира свидетельствуют о достижении УВО у 17–47% пациентов с ХГД, получавших Пег-ИФН-α в течение одного года [15–17]. Российский опыт применения Пег-ИФН-α для лечения ХГД свидетельствует об отсутствии достижения УВО [18]. Результаты нашего исследования также говорят об отсутствии достижения УВО в ответ на 48 недель терапии Пег-ИФН-α и о возвращении уровней РНК ВГД к исходным значениям после завершения терапии, сопровождавшемся рецидивом воспалительной активности в печени. Поскольку все пациенты, за исключением одного, были до начала терапии отрицательными по ДНК ВГВ, вклад данного вируса в реактивацию уровней АЛТ после прекращения терапии представляется минимальным. Потенциальным ограничением нашего исследования выступает отсутствие определения ДНК ВГВ после завершения терапии у изначально негативных пациентов, однако данные литературы свидетельствуют о возможности вирусологического рецидива после неудачной интерферонотерапии у пациентов с ДНК-позитивным хроническим гепатитом В, но не у пациентов с низкой или неопределяемой вирусной нагрузкой ВГВ [19]. Очевидно, именно отсутствие УВО со стороны ВГД служит причиной реактивации воспалительного процесса в печени через 48 недель после завершения терапии.

Известно, что успех или неуспех интерферонотерапии хронического гепатита С во многом определяется наличием точечных полиморфизмов в гене, кодирующем интерлейкин-28В [20]. Соответственно, определение этих полиморфизмов оказалось эффективным подходом для прогноза достижения УВО в эпоху интерфероновой терапии хронического гепатита С. В то же время, отсутствие ответа Пег-ИФН-α при лечении ХГД, по-видимому, определяется не только и не столько наличием прогностически неблагоприятных полиморфизмов в интерлейкине-28В. Так, в когорте пациентов с ХГД из Республики Тыва вирусологический ответ на Пег-ИФН-α не был достигнут ни в одном случае, при этом терапия сопровождалась выраженными нежелательными явлениями [21]. При этом распространенность благоприятных с точки зрения ответа на интерферон полиморфизмов (С/С (rs12979860) и Т/Т (rs8099917)) в тывинской популяции была достоверно выше по сравнению с когортой русских пациентов [22]. Таким образом, причины низкой эффективности Пег-ИФН-α при терапии ХГД в определенных популяциях еще предстоит установить. Очевидно, что прямой перенос на терапию ХГД предикторов неуспеха интерферонотерапии, описанных для хронического гепатита С, таких как стадия фиброза и наличие цирроза или предыдущий опыт применения интерферона, невозможен. В двух крупных исследованиях по терапии ХГД, HИDIT-1 и HИDIT-2, не были выявлены различия по частоте вирусологического ответа через 24 недели после завершения терапии между наивными и ранее получавшими интерферон пациентами [13, 23]. В исследовании, специально направленном на такое сравнение,



не наблюдалось различий в ответе на терапию между пациентами, ранее не получавшими лечение, и пациентами, проходившими лечение ранее [24]. В исследовании HИDIT-1 ответ на интерферонотерапию у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени был сходным с ответом, наблюдавшимся у пациентов с легким фиброзом [25]. Согласно результатам исследования HИDIT-2, пациенты с циррозом печени отвечали на интерферон лучше, чем пациенты с умеренным поражением печени [23]. Таким образом, наличие тяжелого фиброза у пациентов, по-видимому, не может служить объяснением наблюдавшейся низкой эффективности Пег-ИФН-α.

В настоящем исследовании, как и в тывинской когорте пациентов [21], применение Пег-ИФН-α было связано с развитием серьезных нежелательных явлений, требующих снижения дозировки препарата в 35% случаев или его отмены в 12% случаев. Это, в свою очередь, также могло послужить причиной ухудшения вирусологических и биохимических показателей к концу терапии по сравнению с 12 и 24 неделями терапии. Однако средние показатели вирусной нагрузки ВГD и средние уровни АЛТ были сходными к концу терапии и через 48 недель после ее завершения у пациентов, которым доза Пег-ИФН-α была снижена, и у пациентов, которым не потребовалась корректировка дозировки. Таким образом, изменение дозировки не оказало существенного влияния на результат терапии. Несмотря на тенденцию к возврату к исходным значениям уровней вирусной нагрузки ВГD и активности АЛТ к моменту завершения ПВТ, у подавляющего числа пациентов было отмечено выраженное более чем на 25% снижение показателей плотности печени по данным транзитной эластометрии. Этот параметр считается эффективным для диагностики выраженного фиброза и выявления цирроза печени [26],

в нашем исследовании он изменялся согласованно со снижением уровней АЛТ. К сожалению, данные транзитной эластометрии через 48 недель после завершения терапии у наблюдавшихся пациентов отсутствуют, что является ограничением нашего исследования.

Таким образом, даже неудачная с точки зрения достижения УВО и биохимического ответа терапия Пег-ИФН-α позволила добиться снижения выраженности фиброза у пациентов с ХГD, по крайней мере в кратковременной перспективе. Тем не менее сохранение у всех получавших Пег-ИФН-α пациентов репликации ВГD позволяет ожидать дальнейшего прогрессирования заболевания печени. Безусловно, новые схемы лечения, включающие в себя ингибитор проникновения ВГD в гепатоциты (булевертид), необходимы для предотвращения неблагоприятных исходов ХГD. Результаты последних исследований демонстрируют возможность успешного применения безынтерфероновых схем булевертида [27]. Кроме того, проводящиеся в настоящее время разработка и испытания новых препаратов, активных в отношении ВГD, позволяют ожидать появления новых безынтерфероновых схем лечения ХГD [28].

Заключение

Полученные данные показали низкую эффективность монотерапии Пег-ИФН-α для лечения ХГD у дагестанских пациентов. Необходимы дальнейшие исследования по уточнению оптимальных режимов интерферонотерапии, поиску предикторов ответа на лечение и оценки влияния схем лечения с участием интерферонов на риск печеночных осложнений, клинические исходы и выживаемость пациентов. Однако наиболее очевидным решением проблемы терапии ХГD представляется разработка и внедрение безынтерфероновых схем лечения. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

С.А. Магомедова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; С.К. Билалова и Х.Д. Перадзе – сбор и обработка материала; О.В. Исаева и К.К. Кюреган – написание текста; В.С. Кичатова – дизайн исследования, статистическая обработка данных; Е.Ю. Малинникова и Л.Ю. Ильченко – редактирование текста; В.Г. Акимкин

и М.И. Михайлов – утверждение окончательного варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61931-9.
- Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523–532. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.



3. Toy M, Ahishali E, Yurdaydin C. Hepatitis Delta Virus Epidemiology in the Industrialized World. *AIDS Rev.* 2020;22(4):203–212. doi: 10.24875/AIDS-Rev.20000056.
4. Isaeva OV, Kyuregyan KK, Karlsen AA, Kuzmin OV, Potemkin IA, Kichatova VS, Asadi Mobarkhan FA, Mullin EV, Kozhanova TV, Manuylov VA, Pochtovyy AA, Gushchin VA, Saryglar AA, Ilchenko LY, Mikhailov MI. Silent HDV epidemics culminates in high levels of liver cirrhosis in endemic region despite 20 years of HBV vaccination. *J Viral Hepat.* 2023;30(3):182–194. doi: 10.1111/jvh.13783.
5. Karlsen AA, Kyuregyan KK, Isaeva OV, Kichatova VS, Asadi Mobarkhan FA, Bezuglova LV, Netesova IG, Manuylov VA, Pochtovyy AA, Gushchin VA, Slepsova SS, Ignateva ME, Mikhailov MI. Different evolutionary dynamics of hepatitis B virus genotypes A and D, and hepatitis D virus genotypes 1 and 2 in an endemic area of Yakutia, Russia. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):452. doi: 10.1186/s12879-022-07444-w.
6. Caviglia GP, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D: an unmet medical need. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):824–827. doi: 10.1016/j.cmi.2020.02.031.
7. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. *Gastroenterology.* 2019;156(2):461–476.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.058.
8. Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevir-tide with or without pegIFN α for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. *J Hepatol.* 2022;77(5):1422–1430. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.010.
9. Degasperis E, Anolli MP, Lampertico P. Bulevir-tide-based treatment strategies for chronic hepatitis delta: A review. *J Viral Hepat.* 2023;30 Suppl 1:26–32. doi: 10.1111/jvh.13811.
10. Исаева ОВ, Кюрегян КК, Магомедова СА, Михайлов МИ. Вирусный гепатит дельта: возможности терапии. *Терапия.* 2023;9(3):69–77. doi: 10.18565/therapy.2023.3.69–77. [Isaeva OV, Kyuregyan KK, Magomedova SA, Mikhailov MI. [Viral hepatitis delta: Possibilities of therapy]. *Therapy.* 2023;9(3):69–77. Russian. doi: 10.18565/therapy.2023.3.69–77.]
11. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800.
12. Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, Wursthorn K, Manns MP, Wedemeyer H. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol.* 2010;48(6):2022–2029. doi: 10.1128/JCM.00084-10.
13. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, Gürel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, Manns MP; HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011;364(4):322–331. doi: 10.1056/NEJMoa0912696.
14. Wrانke A, Hardtke S, Heidrich B, Dalekos G, Yaçın K, Tabak F, Gürel S, Çakaloğlu Y, Akarca US, Lammert F, Häussinger D, Müller T, Wöbse M, Manns MP, Idilman R, Cornberg M, Wedemeyer H, Yurdaydin C. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. *J Viral Hepat.* 2020;27(12):1359–1368. doi: 10.1111/jvh.13366.
15. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pham BN, Maylin S, Bedossa P, Dény P, Marcellin P, Gault E. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology.* 2006;44(3):728–735. doi: 10.1002/hep.21325.
16. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, Vasiliadis T, Manolaki N, Hounta A, Koutsounas S, Vafiadis I, Nikolopoulou G, Giannoulis G, Germanidis G, Papatheodoridis G, Touloumi G. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol.* 2013;59(5):949–956. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.005.
17. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çaliskan A, Kabaçam G, Önder FO, Karatayli S, Karatayli E, Deda X, Bozkaya H, Bozdayi AM, Idilman R. Interferon Treatment Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *J Infect Dis.* 2018;217(8):1184–1192. doi: 10.1093/infdis/jix656.
18. Громова НИ, Гордейчук ИВ, Кожанова ТВ, Кюрегян КК, Ильченко ЛЮ, Михайлов МИ. Особенности течения и опыт противовирусной терапии хронического вирусного гепатита при дельта-инфекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2012;(1):180–184. [Gromova NI, Gordeychuk IV, Kozhanova TV, Kyuregyan KK, Ilchenko LY, Mikhailov MI. [Features of the course and experience of antiviral therapy of chronic hepatitis in delta infection]. *Kremlin Medicine Journal.* 2012;(1):180–184. Russian.]
19. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2016;20(4):645–665. doi: 10.1016/j.cld.2016.06.002.
20. Riva E, Scagnolari C, Turriziani O, Antonelli G. Hepatitis C virus and interferon type III (interferon- λ 3/interleukin-28B and interferon- λ 4): genetic basis of susceptibility to infection and response to antiviral treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(12):1237–1245. doi: 10.1111/1469-0691.12797.
21. Ильченко ЛЮ, Кожанова ТВ, Сарыглар АА, Сонам-Байыр ЯД, Сарыг-Хаа ОН, Соян РМ, Зубков ЮП, Исаева ОВ, Кюрегян КК, Михайлов МИ. Клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции в эндемичном регионе. *Архивъ внутренней медицины.* 2012;(5):51–56. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-51-56. [Ilchenko LY, Kozhanova TV, Saryglar AA, Sonam-Bayyr YaD, Saryg-Haa ON, Soyán RM, Zubkov YuP, Isaeva OV, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. [Clinical course and outcomes of chronic delta infection in an endemic region]. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2012;(5):51–56. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2012-0-51-56.]
22. Николаева ЛИ, Лейбман ЕА, Гришечкин АЕ, Сапронов ГВ, Кичатова ВА, Кожанова ТВ, Кюрегян КК, Михайлов МИ, Сарыглар АА. Сравнительный анализ однонуклеотидного полиморфизма гена IL28B у больных гепатитом С русских и тувинцев. *Биомедицина.* 2015;1(2):58–64. [Nikolaeva LI, Leybman EA, Grishechkin AE, Sapronov GV, Kichatova VA, Kozhanova TV, Kyuregyan KK, Mikhaylov MI, Saryglar AA. [Comparative analysis of single nucleotide polymorphisms of gene IL28B in Russian and Tyvian patients with hepatitis C]. *Journal Biomed.* 2015;1(2):58–64. Russian.]
23. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Luth S, Papatheodoridis GV, Keskin O, Port K, Radu M, Celen MK, Ildeman R, Stift J, Heidrich B, Mederacke I, Hardtke S, Koch A, Dienes HP, Manns MP. Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated interferon- α -2a plus tenofovir or placebo does not prevent HDV RNA relapse after treatment: the HIDIT-2 study. *J Hepatol.* 2014;60(Abstr):S2–S3.
24. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdoğan M, Cetinkaya H, Erden E, Erkan-Esin O, Yaçın K, Bozdayi AM, Schinazi RF, Gerin JL, Uzunaliimoğlu O, Ozden A. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat.* 2008;15(4):314–321. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00936.x.
25. Kabaçam G, Dalekos GN, Çakaloğlu Y, Zachou K, Bock T, Erhardt A, Zeuzem S, Tabak F, Yaçın K, Bozdayi AM, Dienes HP, Bozkaya H, Manns M, Wedemeyer H, Yurdaydin C. Pegylated interferon-based treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(5):560–568. doi: 10.4318/tjg.2012.0538.
26. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, Wang J, Zhang C, Chess Study Group OBOT. Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:3406789. doi: 10.1155/2018/3406789.
27. Soriano V, Moreno-Torres V, Treviño A, Corral O, de Mendoza C. Bulevir-tide in the Treatment of Hepatitis Delta: Drug Discovery, Clinical Development and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:155–166. doi: 10.2147/DDDT.S379964.
28. Vogt A, Wohlfart S, Urban S, Mier W. Medical Advances in Hepatitis D Therapy: Molecular Targets. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10817. doi: 10.3390/ijms231810817.



Pegylated interferon in the treatment of chronic delta hepatitis: the experience from real-world clinical practice

S.A. Magomedova¹ • S.K. Bilalova¹ • Kh.D. Peradze² • O.V. Isaeva^{3,4} • V.S. Kichatova^{3,4} • E.Yu. Malinnikova^{4,5} • L.Yu. Ilchenko^{4,6} • K.K. Kyuregyan^{3,4} • V.G. Akimkin³ • M.I. Mikhailov^{3,4}

Rationale: The high prevalence of hepatitis D virus (HDV) infection in the Republic of Dagestan, significantly exceeding that in the European part of the Russian Federation, as well as the limited choice of therapeutic options, have led to the need to analyze the accumulated experience of interferon therapy in the real clinical practice to further select possible treatment regimens.

Aim: To evaluate the efficacy of pegylated interferon alpha (Peg-IFN- α) in patients with chronic hepatitis D (CHD) in real world clinical practice.

Materials and methods: In a retrospective study, the efficacy, safety and tolerability of Peg-IFN- α were analyzed in 34 patients with CHD living in the Republic of Dagestan. Main virological parameters (anti-HDV antibodies (anti-HDV), HDV RNA and HBV DNA), alanine aminotransferase levels, changes over time in liver density by elastometry, and clinical parameters (hematology and urine tests, clinical chemistry, thyroid function tests) were assessed at 24 and 48 weeks of therapy, as well as at 48 weeks after its completion.

Results: The treatment with Peg-IFN- α for 48 weeks resulted in a virological response, defined as a HDV RNA decrease by more than 2 lg copies/mL, in 32% (11/34) of the patients. A sustained virological response, defined as undetectable HDV RNA at 48 weeks after the end of therapy, was not observed in any case. Treatment with interferon was associated with a decrease in liver density by average 4.1 kPa by week 48 on therapy. Normalization of alanine aminotransferase levels after 48 weeks of treatment

was observed in 59% (20/34) of the patients; however, sustained biochemical response was achieved in none of them. Serious adverse events of high or moderate severity that resulted in the discontinuation of therapy were observed in 12% (4/34) of the cases.

Conclusion: The results obtained indicate low efficacy of Peg-IFN- α in the treatment of CHD in the Dagestan patients. Further research is needed to refine optimal interferon therapy regimens, to search for predictors of treatment response, and to evaluate the impact of interferon treatment regimens on the risk of hepatic complications, clinical outcomes, and patient survival. However, the most obvious solution to the problem of CHD therapy is the development and implementation of interferon-free treatment regimens.

Key words: hepatitis delta, pegylated interferon alpha, virological response, biochemical response, safety

For citation: Magomedova SA, Bilalova SK, Peradze KhD, Isaeva OV, Kichatova VS, Malinnikova EYu, Ilchenko LYu, Kyuregyan KK, Akimkin VG, Mikhailov MI. Pegylated interferon in the treatment of chronic delta hepatitis: the experience from real-world clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-027.

Received 9 August 2023; revised 14 September 2023; accepted 15 September 2023; published online 25 September 2023

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

S.A. Magomedova, the study concept and design, data collection and management, text writing; S.K. Bilalova and Kh.D. Peradze, data collection and management; O.V. Isaeva and K.K. Kyuregyan, text writing; V.S. Kichatova, the study design, statistical analysis; E.Yu. Malinnikova and L.Yu. Ilchenko, text editing; V.G. Akimkin and M.I. Mikhailov, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Saniyat A. Magomedova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases, Advanced Training and Professional's Background Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2856-3297>
✉ Pl. Lenina 1, Makhachkala, 367000, Russian Federation. E-mail: saniyat-magomedova@yandex.ru

Saida K. Bilalova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases named after academician G.P. Rudnev¹. E-mail: bilalovasaida@yandex.ru

Khatuna D. Peradze – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases of Adults and Epidemiology². E-mail: doct.peradze@mail.ru

Oлга V. Isaeva – Doctor of Biol. Sci., Leading Research Fellow, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis³; Leading Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>. E-mail: isaeva.06@mail.ru

Vera S. Kichatova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis³; Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7838-6965>. E-mail: vera_kichatova@mail.ru

Elena Yu. Malinnikova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis⁴; Head of Chair of Virology, Preventive Medicine and Healthcare Management⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>. E-mail: virusmapo@rambler.ru

Liudmila Yu. Ilchenko – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow⁴; Professor, Chair of Hospital Therapy named after academician P.E. Lukomskiy, Faculty of General Medicine⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Karen K. Kyuregyan – MD, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci., Head of Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis³; Leading Research Fellow, Laboratory of Viral Hepatitis⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Vasily G. Akimkin – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>. E-mail: vgakimkin@yandex.ru

Mikhail I. Mikhailov – MD, PhD, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Chief Research Fellow, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis³; Head of Laboratory of Viral Hepatitis⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>. E-mail: michmich2@yandex.ru

¹ Dagestan State Medical University; pl. Lenina 1, Makhachkala, 367000, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University; ul. Litovskaya 2, Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

³ Central Research Institute of Epidemiology; ul. Novogireevskaya 3A, Moscow, 111123, Russian Federation

⁴ I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Malyy Kazenny per., Moscow, 105064, Russian Federation

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Barrikadnaya 2/1–1, Moscow, 125993, Russian Federation

⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation