

УДК 616.36-002

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2026-18-2-21-33>

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГЕПАТИТ D: ОТ ПАТОГЕНЕЗА ДО НОВЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

О. В. Арбузова, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, А. А. Тотолян*

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Гепатит D (ГД) — тяжелое инфекционное заболевание печени, вызываемое дефектным РНК-содержащим вирусом (ВГД), репликация которого облигатно зависит от вируса гепатита В (ВГВ), предоставляющего белки оболочки. Заболевание ассоциировано с высоким риском быстрого развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Цель настоящей лекции состоит в том, чтобы дать целостное представление о современных данных по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и терапии гепатита D, а также обозначить ключевые нерешенные вопросы в этой области. В рамках лекции обобщены ключевые аспекты заболевания. Рассмотрены биология ВГД и его облигатная зависимость от ВГВ, определяющая уникальный патогенез с прямым цитопатическим и иммуноопосредованным повреждением. Приведены современные эпидемиологические данные, указывающие на значительное и часто скрытое глобальное бремя болезни. Описаны алгоритмы диагностики, их возможности и ограничения, связанные с вариабельностью вируса. Освещена эволюция терапии от интерферонов к новым таргетным препаратам, а также роль и ограничения вакцинопрофилактики ВГВ как основной превентивной меры. В лекции подчеркивается, что эффективный контроль над ГД требует комплексного подхода, сочетающего развитие специфической противовирусной терапии, расширение диагностического скрининга и неуклонное укрепление глобальных программ вакцинопрофилактики ВГВ. Таким образом, ключевой вызов заключается в необходимости сочетать глобальное расширение простой и эффективной профилактики с разработкой принципиально новых, более действенных методов лечения и диагностики для миллионов уже инфицированных пациентов.

Ключевые слова: гепатит D, вирус гепатита дельта (ВГД), хронический гепатит В, коинфекция, суперинфекция, диагностика, противовирусная терапия, вакцинопрофилактика

*Контакт: Останкова Юлия Владимировна, shenna1@yandex.ru

CURRENT PERSPECTIVE ON HEPATITIS D: FROM PATHOGENESIS TO NOVEL THERAPEUTICS

O. V. Arbuzova, Yu. V. Ostankova, A. N. Shchemelev, A. A. Totolian*

Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

Hepatitis D (HD) is a severe infectious liver disease caused by a defective RNA virus, the hepatitis D virus (HDV), whose replication is obligately dependent on the hepatitis B virus (HBV), which provides envelope proteins. The disease is associated with a high risk of rapid progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The aim of this lecture is to provide a comprehensive overview of current data on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment approaches for hepatitis D, as well as to highlight key unresolved questions in this field. The lecture summarizes key aspects of the disease. It examines the biology of HDV and its obligate dependence on HBV, which defines a unique pathogenesis involving direct cytopathic and immune-mediated damage. Current epidemiological data are presented, indicating a significant and often hidden global disease burden. Diagnostic algorithms, their capabilities and limitations related to viral variability, are described. The evolution of therapy from interferons to novel targeted drugs is highlighted, along with the role and limitations of HBV vaccination as the primary preventive measure. The lecture emphasizes that effective control of HD requires a comprehensive approach combining the development of specific antiviral therapy, the expansion of diagnostic screening, and the steadfast strengthening of global HBV vaccination programs. Thus, the key challenge lies in the need to combine the global expansion of simple and effective prevention with the development of fundamentally new, more effective treatment and diagnostic methods for millions of already infected patients.

Keywords: hepatitis D, hepatitis delta virus (HDV), chronic hepatitis B, coinfection, superinfection, diagnosis, antiviral therapy, vaccine prevention

*Contact: *Ostankova Yulia Vladimirovna, shenna1@yandex.ru*

© Арбузова О.В. и соавт., 2026 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Арбузова О.В., Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Тотолян А.А. Современный взгляд на гепатит D: от патогенеза до новых методов лечения // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2026. Т. 18, № 2. С. 21–33, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2026-18-2-21-33>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential of interest.

For citation: Arbuzova O.V., Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Totolian A.A. Current perspective on hepatitis D: from pathogenesis to novel therapeutics // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2026. Vol. 18, No. 2. P. 21–33, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2026-18-2-21-33>.

1. Введение. Гепатит дельта (гепатит D, ГД) представляет собой тяжелое инфекционное заболевание печени, ассоциированное с высоким риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Впервые дельта-антиген (HDAg) был идентифицирован в 1977 г. в сыворотке крови и биоптатах печени пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ) и первоначально интерпретирован как неизвестный антиген вируса гепатита В (ВГВ) [1, 2]. Однако уже в 1980 г. было доказано, что данный антиген принадлежит новому, самостоятельному инфекционному агенту, получившему название вирус гепатита дельта (ВГД) [3]. Исследования установили, что ВГД является дефектным вирусом-сателлитом, репликация которого полностью зависит от наличия вируса-хелпера — ВГВ, предоставляющего оболочечные белки [3].

Несмотря на многолетнюю историю изучения, ВГД продолжает оставаться актуальной проблемой клинической вирусологии и эпидемиологии, ежегодно внося значительный вклад в глобальную смертность от заболеваний печени и создавая существенную нагрузку на системы здравоохранения. В отличие от широко распространенных ГВ и гепатита С (ГС), внимание к ГД остается ограниченным, что обусловлено как его относительно низкой распространенностью в развитых странах, так и недостаточным освещением в рамках программ эпидемиологического надзора, вакцинопрофилактики и профилактики инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

Таким образом, спустя почти пять десятилетий после открытия вируса, множество вопросов, касающихся стандартизации диагностических алгоритмов, терапевтических стратегий и фундамен-

тальных аспектов биологии ВГД, требуют дальнейшего изучения.

Цель настоящей лекции состоит в том, чтобы дать целостное представление о современных данных по эпидемиологии, патогенезу, диагностике и терапии гепатита D, а также обозначить ключевые нерешенные вопросы в этой области.

2. Вирус гепатита D: структура и биология. Вирус гепатита D характеризуется уникальными биологическими свойствами. Его геном представлен кольцевой молекулой негативной (антисмысловой) одноцепочечной РНК протяженностью приблизительно 1700 нуклеотидов [4]. С 2021 года данный патоген классифицируется в рамках нового семейства *Kolmioviridae* (от финского слова *kolmio* — «треугольник»), предложение о создании которого было сформулировано Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses — ICTV) [4, 5]. В составе этого семейства, объединяющего 11 родов, лишь представители рода *Deltavirus* являются патогенными для человека [5–7].

Вирус гепатита D характеризуется наименьшим среди известных вирусов человека размером генома и вириона. Ключевой особенностью его РНК-генома является наличие рибозимов, которые катализируют реакции аутокаталитического расщепления и лигирования, представляющие собой критически важные этапы репликативного цикла [5, 7, 8]. Для генома ВГД также характерна высокая степень внутренней комплементарности (до 70%), в результате чего он формирует стабильную палочковидную вторичную структуру, что способствует максимальной компактности внутри вириона [5, 8]. Несмотря на присутствие шести потенциальных открытых

рамок считывания, экспрессируется исключительно один вирусный белок — дельта-антиген. В настоящее время на основании филогенетического анализа выделяют восемь основных генотипов ВГД [5].

Вирусная частица (вирион) гепатита D имеет сферическую форму диаметром 36–43 нм и окружена липидной оболочкой, в которую инкорпорированы три поверхностных белка вируса-хелпера ВГВ: большой (L-HBsAg), средний (M-HBsAg) и малый (S-HBsAg) [5, 9]. Внутри расположен рибонуклеопротеиновый комплекс, включающий кольцевую РНК генома и около 70 копий единственного вирусного белка — дельта-антигена (HDAg), существующего в двух изоформах: малой (S HDAg, 24 кДа) и большой (L HDAg, 27 кДа) [5, 9, 10]. S HDAg (195 аминокислот), синтезируется с немодифицированной геномной РНК и преимущественно локализуется в ядре на ранних стадиях инфекции [11]. Его функции включают активацию репликации РНК, регуляцию ее редактирования и взаимодействие с клеточными белками [11–13]. На функции S-HDAg также может влиять его ацетилирование [14]. Активация репликации осуществляется после транспорта рибонуклеопротеинового комплекса в ядро клетки, где транскрипция и репликация кольцевой РНК ВГД катализируются клеточной РНК-полимеразой II — уникальный механизм среди РНК-вирусов человека. Репликация протекает по механизму «катящегося кольца», что позволяет эффективно амплифицировать минимальный геном: с образованием антигеномной РНК положительной полярности, которая служит матрицей для синтеза новых геномных копий, а также полиаденилированной мРНК для трансляции HDAg. Ключевым регулируемым процессом является редактирование антигеномной РНК клеточным ферментом ADAR1, которое определяет соотношение изоформ дельта-антигена и служит молекулярным переключателем между фазой репликации и фазой сборки вирионов [15]. Активность S HDAg не зависит от ВГВ, что теоретически допускает возможность смены хелперного вируса, хотя такая эволюционная перспектива считается маловероятной [16]. L HDAg (214 аминокислот) образуется в результате посттранскрипционного редактирования антигеномной РНК ферментом ADAR1, которое приводит к замене стоп-кодона UAG на UGG и добавлению 19-аминокислотного С-концевого домена [15, 17]. Эта изоформа, обнаруживаемая на поздних стадиях инфекции в ядре и цитоплазме, ингибирует репликацию РНК и обеспечивает сборку вирионов [15, 18].

В отличие от S HDAg, L HDAg строго зависит от HBsAg для инкапсуляции. Эта зависимость обусловлена посттрансляционной модификацией L-HDAg: его С-концевой домен подвергается фарнезилированию клеточными ферментами, что необходимо для взаимодействия с HBsAg в мембранах эндоплазматического ретикулума и упаковки вирусного рибонуклеопротеина в оболочку из липидов и поверхностных белков ВГВ. Созревшие вирионы секретируются из клетки. С-концевые домены L HDAg различаются у восьми генотипов ВГД, но остаются функционально взаимозаменяемыми [17]. Филогенетическая дивергенция генотипов, достигающая 35–40% вариабельности в нуклеотидной последовательности генома, наиболее выражена в регионах, кодирующих С-конец L-HDAg и участки, вовлеченные в рибозимную активность. Все генотипы ВГД *in vitro* способны реплицироваться с любыми генотипами ВГВ благодаря консервативным доменам HBsAg, однако *in vivo* их распространение часто коррелирует с региональной доминантой определенных генотипов ВГВ [18–20].

Таким образом, структурно-функциональные особенности ВГД — компактный самокомплементарный геном с рибозимной активностью и облигатная зависимость от белков оболочки ВГВ — формируют уникальный патогенетический механизм, лежащий в основе развития тяжелого и быстро прогрессирующего поражения печени.

3. Патогенез гепатита D. Патогенез гепатита D, характеризующегося наиболее агрессивным течением среди вирусных гепатитов, формируется в результате синергии прямого цитопатического действия вирусных белков и опосредованного иммунным ответом хозяина хронического воспалительного повреждения печени.

Несмотря на минимальный геном, ВГД индуцирует выраженное повреждение гепатоцитов. Прямой цитопатический эффект, опосредованный дельта-антигеном, запускает внутриклеточные стрессовые пути. Это приводит к нарушению протеостаза, дисфункции органелл и в конечном итоге к гибели инфицированных клеток преимущественно по механизмам апоптоза и некроптоза. Однако основным драйвером хронического прогрессирующего поражения печени является интенсивный и часто дисрегулируемый иммунный ответ хозяина. Экспрессия вирусных антигенов приводит к массивной инфильтрации печени активированными цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8+), клетками натуральных киллеров (NK-клетками) и макрофагами, а также

к стойкой гиперпродукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-6). Хроническое иммуновоспалительное повреждение вызывает непрерывный цикл некроза и регенерации гепатоцитов, что приводит к персистирующей активации звездчатых клеток печени и ускоренному фиброгенезу. Таким образом, иммунопатология, а не прямое вирусное цитопатическое действие, играет ключевую роль в быстром развитии цирроза и высоком риске развития ГЦК [21, 22].

Исход инфекции критически определяется типом инфицирования: клинико-патогенетические особенности кардинально различаются при коинфекции (одновременное заражение ВГВ и ВГД) и суперинфекции (присоединение ВГД к хроническому гепатиту В) [22, 23]. Эти различия детально рассмотрены в разделе 4.

Новые данные указывают на влияние филогенетических генотипов ВГД (1–8) на особенности патогенеза. Наиболее распространенный генотип 1 ассоциирован с наибольшей частотой фульминантных исходов и агрессивным хроническим течением. Генотипы 2 и 4 могут демонстрировать менее тяжелое течение. Предполагается, что эти различия связаны с вариабельностью в структуре HDAg, влияющей на его патогенные свойства, или с особенностями модуляции иммунного ответа, что делает генотипирование перспективным прогностическим инструментом [24, 25].

Таким образом, основу патогенеза ГД составляет синергия прямого вирусного цитопатического эффекта и опосредованной иммунным ответом хозяина хронической воспалительной реакции, формирующая патобиологическую основу для высокой скорости прогрессирования заболевания.

4. Клиническая картина и естественное течение гепатита D. Клинический спектр ГД варьирует от бессимптомного течения до фульминантной печеночной недостаточности, а его течение и прогноз кардинально зависят от того, развивается ли заболевание как коинфекция или как суперинфекция. Для манифестных форм характерна классическая последовательность с продромальным (преджелтушным) периодом, в котором доминируют неспецифические симптомы: выраженная слабость и утомляемость, диспепсические явления (тошнота, рвота, анорексия), тупая боль или тяжесть в правом подреберье, артралгии, миалгии и нередко гриппоподобный синдром с лихорадкой. С наступлением желтушной фазы к симптоматике присоединяются иктеричность склер и кожных покровов, потемнение мочи (холу-

рия), ахоличный кал и часто интенсивный кожный зуд, обусловленный накоплением желчных кислот.

Клиническое течение и исходы при двух типах инфицирования существенно различаются. При коинфекции мощный поликлональный иммунный ответ, направленный против обоих вирусов, более чем в 90% случаев обеспечивает спонтанный клиренс и предотвращает хронизацию, однако сопряжен с риском развития тяжелого некровоспалительного синдрома. Характерным лабораторным признаком служит двухфазное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), отражающее последовательные волны репликации каждого из вирусов: первый пик коррелирует с маркерами острой ВГВ-инфекции (HBsAg, ДНК ВГВ, anti-HBc IgM), второй — с сероконверсией anti-VGD IgM/IgG [26, 27]. В основе патогенеза суперинфекции лежит внедрение ВГД в гепатоциты, уже толерирующие ВГВ. Это вызывает взрывную репликацию ВГД на фоне существующего иммунного дисбаланса, а манифестация обычно проявляется внезапным и резким ухудшением состояния пациента с ранее стабильным течением ХГВ. Такое обострение нередко ошибочно трактуется как реактивация ВГВ, что может привести к задержке постановки правильного диагноза. Для хронического гепатита D характерны также системные иммуноопосредованные проявления, например криоглобулинемический васкулит [26, 28]. В табл. 1 суммированы ключевые различия между коинфекцией и суперинфекцией.

Течение ГД может быть существенно модифицировано сопутствующими вирусными инфекциями. Триинфекция ВГВ/ВГД/ВГС, характерная для групп высокого риска (лица, употребляющие инъекционные наркотики), ассоциирована с синергическим ускорением фиброгенеза и дополнительным повышением онкологического риска. Диагностику может затруднять феномен вирусной интерференции, при котором репликация ВГВ может временно подавляться ВГС, маскируя истинную вирусную нагрузку. Триинфекция ВГВ/ВГД/ВИЧ, встречающаяся у 5–10% пациентов с ХГВ, на фоне иммуносупрессии приводит к взрывной репликации вирусов гепатита, исключительно быстрому прогрессированию цирроза и высокому риску оппортунистических осложнений, требуя тщательного мониторинга иммунного статуса и комплексной терапии [29].

Таким образом, ГД представляет собой клинически гетерогенное заболевание, прогноз которого варьирует от полного выздоровления при коинфекции до стремительного развития цирроза и ГЦК

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных исходов коинфекции и суперинфекции ВГД

Table 1

Comparative characteristics of clinical and laboratory outcomes of HDV coinfection and superinfection

Параметр	Коинфекция ВГВ/ВГД	Суперинфекция ВГД на фоне ХГВ
Инкубационный период	21–140 дней (в среднем 35 дней)	2–8 недель
Риск развития фульминантного гепатита	1–2%	15–20%
Частота хронизации	Менее 5%	70–90%
Скорость прогрессирования фиброза	Не ускорена (при отсутствии хронизации)	Цирроз печени развивается в течение 5–10 лет
Риск гепатоцеллюлярной карциномы	Сравним с таковым при острой ВГВ-инфекции	В 3–4 раза выше, чем при хронической моноинфекции ВГВ
Биохимическая активность (АЛТ)	Двухфазное повышение	Постоянно высокая или волнообразная
Вирусная нагрузка ВГД	Самоограничивающаяся	Стабильно высокая

при суперинфекции, а наличие дополнительных вирусных коинфекций выступает важным фактором, отягощающим его течение.

5. Эпидемиология. Эпидемиология ГД всецело определяется облигатной зависимостью его возбудителя от ВГВ. Соответственно, распространенность ВГД-инфекции в популяции коррелирует с распространенностью носительства HBsAg, а группы риска инфицирования ВГД совпадают с таковыми для ВГВ. Ключевые пути передачи включают парентеральный (при контакте с инфицированной кровью, в том числе при употреблении инъекционных наркотиков, использовании нестерильного медицинского и немедицинского инструментария, а также при переливании компонентов крови или трансплантации органов от инфицированного донора), половой и вертикальный (перинатальный) от HBsAg-положительной матери к ребенку. Крайне редкий бытовой путь возможен при длительном тесном контакте через общие предметы личной гигиены (бритвы, зубные щетки, маникюрные приборы), загрязненные инфицированной кровью [30, 31].

Основной и обязательной группой риска являются лица с хронической ВГВ-инфекцией (носители HBsAg). Внутри этой когорты вероятность коинфекции или суперинфекции ВГД значительно повышается при наличии дополнительных факторов: принадлежность к этническим группам или происхождение из регионов высокой эндемичности по ГД, употребление инъекционных наркотиков, коинфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или ВГС, состояние иммуносупрессии, а также пребывание в закрытых учреждениях (пенитенциарная система) [31–33]. Особого внимания заслуживают пациенты с серологическими

признаками активного гепатита (повышение уровня аланинаминотрансферазы) на фоне неопределяемой или низкой вирусной нагрузки ВГВ, что может служить косвенным маркером суперинфекции ВГД. Данный феномен связан с прямым вирусным интерференцией и конкурентным подавлением репликации ВГВ со стороны ВГД. ВГД, обладая более высокой эффективностью транскрипции и репликации в гепатоците, может существенно угнетать продукцию вирионов ВГВ, что приводит к парадоксальной серологической картине: активному гепатиту с высокими уровнями АЛТ и выраженной гистологической активностью на фоне низких или неопределяемых показателей ДНК ВГВ.

Таким образом, диссоциация между степенью поражения печени и низкой виремией ВГВ является важным эпидемиологическим и клиническим сигналом для целенаправленного поиска суперинфекции ВГД. Более того, репликация ВГД возможна и при так называемом скрытом гепатите В, характеризующемся отсутствием в сыворотке HBsAg при наличии в ткани печени ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA) ВГВ и низкого, вплоть до неопределяемого, уровня ДНК ВГВ в крови. Данная форма создает особые диагностические сложности и требует целенаправленного поиска ВГД у пациентов с этиологически неясным поражением печени при наличии серологических следов перенесенной ВГВ-инфекции (anti-HBc IgG).

Глобальная распространенность ГД остается трудно оцениваемой, и публикуемые данные демонстрируют значительный разброс. Ключевой причиной недооценки истинного бремени болезни является значительный резервуар недиагностированных, в том числе бессимптомных, случаев.

Инфекция ВГД может протекать латентно в течение многих лет, манифестируя лишь на стадии декомпенсированного цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы. Это связано как с отсутствием системного скрининга среди ключевой группы риска — носителей HBsAg, — так и с низкой клинической настороженностью в отношении ГД в регионах с формально низкой эндемичностью. В результате официальная статистика зачастую не отражает реальной эпидемиологической ситуации, что ведет к недостаточному планированию ресурсов здравоохранения и запоздалому началу терапии у пациентов. Согласно современным оценкам, от 4,5% до 13% носителей HBsAg в мире инфицированы ВГД, что в абсолютных цифрах может соответствовать приблизительно 12–20 млн человек, при этом истинное число, вероятно, выше [1, 34]. Распространенность характеризуется выраженной географической гетерогенностью. Регионы традиционно классифицируют по уровню эндемичности, определяемому как доля HBsAg-положительных лиц, инфицированных ВГД.

К регионам высокой эндемичности (>10% среди носителей ВГВ) относятся Центральная Азия (Монголия, Таджикистан, Кыргызстан), Молдова, страны Африки к югу от Сахары (особенно Чад, Габон, Южная Нигерия) и некоторые территории бассейна Амазонки. Регионы средней эндемичности (5–10%) включают Восточную Европу (Россия, Румыния), Турцию, Иран, Пакистан и Бразилию. В странах низкой эндемичности (<5%), таких как США, Канада, государства Западной Европы, Австралия и Восточная Азия (материковый Китай, Япония), инфекция в основном выявляется среди мигрантов из эндемичных зон и уязвимых групп населения [27, 35–38].

Ситуация в Российской Федерации. Официальная регистрация случаев гепатита D в России не ведется, поэтому истинная распространенность инфекции может быть недооценена. Анализ данных выборочных исследований, обобщенных в монографии «Вирусные гепатиты в Российской Федерации» (2024), показывает крайне неравномерное распределение ВГД по территории страны. В большинстве субъектов РФ показатели заболеваемости как острой коинфекцией ВГВ/ВГД, так и хроническим гепатитом D нулевые или близки к нулю, что отчасти объясняется отсутствием целенаправленного скрининга и низкой клинической настороженностью. В то же время в отдельных регионах азиатской части страны (Республика Тыва, Республика Саха

(Якутия), Чукотский автономный округ) частота выявления анти-ВГД среди HBsAg-положительных пациентов достигает 35%. Заболеваемость острой коинфекцией ВГВ/ВГД в последние годы составляет 0,01–0,03 на 100 тыс. населения, единичные случаи регистрируются в Москве, Воронежской и Калужской областях. Хронический гепатит D выявляется чаще: наиболее высокие показатели зафиксированы в Республике Хакасия (17,56 на 100 тыс. в 2019 г.), Республике Тыва (15,62 в 2018 г.) и Иркутской области (15,24 в 2021 г.) [64].

Эпидемиологическая динамика в последние десятилетия претерпевает изменения. В развитых странах с эффективными программами вакцинопрофилактики ВГВ и безопасностью медицинских процедур наблюдается снижение заболеваемости, и ГД становится болезнью преимущественно уязвимых групп (мигранты, наркопотребители). В то же время в регионах с сохраняющейся высокой циркуляцией ВГВ, особенно с ограниченным доступом к диагностике, бремя ГД остается значительным.

Распределение восьми основных филогенетических генотипов ВГД (1–8) имеет четкую географическую привязку. Генотип 1 является пандемическим и доминирует в Европе, России, Северной Америке и на Ближнем Востоке. Генотипы 2 и 4 ассоциированы с Восточной Азией, генотип 3 — с Южной Америкой, а генотипы 5–8 циркулируют преимущественно в Африке и Центральной Азии [6, 27]. Четкая географическая кластеризация генотипов исторически сложилась из-за длительной изоляции популяций и ко-эволюции ВГД со специфическими генотипами его хелперного вируса, ВГВ. Однако интенсификация глобальных миграционных процессов приводит к проникновению ранее изолированных генотипов в новые регионы. Такое смешение создает предпосылки для появления новых вирусных квазивидов и потенциально может изменить локальные особенности эпидемиологии и клинического течения ГД, что делает мониторинг циркулирующих генотипов важным компонентом эпидемиологического надзора.

Таким образом, эпидемиология ГД в XXI веке характеризуется тремя ключевыми чертами: стойким скрытым бременем в эндемичных регионах, смещением заболеваемости на уязвимые группы в развитых странах и нарастающей глобализацией вирусных генотипов, что требует адаптации стратегий диагностики и контроля инфекции.

6. Диагностика. Диагностика гепатита D остается сложной задачей, эффективность которой

определяется как доступностью современных методов, так и клинической настороженностью врачей. Основными проблемами являются отсутствие системного скрининга среди носителей HBsAg и низкая осведомленность о необходимости тестирования на ВГД при любой форме ВГВ-инфекции, включая скрытую, что приводит к поздней диагностике на стадии декомпенсированного цирроза [32].

В соответствии с клиническими рекомендациями, ключевым и первичным скрининговым тестом у пациентов с ВГВ-инфекцией является иммуноферментный анализ (ИФА) на суммарные антитела к ВГД (anti-VGD). Их обнаружение свидетельствует о текущей или перенесенной инфекции. Сероконверсия (появление anti-VGD) происходит в течение первых недель-месяцев острой инфекции более чем в 90% случаев. Для дифференциальной диагностики острой и хронической фаз определяют anti-VGD IgM, однако их персистенция возможна и при хронической инфекции высокой активности. Прямое определение HDAg в сыворотке обладает низкой чувствительностью, особенно на хронической стадии, из-за образования иммунных комплексов и низкой концентрации антигена, и не рекомендовано для рутинного использования [31].

ние (вирусная нагрузка) имеет первостепенное значение: уровень РНК ВГД коррелирует с гистологической активностью и скоростью прогрессирования фиброза и служит основным объективным критерием для мониторинга эффективности противовирусной терапии [37–39]. Важно учитывать, что аналитические характеристики коммерческих тест-систем различаются, и многие из них оптимизированы для детекции генотипа 1, что может приводить к ложноотрицательным результатам или недооценке вирусной нагрузки при инфицировании другими генотипами. Для повышения чувствительности, особенно при низкой виремии, рекомендуется увеличение объема плазмы, используемого для экстракции нуклеиновых кислот (например, с 0,1–0,5 мл до 3–5 мл). В связи с этим при наличии клинических или эпидемиологических подозрений на ГД и отрицательном результате ПЦР рекомендуется повторное тестирование с использованием альтернативных тест-систем и/или образца крови, взятого в другое время. Для сопоставимости результатов количественной ПЦР между лабораториями используется 1-й Международный стандарт ВОЗ для РНК ВГД, позволяющий выражать вирусную нагрузку в МЕ/мл. Однозначных пороговых

Диагностические методы выявления и мониторинга ВГД-инфекции

Таблица 2

Table 2

Diagnostic methods for detecting and monitoring HDV infection

Метод	Что выявляет	Назначение	Ограничения
ИФА (anti-VGD суммарные)	Антитела к ВГД (IgG+IgM)	Первичный скрининг	Не разграничивает острую и хроническую инфекцию
ХЛИА (CLIA)	Антитела к ВГД (IgG+IgM)	Скрининг (более чувствительная и быстрая альтернатива ИФА)	Не разграничивает острую и хроническую инфекцию; требует специфического анализатора
ИФА (anti-VGD IgG)	Антитела класса IgG	Выявление перенесенной или хронической инфекции	Изолированное наличие не отличает хроническую инфекцию от излеченной
ИФА (anti-VGD IgM)	Антитела класса IgM	Дифференциальная диагностика острой фазы	Могут персистировать при хронической инфекции высокой активности
Иммуноблот	Антитела к отдельным белкам ВГД	Подтверждение (теоретически)	Не является рутинным диагностическим методом
ПЦР (качественная)	Наличие РНК ВГД	Подтверждение активной репликации	Ложноотрицательные результаты при низкой виремии (<100 МЕ/мл)
ПЦР (количественная)	Вирусная нагрузка (МЕ/мл)	Мониторинг эффективности терапии	Чувствительность достигает 10–100 МЕ/мл; риск занижения при не-1 генотипах

Верификация активной репликации и основа современной диагностики — качественное определение РНК ВГД методом ПЦР. Положительный результат подтверждает диагноз хронического или острого гепатита D. Количественное определе-

значений низкой и высокой виремии не установлено, однако уровень РНК ВГД выше 10⁵ МЕ/мл ассоциирован с более активным течением заболевания. В табл. 2 суммирует основные диагностические методы, их назначение и ограничения.

Углубленная молекулярная диагностика включает генотипирование ВГД, которое выполняется путем секвенирования фрагментов вирусного генома, амплифицированных в ПЦР. Высокая генетическая вариабельность ВГД требует использования консервативных участков генома (например, гена, кодирующего дельта-антиген) для разработки универсальных праймеров. Определение генотипа сохраняет прогностическую ценность в клинической практике, так как ассоциировано с особенностями течения заболевания. Например, генотип 1 коррелирует с более высоким риском прогрессирования фиброза и, согласно данным исследований интерферонотерапии, с меньшей вероятностью достижения вирусологического ответа. Эти данные важны для формирования прогноза и интерпретации результатов лечения [39]. Наиболее детальную характеристику вирусной гетерогенности обеспечивает высокопроизводительное секвенирование (NGS) генома ВГД. Этот метод позволяет анализировать квазивидовой состав, то есть спектр генетических вариантов, циркулирующих в организме хозяина. Высокое разнообразие квазивидов является фактором адаптации вируса и может потенциально влиять на эффективность терапии, хотя конкретные корреляции требуют дальнейшего изучения. Однако высокая стоимость и сложность анализа данных ограничивают применение NGS в рутинной клинической практике, оставляя его область специализированных исследований и сложных диагностических случаев [31, 40–43].

Диагноз ГД требует комплексной оценки сопутствующей ВГВ-инфекции (HBsAg, anti-HBc, ДНК ВГВ) и исключения других причин поражения печени, в первую очередь коинфекций ВГС и ВИЧ. Обязательна оценка степени фиброза с помощью неинвазивных методов (эластометрия, сыровоточные панели) или биопсии печени для определения стадии заболевания и тактики ведения [29, 44, 45].

7. Лечение и профилактика. Терапия ХГД представляет собой сложную клиническую задачу ввиду отсутствия высокоэффективных стандартизированных протоколов. В течение длительного времени основой фармакологического лечения являлась терапия пегилированным интерфероном- α (ПЭГ-ИФН α). Механизм его действия заключается в индукции интерферон-стимулированных генов (ISG), подавляющих репликацию ВГД, и активации цитотоксических иммунных клеток [46, 47]. Однако его применение ограничено из-за частых побочных эффектов, включающих гриппоподобный синдром

и нейропсихиатрические нарушения, и противопоказано при декомпенсированном циррозе [46]. Эффективность монотерапии ПЭГ-ИФН α остается неудовлетворительной [47, 48]. Кроме того, ПЭГ-ИФН α не оказывает прямого воздействия на репликацию вируса-хелпера (ВГВ), что диктует необходимость комбинированного подхода.

Поскольку жизненный цикл ВГД зависит от ВГВ, обязательным компонентом терапии является подавление репликации последнего. Для этого используются нуклеоз(т)идные аналоги (НА), такие как тенофовир или энтекавир, которые ингибируют обратную транскриптазу ВГВ, снижая вирусную нагрузку и уменьшая общее повреждение печени [49, 50, 51]. Хотя НА не обладают прямой активностью против ВГД, они являются фундаментом терапии, создавая условия для эффективной работы препаратов, нацеленных непосредственно на дельта-вирус.

В последние годы терапия ГД значительно расширилась благодаря появлению новых классов препаратов, таргетно воздействующих на жизненный цикл ВГД. Прорывным событием стало одобрение ингибитора проникновения булевертида (микрлудекс В). Булевертид связывается с рецептором захвата желчных кислот (NTCP) на гепатоцитах, блокируя вход как ВГД, так и ВГВ в клетки. Это прерывает репликацию ВГД и, по некоторым данным, может подавлять образование новой ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA) ВГВ [49, 52, 53]. Препарат характеризуется более благоприятным профилем безопасности, чем интерферон, и может применяться у пациентов с компенсированным циррозом, однако требует ежедневных подкожных инъекций, что может снижать приверженность пациентов длительной терапии. В клинической практике его часто назначают в комбинации с ПЭГ-ИФН α [52, 54].

Еще одной таргетной стратегией является ингибирование посттрансляционной модификации дельта-антигена. К препаратам этого класса относится лонафарниб — ингибитор фарнезилтрансферазы, который препятствует фарнезилированию большой изоформы HDaG. Блокировка присоединения фарнезильного якоря нарушает взаимодействие L-HDaG с HBsAg вируса-хелпера, что делает невозможной сборку и выход зрелых вирионов [52, 55–57]. Клинические испытания демонстрируют его противовирусную эффективность, однако профиль применения ограничивается дозозависимыми побочными эффектами (гастроинтестинальные рас-

стройства, повышение уровня аланинаминотрансферазы), что может затруднять длительную терапию [52]. Помимо уже одобренных таргетных средств, активно исследуются препараты других классов, направленные на различные этапы жизненного цикла ВГД. К ним относятся, например, олигонуклеотиды, ингибирующие циклирование и процессинг вирусной РНК (например, REP 2139-Са), а также средства, блокирующие секрецию субвирусных частиц HBsAg вируса-хелпера ВГВ. Последний подход направлен на истощение пула оболочечных белков, необходимых для сборки вирионов ВГД. Хотя эти варианты терапии находятся на разных стадиях клинических испытаний, они представляют собой многообещающие направления для создания будущих комбинированных режимов, способных обеспечить функциональное излечение.

В табл. 3 суммированы основные подходы к терапии хронического гепатита D, их механизмы, эффективность и ограничения.

собен к репликации в его отсутствие. Ключевым инструментом является вакцинация против ГВ, которая индуцирует выработку защитных антител (anti-HBs), блокирующих связывание HBsAg с рецептором гепатоцита и, следовательно, проникновение обоих вирусов [1, 58, 59]. Вакцинация включена в национальные программы иммунизации во многих странах, включая Российскую Федерацию, где она проводится по стандартным схемам (0–1–6 месяцев). Протективный уровень anti-HBs (≥ 10 МЕ/л) обеспечивает надежную защиту. Однако вакцинация не защищает лиц, уже инфицированных ВГВ, а ее эффективность может быть снижена у пациентов с иммуносупрессией (ВИЧ, гемодиализ), что требует ревакцинации и контроля титра антител [60]. Важным ограничивающим фактором является также циркуляция в популяции штаммов ВГВ, несущих мутации в гене S (escape-мутации), преимущественно в «а»-детерминанте HBsAg. Эти мутации изменяют конформацию эпитопа, к которо-

Сравнительная характеристика подходов к терапии хронического гепатита D

Таблица 3

Table 3

Comparative characteristics of approaches to chronic hepatitis D therapy

Препарат / подход	Механизм действия	Режим введения	Эффективность	Ограничения
ПЭГ-ИФН α	Иммуномодуляция, индукция ISG	Подкожно 1 раз/нед, 48 нед	Вирусологический ответ $\approx 30\%$, рецидивы до 45%	Токсичность, противопоказан при декомпенсированном циррозе
Нуклеозидные аналоги (тенофовир, энтекавир)	Подавление репликации ВГВ (хелпера)	Перорально ежедневно	Снижают повреждение печени, но не действуют прямо на ВГД	Обязательны как фон для таргетной терапии
Булевертид	Блокирует вход ВГД и ВГВ через NTCP	Подкожно 2 мг/сут, мин. 24–48 нед	Монотерапия: снижение РНК ВГД; комбинация с ПЭГ-ИФН α : выше устойчивый ответ	Ежедневные инъекции; повышение желчных кислот (механизм действия)
Лонафарниб ($\pm$ ритонавир)	Ингибирует фарнезилирование L-HDAg (сборка вирионов)	Перорально	Снижение РНК ВГД дозозависимо; комбинация с ритонавиром улучшает переносимость	ЖКТ-побочные эффекты, риск резистентности
ПЭГ-ИФН- λ (в разработке)	Иммуномодуляция (рецепторы только в печени/легких)	Подкожно	36% вирусологический ответ через 24 нед после лечения; лучше переносимость, чем ПЭГ-ИФН α	В стадии клинических исследований (III фаза)
REP 2139-Са (в разработке)	Нуклеиновый полимер; ингибирует сборку HBsAg-частиц	Внутривенно (исследования)	В комбинации с ПЭГ-ИФН α : до 75% РНК ВГД-негативных	Внутривенное введение; требует дальнейших исследований

Примечание: ISG — интерферон-стимулируемые гены; NTCP — натрий-таурохолат котранспортирующий полипептид.

Note: ISG — interferon-stimulated genes; NTCP — sodium taurocholate cotransporting polypeptide.

В дополнение к созданию новых препаратов для лечения, основа профилактики ГД — это предотвращение инфицирования ВГВ, поскольку ВГД неспо-

му направлены anti-HBs, что позволяет вирусу ускользать от нейтрализации как вакцинными, так и естественными антителами [61–63]. Наличие

или возникновение такого мутантного ВГВ у пациента создает «иммунологическую брешь», через которую возможна инфекция как ВГВ, так и зависящего от него ВГД, нивелируя защитный эффект вакцинации. Этот феномен подчеркивает необходимость постоянного мониторинга циркулирующих генотипов и разработки вакцин нового поколения.

Таким образом, современная парадигма борьбы с гепатитом D эволюционирует от неспецифической иммуномодулирующей терапии (ПЭГ-ИФН α) к целенаправленному ингибированию ключевых этапов жизненного цикла вируса. Появление булевиртида и перспективных молекул, подобных лонафарнибу, знаменует новую эру в лечении ХГД, хотя их оптимальные комбинации и долгосрочная эффективность остаются предметом исследований. Фундаментальной и наиболее эффективной стратегией контроля инфекции на популяционном уровне по-прежнему является массовая вакцинация против ВГВ, несмотря на существующие ограничения, связанные с иммуносупрессией и циркуляцией ескаре-мутантов. Дальнейший прогресс будет зависеть от синергии трех направлений: совершенствования специфической противовирусной терапии, расширения охва-

та и мониторинга эффективности вакцинопрофилактики, а также повышения осведомленности и скрининга среди групп риска.

8. Заключение. Гепатит D представляет собой уникальную модель в вирусологии, где патоген с минимальным геномом вызывает наиболее агрессивное заболевание печени за счет индукции хронического иммуновоспалительного ответа. Несмотря на появление первых таргетных препаратов, фундаментальным противоречием остается разрыв между простотой профилактики (вакцинация против ВГВ) и чрезвычайной сложностью терапии уже развившейся инфекции.

Таким образом, современная стратегия борьбы с ГД должна быть двухкомпонентной: неуклонное расширение глобального охвата вакцинацией для предотвращения новых случаев и интенсификация междисциплинарных исследований, направленных на достижение функционального излечения у уже инфицированных пациентов. Дальнейший прогресс будет зависеть от интеграции данных молекулярной вирусологии, клинической иммунологии и эпидемиологии, что позволит перевести это тяжелое заболевание в категорию контролируемых патологий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Hepatitis D [Electronic resource]: fact sheet. 2025. July 25. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> (дата обращения: 26.12.2025).
2. Rizzetto M., Canese M.G., Arico S. et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers // *Gut*. 1977. Vol. 18, No. 12. P. 997–1003. doi: 10.1136/gut.18.12.997.
3. Rizzetto M., Hoyer B., Canese M.G. et al. Delta Agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1980. Vol. 77, No. 10. P. 6124–6128. doi: 10.1073/pnas.77.10.6124.
4. Kuhn J.H., Babaian A., Bergner L.M. et al. ICTV virus taxonomy profile: Kolmioviridae 2024 // *Journal of General Virology*. 2024. Vol. 105, No. 2. Art. № 001963. doi: 10.1099/jgv.0.001963.
5. International Committee on Taxonomy of Viruses. Kolmioviridae // *Virus Taxonomy: 2022 Release* [Electronic resource] // *ICTV*. 2022. URL: <https://ictv.global/report/chapter/kolmioviridae/kolmioviridae> (дата обращения: 26.12.2025).
6. Sharafi H., Rezaee-Zavareh M.S., Miri S.M., Alavian S.M. Global distribution of hepatitis d virus genotypes: A systematic review. 2020. doi: 10.5812/hepatmon.102268.
7. Dandri M., Volmari A., Lütgehetmann M. The hepatitis delta virus and chronic hepatitis D // *Journal of Hepatology*. 2022. Vol. 77, No. 5. P. 1448–1450. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.022.
8. Kuo M.Y., Sharmeen L., Dinter-Gottlieb G., Taylor J. Characterization of self-cleaving RNA sequences on the genome and antigenome of human hepatitis delta virus // *Journal of Virology*. 1988. Vol. 62, No. 12. P. 4439–4444. doi: 10.1128/JVI.62.12.4439-4444.1988.
9. Taylor J.M. Hepatitis delta virus // *Virology*. 2006. Vol. 344, No. 1. P. 71–76. doi: 10.1016/j.virol.2005.09.033
10. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M. Hepatitis delta virus // *The Lancet*. 2011. Vol. 378, No. 9785. P. 73–85. doi: 10.1016/S01406736(10)61931–9.
11. Chen R., Linnstaedt S. D., Casey J. L. RNA editing and its control in hepatitis delta virus replication // *Viruses*. 2010. Vol. 2. P. 131–146. doi: 10.3390/v2010131.
12. Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis // *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 64, No. 1. P. S102–S116. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.013.

13. Tseng C.H., Cheng T.S., Shu C.Y., Jeng K.S., Lai M.M. Modification of small hepatitis delta virus antigen by SUMO protein // *Journal of Virology*. 2010. Vol. 84, No. 2. P. 918–927. doi: 10.1128/jvi.01034-09.
14. Mu J.J., Tsay Y.G., Juan L.J. et al. The small delta antigen of hepatitis delta virus is an acetylated protein and acetylation of lysine 72 may influence its cellular localization and viral RNA synthesis // *Virology*. 2004. Vol. 319, No. 1. P. 60–70. doi: 10.1016/j.virol.2003.10.024.
15. Wong S.K., Lazinski D.W. Replicating hepatitis delta virus RNA is edited in the nucleus by the small form of ADAR1 // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002. Vol. 99, No. 23. P. 15118–15123. doi: 10.1073/pnas.232416799.
16. Perez-Vargas J., Amirache F., Boson B. et al. Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus *in vivo* // *Nature Communications*. 2019. Vol. 10, No. 1. P. 2098. doi: 10.1016/j.virol.2003.10.024
17. Guo H., Li Q., Li C. et al. Molecular determinants within the C-termini of L-HDAg that regulate hepatitis D virus replication and assembly // *JHEP Reports*. 2024. Vol. 6, No. 1. Art. No. 100961. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100961.
18. Perez-Vargas J., Amirache F., Boson B. et al. Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus *in vivo* // *Nature Communications*. 2019. Vol. 10, No. 1. Art. No. 2098. doi: 10.1038/s41467-019-10117-z.
19. Pflüger L.S., Schulze zur Wiesch J., Polywka S., Lütgehetmann M. Hepatitis delta virus propagation enabled by hepatitis C virus—scientifically intriguing, but is it relevant to clinical practice? // *Journal of Viral Hepatitis*. 2021. Vol. 28, No. 1. P. 213–216. doi: 10.1111/jvh.13385.
20. Cappy P., Lucas Q., Kankarafou N., Sureau C., Laperche S. No evidence of hepatitis C virus (HCV)—Assisted hepatitis D virus propagation in a large cohort of HCV-positive blood donors // *The Journal of Infectious Diseases*. 2021. Vol. 223, No. 8. P. 1376–1380. doi: 10.1093/infdis/jiaa517.
21. Fiedler M., Roggendorf M. Immunology of HDV infection // *Hepatitis Delta Virus* / ed. by J. L. Casey. Berlin, Heidelberg: Springer, 2006. P. 187–209. (Current Topics in Microbiology and Immunology. Vol. 307). doi: 10.1007/3-540-29802-9_10.
22. Dienes H.P., Drebber U. Pathology of immune-mediated liver injury // *Digestive Diseases*. 2010. Vol. 28, No. 1. P. 57–62. doi: 10.1159/000282065.
23. Wedemeyer H., Manns M.P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead // *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010. Vol. 7, No. 1. P. 31–40. doi: 10.1038/nrgastro.2009.205.
24. Buti M., Esteban R., Roggendorf M. et al. Hepatitis D virus RNA in acute delta infection: serological profile and correlation with other markers of hepatitis D virus infection // *Hepatology*. 1988. Vol. 8, No. 5. P. 1125–1129. doi: 10.1002/hep.1840080526.
25. Dény P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? // *Hepatitis delta virus*. 2006. P. 151–171. doi: 10.1007/3-540-29802-9_8.
26. Braga W.S.M., de Oliveira C.M.C., de Araújo J.R. et al. Chronic HDV/HBV co-infection: Predictors of disease stage—a case series of HDV-3 patients // *Journal of hepatology*. 2014. Vol. 61, No. 6. P. 1205–1211. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.041.
27. Pascarella S., Negro F. Hepatitis D virus: an update // *Liver International*. 2011. Vol. 31, No. 1. P. 7–21. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02320.x
28. Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F. et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study // *Journal of viral hepatitis*. 2011. Vol. 18, No. 6. P. 434–442. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x
29. Yen D.W., Soriano V., Barreiro P., Sherman K.E. Triple Threat: HDV, HBV, HIV Coinfection // *Clinics in Liver Disease*. 2023. Vol. 27, No. 4. P. 955–972. doi: 10.1016/j.cld.2023.05.010.
30. Sellier P.O., Maylin S., Brichtler S. et al. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country // *Liver International*. 2018. T. 38, No. 4. C. 611–618. doi: 10.1111/liv.13556.
31. Ногойбаева К.А. Пути передачи вируса гепатита дельта у взрослых г. Бишкек, 2010–2012 гг. // *Медицина Кыргызстана*. 2015. № 6. С. 50–52. [Nogoibaeva K.A. Risk factors for hepatitis delta in adults, bishkek, 2010–2012. *Medicine of Kyrgyzstan*, 2015, No. 6, pp. 50–52 (In Russ.)].
32. Национальное научное общество инфекционистов. Клинические рекомендации — Хронический вирусный гепатит D (ХВГД) у взрослых — 2021–2022–2023 (14.09.2021). Утверждены Минздравом РФ [Электронный ресурс]. Disuria.ru, 2021. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1064_kr21B18p0MZ.pdf (дата обращения: 26.12.2025). [National Scientific Society of Infectious Diseases Specialists. Clinical guidelines — Chronic viral hepatitis D (CVD) in adults. 2021–2022–2023 (14.09.2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation [Electronic resource]. Disuria.ru, 2021. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1064_kr21B18p0MZ.pdf (дата обращения: 26.12.2025). (In Russ.)].
33. Pan C., Gish R., Jacobson I.M., Hu K.Q. et al. Diagnosis and management of hepatitis delta virus infection // *Digestive Diseases and Sciences*. 2023. Vol. 68, No. 8. P. 3237–3248. doi: 10.1007/s10620-023-08046-5.
34. Shah P.A., Choudhry S., Reyes K.J.C., Lau D.T. An update on the management of chronic hepatitis D // *Gastroenterology Report*. 2019. Vol. 7, No. 6. P. 396–402. doi: 10.1093/gastro/goz052.
35. Razavi-Shearer D., Child H., Razavi-Shearer K et al. Adjusted estimate of the prevalence of hepatitis delta virus in 25 countries and territories // *Journal of Hepatology*. 2024. Vol. 80, No. 2. P. 232–242. doi: 10.1016/j.jhep.2023.10.043.

36. World Health Organization. Global hepatitis report 2024: Action for access in low- and middle-income countries [Electronic resource]. WHO, 2024. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> (дата обращения: 26.12.2025).
37. Семенов А.В., Останкова Ю.В., Ногойбаева К.А. и др. Особенности молекулярной эпидемиологии сочетанной инфекции ВГВ/ВГД в Кыргызстане // *Инфекция и иммунитет*. 2016. Т. 6, №2. С. 141–150. [Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Nogoibaeva K.A. et al. Molecular epidemiology features of HBV/HDV co-infection in Kyrgyzstan. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2016, Vol. 6, No. 2, pp. 141–150 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-141-150.
38. Останкова Ю.В., Ногойбаева К.А., Зуева Е.Б. и др. Филогенетический анализ и характеристика полноразмерных последовательностей генома вируса гепатита дельта, выделенных у больных хроническим вирусным гепатитом В/Д в Кыргызской Республике // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020. № 1. С. 124–132. [Ostankova Yu.V., Nogoybaeva K.A., Zueva E.B. et al. Characterization of the full-length genome sequences and phylogenetic analysis of HDV strains isolated from patients with chronic HBV and HDV infection in Kyrgyz Republic. *Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2020, No. 1, pp. 124–132 (In Russ.)]. doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-124-132.
39. Chen L.Y., Pang X.Y., Goyal H., Yang R.X., Xu H.G. Hepatitis D: challenges in the estimation of true prevalence and laboratory diagnosis // *Gut Pathogens*. 2021. Vol. 13, No. 1. Art. No. 66. doi: 10.1186/s13099-021-00462-0.
40. Wedemeyer H., Leus M., Battersby T.R. et al. HDV RNA assays: performance characteristics, clinical utility, and challenges // *Hepatology*. 2025. Vol. 81, No. 2. P. 637–650. doi: 10.1097/HEP.0000000000000584.
41. Stelzl E., Ciesek S., Cornberg M. et al. Reliable quantification of plasma HDV RNA is of paramount importance for treatment monitoring: a European multicenter study // *Journal of Clinical Virology*. 2021. Vol. 142. Art. No. 104932. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104932.
42. Pacín Ruiz B. Studying Hepatitis B and Hepatitis Delta viruses quasispecies by Next-generation sequencing: Conservation, variability, and interaction. 2023.
43. Wu S., Zhang Y., Tang Y. et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis delta virus (HDV) infected patients with elevated transaminases in Shanghai, China // *BMC Infectious Diseases*. 2020. Vol. 20, No. 1. Art. No. 565. doi: 10.1186/s12879-020-05275-1.
44. Garcia-Garcia S., Cortese M.F., Rodriguez-Algarra F. et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hepatitis B: current status and future prospects // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2021. Vol. 21, No. 4. P. 381–396. doi: 10.1080/14737159.2021.1913055.
45. Chen S., Ren F., Huang X. et al. Underestimated prevalence of HIV, hepatitis B virus (HBV), and hepatitis D virus (HDV) triple infection globally: systematic review and meta-analysis // *JMIR Public Health and Surveillance*. 2022. Vol. 8, No. 11, Art. No. e37016. doi: 10.2196/37016.
46. 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 Research*. 2021. Vol. 185, Art. No. 104995. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104995.
47. Hendricks L., Hermanussen L., Giersch K et al. Differential response of culture-derived HDV-1 and HDV-3 strains to peg-IFN α treatment in human liver chimeric mice despite strong ISG induction // *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2019. Vol. 57, No. 01. P. P5.13. doi: 10.1111/liv.15387.
48. Loureiro D., Castelnau C., Tout I. et al. New therapies for hepatitis delta virus infection // *Liver International*. 2021. Vol. 41. P. 30–37. doi: 10.1111/liv.14838.
49. Lampertico P., Roulot D., Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegIFN α for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies // *Journal of Hepatology*. 2022. Vol. 77, No. 5. P. 1422–1430. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.010.
50. Tan Y.C., Lee G.H., Huang D.Q., Lim S.G. Future anti-HDV treatment strategies, including those aimed at HBV functional cure // *Liver International*. 2023. Vol. 43, No. 6. P. 1157–1169. doi: 10.1111/liv.15387.
51. Wang T., Campbell C., Stockdale A.J. et al. Classification of virologic trajectories during nucleos(t)ide analogue treatment of hepatitis B virus (HBV) infection // *medRxiv*. 2023. Preprint. doi: 10.1101/2023.12.01.23299288.
52. Lumley S.F., Mokaya J., Maponga T.G. et al. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogue therapy: WHO consultation on questions, challenges, and a roadmap for the field // *The Lancet Microbe*. 2025. doi: 10.1016/j.lanmic.2025.101076.
53. Ватазин А.В., Прокопенко Е.И., Зулкарнаев А.Б. и др. Лечение вирусных гепатитов у реципиентов почечноаллотрансплантата (Обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. 2013. Т. 15, № 1. С. 54–58. [Vatazin A.V., Prokopenko E.I., Zulkarnaev A.B. et al. Treatment of viral hepatitis in recipients of renal allograft (Review). *Nephrology and Dialysis*, 2013, Vol. 15. No. 1, pp. 54–58 (In Russ.)].
54. Keskin O., Yurdaydin C. Emerging drugs for hepatitis D // *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2023. Vol. 28, No. 2. P. 55–66. doi: 10.1080/14728214.2023.2205639.
55. Brancaccio G., Gaeta L., Vitale A., Gaeta G. B. Recent breakthroughs in the treatment of chronic hepatitis Delta // *Le Infezioni in Medicina*. 2022. Vol. 30, No. 2. P. 204. doi: 10.53854/liim-3002-5.
56. Petersen J., Buggisch P. Therapiestrategien bei Hepatitis B, C und D // *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2025. Vol. 167, No. 9. P. 58–65. doi: 10.1007/s15006-025-4847-1.
57. Yurdaydin C., Abbas Z., Buti M. et al. Treating chronic hepatitis delta: the need for surrogate markers of treatment efficacy // *Journal of Hepatology*. 2019. Vol. 70, No. 5. P. 1008–1015. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.022.

58. Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. № 1122н (ред. от 12.12.2023) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://melsmpzo.gosuslugi.ru/netcat_files/19/97/6065.pdf (дата обращения: 16.01.2026).
59. Шилова И.В., Горячева Л.Г., Харит С.М. и др. Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок // *Детские инфекции*. 2017. Т. 16, № 4. С. 49–51. [Shilova I.V., Goriacheva L.G., Kharit S.M. et al. Evaluation of the Long-term Efficiency of the Immunization against Hepatitis B in National Vaccination Schedule. *Children infections*. 2017, Vol. 16, No. 4, pp. 49–51 (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2017-16-4-49-51.
60. World Health Organization. The role of antibody in the Global Polio Eradication Initiative [Electronic resource] // *Weekly Epidemiological Record*. 2009. Vol. 84, No. 40. P. 405–420. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/241434> (дата обращения: 26.12.2025).
61. Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В. и др. Молекулярно-генетическая характеристика полноразмерного генома вируса гепатита В у HBsAg-негативных доноров крови в Уральском федеральном округе // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022. Т. 99, № 6. С. 637–650. [Ostankova Yu.V., Serikova E.N., Semenov A.V. et al. Molecular and genetic characterization of the hepatitis B virus full-length genome sequences identified in HBsAg-negative blood donors in Ural Federal District. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2022, Vol. 99, No. 6, pp. 637–650 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-325.
62. Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Ширшова Н.Ю. и др. Распространенность скрытой формы хронического гепатита В у доноров крови в Санкт-Петербурге // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 6. С. 1129–1140. [Ostankova Y.V., Serikova E.N., Shirshova N.Y. et al. Prevalence of occult hepatitis B infection among blood donors in Saint Petersburg. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, Vol. 13, No. 6, pp. 1129–1140 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-POO-14480.
63. Ostankova Y.V., Shchemelev A.N., Serikova E.N. et al. Prevalence and Molecular Characterization of Chronic and Occult Hepatitis B Virus Infection Among Pregnant Women in St. Petersburg, Russia // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26 (18). P. 9079. doi: 10.3390/ijms26189079.
64. Вирусные гепатиты в Российской Федерации / под ред. В. Г. Акимкина, А. А. Тотоляна. Санкт-Петербург: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2024. 196 с. [Viral hepatitis in the Russian Federation / ed. by V. G. Akimkin, A. A. Totolian]. https://www.pasteurorg.ru/files/materials/news/2025/_VirHep_v_RF_2024_.pdf.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 19.02.2026 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — О. А. Арбузова, Ю. В. Останкова. Подбор литературы — О. А. Арбузова. Подготовка таблиц — Ю. В. Останкова. Подготовка первоначального варианта рукописи — О. А. Арбузова. Подготовка финальной версии рукописи — Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев. Вклад в подготовку рукописи — О. А. Арбузова, Ю. В. Останкова, А. Н. Щемелев, А. А. Тотолян.

Об авторах:

Арбузова Ольга Владимировна;

ORCID 0009–0001–8462–371X;

e-mail: Ugerashka@gmail.com;

Останкова Юлия Владимировна — кандидат биологических наук;

ORCID 0000–0003–2270–8897;

e-mail: shenna1@yandex.ru;

Щемелев Александр Николаевич — кандидат биологических наук;

ORCID 0000–0002–3139–3674;

e-mail: tvildorm@gmail.com;

Тотолян Арег Артемович — доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН;

ORCID 0000–0003–4571–8799.

e-mail: totolian@pasteurorg.ru.

Authors info:

Arbuzova Olga Vladimirovna;

ORCID 0009–0001–8462–371X;

e-mail: Ugerashka@gmail.com;

Ostankova Yulia Vladimirovna — Cand. of Sci. (Bio.);

ORCID 0000–0003–2270–8897;

e-mail: shenna1@yandex.ru;

Shchemelev Alexander Nikolaevich — Cand. of Sci. (Bio.);

ORCID 0000–0002–3139–3674;

e-mail: tvildorm@gmail.com;

Totolyan Areg Artemovich — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Full Member of the

Russian Academy of Sciences;

ORCID 0000–0003–4571–8799.

e-mail: totolian@pasteurorg.ru.