DOI: 10.15825/1995-1191-2024-3-66-71

СТРЕМИТЕЛЬНОЕ ПОДАВЛЕНИЕ HBV-РЕПЛИКАЦИИ ПЕРЕД РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ С HDV-СУПЕРИНФЕКЦИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У.Р. Салимов[1], П. Балачандран[2], Д.Б. Туляганов[1], М.Р. Рузибакиева[3], Ф.А. Хаджибаев[1], Х.Э. Анваров[1]

[1] Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Республика Узбекистан
[2] Азиатский институт гастроэнтерологии, Гачибоули Хайдарабад, Телангана, Индия
[3] Институт иммунологии и геномики человека, Ташкент, Республика Узбекистан

Хроническая HBV-инфекция является одной из главных проблем современной трансплантологии и трансплант-гепатологии, нередко приводящей к потенциально фатальным осложнениям. Единственным радикальным лечением цирроза печени HBV-этиологии является трансплантация печени. Однако рецидив HBV после трансплантации может поставить под угрозу выживаемость как реципиента, так и трансплантата. В этой связи все HBsAg-положительные реципиенты должны получать профилактическую терапию аналогами нуклеот(з)идов с или без HBIG, независимо от статуса HBeAg и уровня ДНК HBV до трансплантации. Однако терапия HBIG обладает целым рядом недостатков, а аналоги нуклеот(з)идов не подавляют репликацию супер- и коинфекции. К тому же нет унифицированного понимания временных границ достижения вирусологического ответа. В нашем клиническом наблюдении мы сообщаем о стремительной супрессии (5 дней) высокой HBV (560 000 копий/мл) вирусной нагрузки у пациентки, страдающей циррозом печени HBV-, HDV-этиологии, оперированной с положительным HBeAg на момент трансплантации. В нашем исследовании применение стандартной терапии тенофовира дисопроксила фумаратом позволило снизить титр вирусной нагрузки HBV до неопределяемых значений. В свою очередь, учитывая положительный HBeAg на момент трансплантации, в раннем посттрансплантационном периоде был отмечен рецидив HBV-инфекции, которую удалось ликвидировать без применения HBIG-терапии. Применение тенофовира диспороксила фумарата позволяет планировать проведение трансплантации пациентам с положительной репликацией и большой вирусной нагрузкой, избегая применения HBIG, на фоне ограниченного времени ожидания трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, гепатит B, гепатит D, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира алафенамид, аналоги нуклеот(з)идов.

RAPID SUPPRESSION OF HBV REPLICATION BEFORE RELATED LIVER TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH HDV SUPERINFECTION. CLINICAL CASE REPORT

U.R. Salimov[1], P. Balachandran[2], D.B. Tulyaganov[1], M.R. Ruzibakieva[3], F.A. Khadjibaev[1], K.E. Anvarov[1]

[1] Republican Research Center for Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan
[2] Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India
[3] Institute of Immunology and Human Genomics, Tashkent, Uzbekistan

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is one of the main problems of modern transplantology and transplant hepatology, often leading to potentially fatal complications. The only definitive treatment for HBV-related cirrhosis

Для корреспонденции: Салимов Умид Равшанович. Адрес: Республика Узбекистан, 100081, Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, 5. Телефон: 998900105420. E-mail: ussalimov@gmail.com

Corresponding author: Umid Salimov. Address: 2, Kichik Xalqa Yoli str., Tashkent, 100081, Uzbekistan. Phone: 998900105420. E-mail: ussalimov@gmail.com

is liver transplantation. However, recurrence of HBV after transplantation may jeopardize both recipient and graft survival. Therefore, all HBsAg-positive recipients should receive prophylactic therapy with nucleos(t)ide analogues with or without hepatitis B immune globulin (HBIG), regardless of the hepatitis B e-antigen (HBeAg) status and HBV DNA level before transplantation. However, HBIG therapy has a number of disadvantages, and nucleos(t)ide analogues do not inhibit replication of super and co-infection. In addition, there is no unified understanding of the time limits for achieving a virologic response. In our clinical case, we report a rapid suppression (5 days) of high HBV (560,000 copies/mL) viral load in a patient suffering from HBV- and HDV-related cirrhosis, who was operated on with positive HBeAg at the time of transplantation. In our study, the use of standard therapy tenofovir disoproxil fumarate reduced the HBV viral load titer to undetectable values. In turn, given the positive HBeAg at the time of transplantation, HBV infection recurred in the early post-transplant period, which was eliminated without the use of HBIG therapy. The use of tenofovir disoproxil fumarate makes it possible to plan transplantation for patients with positive replication and high viral load, avoiding the use of HBIG, against the background of limited liver transplant wait time.

Keywords: liver transplantation, hepatitis B, hepatitis D, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide, nucleos(t)ide analogues.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая HBV-инфекция является одной из главных проблем современной трансплантологии и трансплант-гепатологии, нередко приводящей к потенциально фатальным осложнениям, среди которых цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак. Единственным радикальным лечением указанных осложнений является трансплантация печени (ТП). Однако рецидив HBV-инфекции после ТП может поставить под угрозу выживаемость как реципиента, так и трансплантата, существенно ухудшая результаты лечения [1]. К тому же HBV представляет собой необходимый базис для заражения вирусным гепатитом дельта (HDV), присоединение которого еще более усугубляет прогноз течения хронического прогрессирующего заболевания печени, снижая общую выживаемость и сокращая сроки без трансплантационной выживаемости.

Согласно последнему интернациональному анализу, проведенному в рамках Global Disease Burden и опубликованному в Journal of Hepatology, 296 миллионов (228–423 миллиона) человек живет с хронической HBV-инфекцией. При этом, несмотря на доступность противовирусных препаратов, ни одна страна еще не находится на пути к ликвидации HBV-инфекции к 2030 году, как это было намечено ВОЗ и EASL. Еще больше омрачает сатистику распространенность HDV-инфекции, оцениваемой в 12 миллионов человек (8,7–18,7) [2].

В свою очередь, несмотря на многочисленные исследования и фармакологические разработки, нацеленные на снижение заболеваемости HBV- и HDV-инфекции, включая презентацию булевертида, который должен был стать «препаратом спасения», заболеваемость HBV-инфекцией остается высокой, а булевертид так и не получил одобрения FDA [3]. Таким образом, на сегодняшний день мы имеем только две одобренные к использованию группы препаратов, к которым относятся аналоги нуклеот(з)идов (АН) и пегилированный интерферон [4]. В то же время обе эти фармакологические группы обладают недостатками и ограничениями, а ТП по-прежнему остается единственным радикальным методом лечения пациентов с развившимся циррозом печени.

Наличие определяемого в крови HBV и/или позитивного HBeAg до ТП является независимым фактором риска рецидива HBV-инфекции после ТП. К тому же сопутствующая HDV-инфекция и низкий комплаенс пациента являются дополнительными факторами риска рецидива HBV [1]. В этой связи предтрансплантационная эрадикация HBV-инфекции является всеобще признанной мерой, нацеленной на снижение частоты посттрансплантационных осложнений. К тому же, согласно последним клиническим рекомендациям, все HBsAg-положительные реципиенты должны получать профилактическую терапию АН с или без HBIG, независимо от статуса HBeAg и уровня ДНК HBV до трансплантации [5]. Однако, как уже было отмечено, терапия HBIG обладает целым рядом недостатков, к тому же унифицированного понимания временных границ достижения вирусологического ответа нет, а результаты достижения сероконверсии и отрицательной ПЦР существенно разнятся. Так, по данным P. Marcellin et al., опубликованным в New England Journal of Medicin, в результате применения тенофовира дезопроксила фумарата (TDF) на 48-й неделе показатели снижения HBV составили 76% и 93% у HBeAg-позитивных и HbeAg-негативных пациентов соответственно [6]. В свою очередь, результаты III фазы, двойного слепого РКИ NCT01940471, сравнивающего эффективность TDF и TAF, опубликованные в The Lancet, показали, что HBV-супрессия на 48-й неделе была достигнута у 64% HBeAg-позитивных пациентов. При этом в анализ были включены только пациенты с вирусной нагрузкой >112 000 копий/мл [7].

В нашем клиническом случае мы сообщаем о стремительной супрессии (5 дней) высокой HBV

вирусной нагрузки у пациентки с положительными ПЦР-титрами HBV (560 000 копий/мл), HDV (9500 копий/мл) и положительным HBeAg на момент трансплантации.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 38 лет впервые обратилась в отделение трансплантации печени в январе 2023 года. Диагноз во время поступления: цирроз печени вследствие HBV-отрицательной, HDV-положительной инфекции. Чайлд–Туркотт–Пью класс А (6 баллов). MELD 7. Без клинически значимой портальной гипертензии. Крупный естественный сплено-ренальный шунт (≈2,5 см). Спленомегалия. Биохимия крови: общий билирубин 25 мкмоль/л (норма: 3,4–20 мкмоль/л); АСТ 45 МЕ/л (норма: 1–40 МЕ/л); АЛТ 57 МЕ/л (норма: 1–40 МЕ/л); альбумин 33 г/л (норма: 35–55 г/л); ЩФ 135 МЕ/л (норма: 44–146 МЕ/л); ГГТ 48 МЕ/л (норма: 0–30 МЕ/л). Серология: положительный HBsAg и antiHDVAg. ПЦР HBV (количественный, качественный анализ) отрицательно. HBeAg отрицательный. ПЦР HDV: 12 000 копий/мл. В течение последних двух лет пациентка принимала TDF 300 мг 1 р/д. Учитывая компенсацию процесса, пациентке было рекомендовано амбулаторное наблюдение. Спустя 6 месяцев наблюдения было отмечено несколько эпизодов декомпенсации печеночной функции, проявлявшихся снижением альбумина до 28 г/л, повышением общего билирубина сыворотки до 37,7 мкмоль/л, образованием асцита (табл. 1). В связи с прогрессией заболевания и переходом в субкомпенсированную стадию заболевания (Чайлд–Туркотт–Пью класс В – 7 баллов), MELD 3,0–15, ей было рекомендовано проведение родственной трансплантации печени.

В ходе обследования был выявлен рецидив HBV-инфекции: HBV – 560 000 копий/мл; HBeAg положительный. ПЦР HDV 9500 копий/мл. Была выявлена и подтверждена самостоятельная отмена приема TDF. Учитывая известную высокую противовирусную эффективность TDF, высокий барьер к устойчивости HBV [8], прием TDF 300 мг 1 р/д был возобновлен. Повторная ПЦР крови была получена через 5 дней, показавшая более чем 1000-кратное снижение вирусной нагрузки – менее 500 копий/мл. Следующий ПЦР-тест, проведенный через 10 дней от начала приема TDF, показал отсутствие определяемой HBV-инфекции по количественному и качественному анализам. Однако HBeAg пациентки оставался положительным (табл. 2). Учитывая последние опубликованные клинические протоколы, допускающие проведение трансплантации печени

Таблица 1

Предтрансплантационные характеристики реципиента

Recipient pre-transplant characteristics

Характеристики реципиента							
Возраст, лет	**Вес (кг)**	**Рост (см)**	**ИМТ**	**Группа крови**	**GRWR**	**HBV (коп./мл)**	**HDV (коп./мл)**
38	56	160	21	0(I) Rh^+	1,1	560 000	89 000
Лабораторные показатели							
Коагуляция				**Биохимические показатели**			
Параметры	**Результат**	**Реф. значения**	**ЕД**	**Параметры**	**Результат**	**Реф. значения**	**ЕД**
ПТВ	**47,2**	70–120	%	**Общий белок**	**59**	65–85	г/л
МНО	**1,37**	0,9–1,3	ед.	**Альбумин**	**28**	35–55	г/л
АЧТВ	**43,8**	26–31	сек.	**Глюкоза**	4,8	3,2–6,1	ммоль/л
				Мочевина	4	2,5–8,3	мкмоль/л
Фибриноген	**1,5**	1,8–3,5	г/л	**Креатинин**	70	62–115	мкмоль/л
Липидный профиль				**Общий билирубин**	**37,7**	3,4–20,5	мкмоль/л
Параметры	**Результат**	**Реф. значения**	**ЕД**	**Прямой билирубин**	**14,2**	1,7–17,1	мкмоль/л
Холестерол	3,3	<5,2	ммоль/л	**АЛТ**	**62**	<42	МЕ/л
Триглицериды	0,8	<2,28	ммоль/л	**АСТ**	**81**	<37	МЕ/л
ЛПНП	1,05	<3,3	ммоль/л	**ЩФ**	158	<270	МЕ/л
ЛПВП	1,55	1,03–1,55	ммоль/л	**ГГТ**	29	6,1–42	МЕ/л
Общий анализ крови				**K**	4,3	3,6–5,4	
Параметры	**Результат**	**Реф. значения**	**ЕД**	**Na**	137	135–150	
HB	14	11,7–15,5	г/дл	**Ca^+**	2,2	2,0–2,6	ммоль/л
WBC	**2,78**	4,1–10	$\times 10^9$/л	**Mg**	1,1	0,7–1,2	ммоль/л
RBC	4,28	3,5–5,5	$\times 10^9$/л	**СРБ**	1,5	0–5	ед./л
PLT	**150**	180–320	$\times 10^9$/л	**ЛДГ**	221	81–234	ед./л
MCV	97	81–100		**α-Амилаза**	59	25–125	ед./л

пациентам, положительным по HBeAg, пациентке была проведена родственная ТП.

Трансплантация. *Донором стала 38-летняя родная сестра пациентки с отрицательными вирусологическими и серологическими показателями HBV на момент ТП. В соответствии с местным протоколом, а также рекомендациями недавних публикаций профилактика HBIG не проводилась. Протокол иммуносупрессии: метилпреднизолон внутривенно 1000 мг, во время операции, с последующим переводом в посттрансплантационном периоде на пероральную форму и сохранением дозировки 20 мг в день; таб. такролимус в дозе 1,0 мг 1 р/д, начиная со 2-го дня после операции, с последующим увеличением*

Таблица 2

Динамические вирусологические и серологические показатели

Dynamic virological and serological indicators

Предтрансплантационная оценка (за 17 дней до ТП)				**На момент ТП**			
Вирусология				**Вирусология**			
Параметры	**Результат**	**Реф. значение**	**Ед. измерения**	**Параметры**	**Результат**	**Реф. значение**	**Ед. измерения**
HBV (колич.)	**560 000**	отрицательно	копий/мл	HBV (колич.)	отрицательно	отрицательно	копий/мл
HBV (кач.)	**положительно**	отрицательно		HBV (кач.)	отрицательно	отрицательно	
HDV (колич.)	**9500**	отрицательно	копий/мл	HDV (колич.)	отрицательно	отрицательно	копий/мл
HDV (кач.)	**положительно**	отрицательно		HDV (кач.)	отрицательно	отрицательно	
Серология				**Серология**			
Параметры	**Результат**	**Реф. значение**	**Ед. измерения**	**Параметры**	**Результат**	**Реф. значение**	**Ед. измерения**
HbsAg	**>100**	<1		**HbsAg**	**>100**	<1	
антиHBsAg		<10	МЕ/мл	антиHBsAg	<3	<10	МЕ/мл
HbeAg	**22,5**	<15		**HbeAg**	**21,3**	<15	
антиHBeAg	38,6	<100		антиHBeAg	29,6	<100	
антиHBcoreAg		<100		**антиHBcoreAg**	**>500**	<100	

Посттрансплантационный день 5			
Параметры	**Результат**	**Реф. значение**	**Ед. измерения**
HBV	**230**	отрицательно	копий/мл

Посттрансплантационный период (10 дней после ТП)				**Посттрансплантационный период (22 дня после ТП)**			
Вирусология				**Вирусология**			
Параметры	**Результат**	**Реф. значение**	**Ед. измерения**	**Параметры**	**Результат**	**Реф. значение**	**Ед. измерения**
HBV (колич.)	отрицательно	отрицательно	копий/мл	HBV (колич.)	отрицательно	отрицательно	копий/мл
HBV (кач.)	отрицательно	отрицательно		HBV (кач.)	отрицательно	отрицательно	
HDV (колич.)	отрицательно	отрицательно	копий/мл	HDV (колич.)	отрицательно	отрицательно	копий/мл
HDV (кач.)	отрицательно	отрицательно		HDV (кач.)	отрицательно	отрицательно	
Серология				**Серология**			
Параметры	**Результат**	**Реф. значение**	**Ед. измерения**	**Параметры**	**Результат**	**Реф. значение**	**Ед измерения**
HbsAg	**>100**	<1		HbsAg	**>100**	<1	
антиHBsAg		<10	МЕ/мл	антиHBsAg	<3	<10	МЕ/мл
HbeAg		<15		HbeAg	3,1	<15	
антиHBeAg		<100		антиHBeAg	10,7	<100	
антиHBcoreAg	**>500**	<100		**антиHBcoreAg**	**>500**	<100	

до 2,0 мг 1 р/д с сохранением уровня такролимуса крови в пределах 8–11 нг/мл; капсулы микофенолата мофетила 250 мг 2 р/д, на 7-е сутки после операции, с последующим увеличением до 500 мг 2 р/д. Возобновление TDF per os было запланировано на 8-е сутки после ТП, однако ПЦР крови на 5-е сутки после операции показала реактивацию HBV-инфекции – 230 копий/мл. Подключен per os TDF 300 мг 1 р/д. На 13-й день после операции контрольный ПЦР (количественный + качественный) был отрицательным как по HBV-, так и HDV-инфекции.

Посттрансплантационный период протекал без особенностей, пациентка благополучно выписана на 19-е сутки после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

HBV-инфекция является глобальной проблемой здравоохранения. Наиболее распространена HBV-инфекция в Западно-Тихоокеанском и Африканском регионах [9]. Несмотря на цель ВОЗ ликвидировать вирусный гепатит как проблему общественного здравоохранения к 2030 году, согласно прогнозам, ежегодная глобальная смертность от HBV-инфекции увеличится на 39% с 2015-го по 2030 год [10].

АН существенно изменили клиническое течение заболеваний печени, позволив остановить прогрессию поражения печени и предотвратить развитие декомпенсаций цирроза HBV-этиологии [11]. С другой стороны, мы по-прежнему испытываем некоторые эпидемиологические трудности в отношении глобальной диагностики HBV-инфекции, а эффективные меры, нацеленные на предотвращение инфицирования и прогрессирования заболевания, далеко не всегда используются рационально [10]. Кроме того, у пациентов с уже сформировавшимся циррозом печени единственным радикальным методом лечения по-прежнему остается ТП. Однако известно, что высокая вирусная нагрузка до трансплантации связана с высоким риском рецидива HBV после ТП. В этой связи отсутствие HBV ДНК является необходимым правилом для всех кандидатов на ТП [11].

При этом, несмотря на распространенность HBV-инфекции и существующие риски потери трансплантата при рецидиве HBV-инфекции, среди мировой общественности по-прежнему отсутствует единый консенсус профилактики рецидива HBV. Так, комбинированная терапия высокими дозами HBIG и АН стала стандартной в большинстве европейских центров [12, 13]. Однако применение HBIG сопряжено с рядом серьезных ограничений и недостатков, среди которых высокая стоимость, риски развития осложнений и зачастую ограниченная доступность. Напротив, доступность и высокая эффективность АН третьего поколения, таких как ETV, TDF и TAF, привела к формированию альтернативных стратегий профилактики рецидива HBV трансплантата, нацеленных на отказ от длительного применения HBIG-терапии [13]. Сегодня все больше госпиталей, в основном находящихся в странах Центральной Азии и Азиатско-Тихоокеанского региона (Индия, Китай, Япония), выступают за использование монотерапии АН как эффективного, безопасного и простого инструмента предотвращения рецидива HBV-инфекции после ТП. В то же время, несмотря на указанные сообщения, отстаивающие «мононуклеот(з)идные» доктрины, временные границы эрадикации HBV остаются не совсем ясными и сильно зависят от вирусной нагрузки, степени диффузного поражения печени, генотипа вируса и многих других факторов.

Таким образом, в настоящем наблюдении представлено сразу несколько привлекающих внимание событий. В частности, более чем 1000-кратное снижение HBV-инфекции было достигнуто за 5 дней (с 560 000 до 500 копий). Полная HBV-эрадикция была достигнута менее чем за 10 дней. На наш взгляд, дополнительные данные, объясняющие столь стремительный вирусологический ответ, могут предоставить результаты генотипирования описываемого HBV, однако эти исследования доступны лишь в нескольких лабораториях мира.

К тому же, несмотря на то что на предтрансплантационном этапе достигнут устойчивый вирусологический ответ ввиду комбинированной инфекции и последующей иммуносупрессии, был отмечен рецидив HBV, однако он поддался полному контролю TDF в стандартной дозировке, без необходимости применения HBIG.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение TDF позволяет планировать проведение ТП пациентам с положительной репликацией и большой вирусной нагрузкой, избегая HBIG, на фоне ограниченного времени ожидания ТП. Описываемый случай демонстрирует высокую эффективность монотерапии АН как в предтрансплантационной профилактике рецидивов HBV, так и в его непосредственном лечении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Muhammad H, Zaffar D, Tehreem A, Peng-Sheng T, Simsek C, Gokcan H et al.* HBV/HDV management after liver transplantation: Review. *J Liver Transpl*. 2021; 4: 100046. https://doi.org/10.1016/J.LIVER.2021.100046.
2. *Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS.* Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023; 79 (2): 516–537. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017.

3. *Shekhtman L, Duehren S, Etzion O, Cotler SJ, Dahari H.* Hepatitis D Virus and HBsAg Dynamics in the era of new Antiviral Treatments. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023; 25 (12): 401–412. https://doi.org/10.1007/S11894-023-00901-9.
4. *Gharehbeglou M, Yazdani S, White K, Haeri MR, Masoumzadeh N.* Atorvastatin Rapidly Reduces Hepatitis B Viral Load in Combination with Tenofovir: A Prospective Clinical Trial. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2022 Jul 14; 2022: 3443813. https://doi.org/10.1155/2022/3443813.
5. *Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67 (4): 1560–1599. https://doi.org/10.1002/HEP.29800.
6. *Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008; 359 (23): 2442–2455. https://doi.org/10.1056/NEJMOA0802878.
7. *Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1 (3): 185–195. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30024-3.
8. *Li L, Zhou J, Li Y, Wang F, Zhang D, Wang M et al.* Effectiveness and safety of tenofovir amibufenamide and its comparison with tenofovir alafenamide in patients with chronic hepatitis B: results from a retrospective real-world study. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1165990. https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1165990/BIBTEX.
9. Hepatitis B n.d. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b (accessed January 12, 2024).
10. *Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH.* Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug; 20 (8): 524–537. https://doi.org/10.1038/s41575-023-00760-9.
11. *Battistella S, Zanetto A, Gambato M, Germani G, Senzolo M, Burra P, Russo FP.* The Role of Antiviral Prophylaxis in Preventing HBV and HDV Recurrence in the Setting of Liver Transplantation. *Viruses*. 2023 Apr 23; 15 (5): 1037. https://doi.org/10.3390/v15051037.
12. *Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, Trepo C.* Report of the Monothematic EASL Conference on Liver Transplantation for Viral Hepatitis (Paris, France, January 12–14, 2006). *J Hepatol*. 2006; 45 (1): 127–143. https://doi.org/10.1016/J.JHEP.2006.05.001.
13. *Muthiah MD, Tan EY, Chua SHM, Huang DQY, Bonney GK, Kow AWC et al.* Nucleoside analog monotherapy for prophylaxis in Hepatitis B liver transplant patients is safe and efficacious. *Hepatol Int*. 2020; 14 (1): 57–69. https://doi.org/10.1007/S12072-019-10011-2.

Статья поступила в редакцию 24.03.2024 г.
The article was submitted to the journal on 24.03.2024