



Первый в России опыт применения 3D-терапии OBV/PTV/r + DSV у пациента с HCV генотипа 1b, циррозом печени класса А по Чайлду–Пью и множественной миеломой G kappa (клинический случай)

Сулима Д.Л.^{1, 2},
 Лиознов Д.А.^{1, 3},
 Ларионов В.А.¹,
 Гавриленко А.Н.^{2, 4},
 Михайлов А.М.^{2, 5},
 Горчакова О.В.¹,
 Микитенко Е.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

² ООО «Лечебно-консультативный стоматологический центр “Эксклюзив”», Многопрофильная медицинская клиника, Санкт-Петербург

³ ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

⁵ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Представлено описание клинического случая применения безинтерфероновой 3D-терапии [омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир (OBV/PTV/r + DSV) с рибавирином в течение 12 нед в реальной клинической практике у трудного пациента с HCV-инфекцией генотипа 1b, компенсированным циррозом печени класса А по Чайлду–Пью и сопутствующей множественной миеломой (синонимы: миеломная болезнь, болезнь Рустицкого–Калера, плазмоцитомы). Множественная миелома клинически манифестировала костно-мышечным болевым синдромом и была диагностирована непосредственно перед самым началом курса 3D-терапии. Лечение, требовавшее постоянного наблюдения врача гематолога-онколога и контроля межлекарственных взаимодействий, было эффективным (достижение быстрого вирусологического ответа после 1 нед применения, устойчивого вирусологического ответа после 12, 24, 48, 80 нед по результатам исследования плазмы крови и аспириата костного мозга) и хорошо переносилось. В течение 80 нед наблюдения после окончания курса 3D-терапии у пациента сохранялась стойкая нормализация уровней альфа-фетопротеина (6,47 нг/мл), аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, γ-глутамилтрансферазы и лабораторных показателей, характеризующих основные печеночно-клеточные функции. К настоящему времени пациент получил несколько курсов химиотерапии, ему проведены 2 аутотрансплантации костного мозга, что позволило добиться стойкой стабилизации миеломной болезни.

Ключевые слова:

омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, OBV/PTV/r + DSV, реальная клиническая практика, HCV генотипа 1b, HCV цирроз печени, множественная миелома

Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 2. С. 133–139.

Статья поступила в редакцию: 00.00.2018. Принята в печать: 00.00.2018.

First experience of using 3D-therapy OBV/PTV/r + DSV in treating a patient with HCV 1b, liver cirrhosis Child–Pugh A and multiple myeloma in Russia (case report)

Sulima D.L.^{1,2}, Lioznov D.A.^{1,3},
Larionov V.A.¹, Gavrilenko A.N.^{2,4},
Mikhailov A.M.^{2,5}, Gorchakova O.V.¹,
Mikitenko E.V.¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

² LLC «Medical Consultative Stomatological Centre “Exclusive”»,
Multidisciplinary Medical Clinic, Saint Petersburg

³ Science Research Institute of Influenza, Saint Petersburg

⁴ Science Research Institute of Children’s Oncology, Hematology
and Transplantation named after R.M. Gorbacheva of Pavlov First
Saint Petersburg State Medical University

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Saint Petersburg

The clinical case of 12 weeks completely oral interferon-free 3D-therapy with Ombitasvir, Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir (OBV/PTV/r + DSV) and ribavirin in real clinical practice in the difficult patient with HCV infection 1b genotype, compensated liver cirrhosis (Child–Pugh A) associated with multiple myeloma (syn.: myeloma, Rustitskogo–Kahler’s disease, plasmacytoma) is presented. It was clinically manifested by the musculoskeletal pain syndrome and was diagnosed immediately before the start of 3D-therapy. Treatment required constant supervision of an oncologist-hematologist and monitoring of drug-drug interactions. It was effective (RVR1, SVR12, SVR24, SVR48, SVR80 in blood plasma and bone marrow aspirate) and well tolerated. Within 80 weeks after the completion of 3D-therapy course, the patient maintains a stable normalization of levels of alpha-fetoprotein (6.47 ng/ml), enzymes ALT/AST/gamma-GT and laboratory indicators of the main hepatic-cellular functions. Up to date, the patient has received several courses of chemotherapy and two surgeries of bone marrow autotransplantation, which allowed to achieve stabilization of myeloma.

Keywords:

OBV/PTV/r + DSV, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, real clinical practice, HCV 1b genotype, HCV liver cirrhosis, multiple myeloma

Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2018; 7 (2): 133–9.

Received: 00.00.2018. Accepted: 00.00.2018.

Безинтерфероновая 3D-терапия [омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир (OBV/PTV/r + DSV)] тремя ингибиторами прямого противовирусного действия (соответственно NS5A, NS3/4A и NS5B) для лечения хронической HCV-инфекции, вызванной 1-м (1a и 1b) генотипом вируса, показала в клинических испытаниях высокую эффективность и хороший профиль безопасности, что позволило зарегистрировать и разрешить ее к применению в клинической практике сначала в странах ЕС и США (2014 г.), а затем и в России (2015 г.).

Клинические испытания режима OBV/PTV/r + DSV проводили среди пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Однако реальная клиническая практика значительно чаще ставит перед практикующими врачами задачи по применению данного режима у так называемых трудных пациентов с циррозом печени (ЦП), а также имеющих различные системные сопутствующие заболевания – гематологические (онкогематологические), ревматологические, нефрологические, эндокринные.

Так, перед нами встала задача по применению 3D-терапии в режиме OBV/PTV/r + DSV у пациента с HCV-инфекцией, вызванной генотипом 1b вируса, хроническим HCV-ассоциированным гепатитом в цирротической стадии и сопутствующим онкогематологическим заболеванием. На мо-

мент обращения в клинику инфекционных болезней на основании результатов иммунохимического исследования белков сыворотки крови, мочи и гистологического исследования костной ткани у пациента была верифицирована множественная миелома G kappa. Прежде чем принять окончательное решение о начале терапии у данного пациента, через тематические ресурсы PubMed и MedLine был выполнен поиск опубликованных работ, отражающих опыт и результаты применения 3D-терапии (OBV/PTV/r + DSV) у трудных пациентов с ЦП и сопутствующими гематологическими (онкогематологическими) заболеваниями.

Обзор литературы

Анализ большого объема информации в опубликованных научных статьях показал, что основная часть работ, касающихся применения нового режима в реальной клинической практике, посвящена оценке эффективности и безопасности 12-недельного курса 3D-терапии у пациентов с HCV-ассоциированным ЦП. E. Chamorro-de-Vega и соавт. констатируют высокую эффективность и безопасность безинтерферонового режима OBV/PTV/r + DSV у пациентов с HCV-инфекцией 1b-генотипа и компенсированным ЦП [1]. В работе S. Petta и соавт. представлены данные, свидетель-

ствующие о соответствии профиля безопасности и уровня эффективности режима ОБУ/РТВ/г + ДСУ в клинических испытаниях и реальной клинической практике у пациентов с HCV-инфекцией 1-го и 4-го генотипов и ЦП с высоким риском декомпенсации [2]. J.J. Feld и соавт. показали 100% результаты в части достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) после 12-недельного курса лечения и хорошую индивидуальную переносимость режима ОБУ/РТВ/г + ДСУ у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1b в стадии ЦП [3]. Объединенный анализ использования режима ОБУ/РТВ/г в сочетании с ДСУ или без него, проведенный F. Poordad и соавт. среди пациентов с HCV-инфекцией и компенсированным ЦП класса А по Чайлду–Пью, подтвердил высокий уровень безопасности данного режима; частота эпизодов декомпенсации функции печени была сопоставима среди пациентов, получавших терапию, и среди нелеченых пациентов [4]. L. Gheorghhe и соавт. сообщили о высокой эффективности прямых противовирусных ингибиторов ОБУ/РТВ/г + ДСУ в многочисленной группе пациентов с компенсированным ЦП генотипа 1b HCV без сопутствующих системных заболеваний. Авторы констатировали высокую эффективность 3D-терапии, хороший профиль безопасности и достоверный регресс фиброза печени, который оценивали с помощью неинвазивных методов (непрямая эластометрия, фибротест) после достижения УВО [5]. В работе С.М. Preda и соавт. также показано, что режим ОБУ/РТВ/г + ДСУ оказался эффективным и безопасным в большой по численности когорте больных с HCV-инфекцией генотипа 1b и ЦП. УВО12 был достигнут почти у 97% пациентов, серьезные нежелательные явления во время терапии отмечали лишь у 3% пациентов, большинство нежелательных явлений представлено декомпенсацией функции печени у пациентов с изначально низким количеством тромбоцитов [6].

Целый ряд публикаций посвящен описанию результатов применения 3D-терапии в режиме ОБУ/РТВ/г + ДСУ у пациентов с коинфекцией HCV + HIV. J.K. Rockstroh и соавт. показали, что режим ОБУ/РТВ/г + ДСУ – весьма эффективный и безопасный вариант лечения хронической HCV-инфекции 1-го генотипа у пациентов с коинфекцией HCV + HIV и низким уровнем HIV-вирусной нагрузки в сыворотке крови [7]. D. Wyles и соавт. в своей работе представили результаты терапии ОБУ/РТВ/г + ДСУ +/- рибавирин (RBV) в сочетании с даунавирином у ограниченного числа пациентов с HCV-инфекцией 1b генотипа и коинфекцией HIV; авторы констатировали, что УВО12 был достигнут в 100% случаев [8]. M.S. Sulkowski и соавт. опубликовали результаты оценки эффективности терапии ОБУ/РТВ/г + ДСУ в сочетании с даунавирином и RBV у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1b, коинфицированных HIV-1; УВО достигнут в 94% случаев [9].

Имеются сведения о результатах применения режима ОБУ/РТВ/г + ДСУ у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП), сопровождающейся нарушением почечной функции, в том числе у пациентов, получавших постоянный гемодиализ. R. Munoz-Gomez и соавт. показали, что эффективность режима ОБУ/РТВ/г +/- ДСУ +/- RBV у пациентов с HCV-инфекцией 1-го и 4-го генотипов и сопутствующей ХБП в IV–V стадии в части достижения УВО составила почти 96% и была аналогична таковой у сопоста-

вимых пациентов с нормальной функцией почек, при этом не была связана с развитием никаких значимых нежелательных явлений во время терапии [10]. F.M. Sana'i и соавт. в своей работе сообщили, что 3D-терапия в режиме ОБУ/РТВ/г + ДСУ отличается высоким уровнем противовирусной эффективности и благоприятным профилем безопасности у пациентов с HCV-инфекцией 1-го генотипа и сопутствующей ХБП в IV–V стадии. Согласно данным авторов, показатель УВО среди всех пациентов, входивших в исследование, превысил 97% и не зависел от исходных клинических характеристик каждого конкретного пациента [11]. P.J. Rockros и соавт. опубликовали результаты оригинального исследования, свидетельствующие о достижении УВО у 90% пациентов с HCV-инфекцией 1-го генотипа и стадией 4–5 ХБП при применении комбинации ОБУ/РТВ/г + ДСУ с хорошей переносимостью [12]. F.R. Ponziani и соавт. представили результаты оценки безопасности и эффективности режима ОБУ/РТВ/г + ДСУ в небольшой группе из 10 трудных пациентов с HCV-инфекцией генотипов 1a, 1b и 4, получавших хронический гемодиализ и имевших дополнительные тяготящие факторы (компенсированный ЦП или «продвинутой» фиброз в сочетании с неэффективной предыдущей терапией). У всех без исключения пациентов был достигнут УВО12 после курса лечения [13]. В работе S. Abad и соавт. также представлены сведения о высокой противовирусной эффективности комбинации ОБУ/РТВ/г + ДСУ в ограниченной по численности группе пациентов с HCV-инфекцией 1b генотипа, находившихся на гемодиализе; УВО был достигнут у 100% больных [14].

В ходе поиска удалось найти и проанализировать несколько работ, в которых содержались сведения о безопасности и высокой эффективности обсуждаемого режима безинтерфероновой терапии у трудных пациентов, перенесших трансплантацию печени. M.L. Yu и соавт. привели данные, показывающие высокую эффективность и безопасность режима терапии ОБУ/РТВ/г + ДСУ в группе из 12 пациентов с HCV-инфекцией 1-го генотипа после пересадки печени. Все 12 пациентов достигли УВО, ни у одного из них не развилось отторжения трансплантата или ухудшения функции печени (либо почек) во время проведения 3D-терапии [15].

Также немногочисленны и ограничены по числу доступные описания случаев эффективного и безопасного применения режима ОБУ/РТВ/г + ДСУ у пациентов с HCV 1b и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) после успешного оперативного или консервативного разрешения опухоли. Z. Krastev и соавт. сообщили о достигнутом УВО12, хорошей переносимости и высокой безопасности режима ОБУ/РТВ/г + ДСУ + RBV у пациентов с HCV-инфекцией 1b генотипа и компенсированным ЦП после разрешения ГЦК. 3D-терапию назначали пациентам через 3 мес после необратимой стабилизации ГЦК. Лечение хорошо переносилось [16].

X. Fornis и соавт. сообщили о результатах применения 3D-терапии в режиме ОБУ/РТВ/г + ДСУ у пациентов с ЦП и HCV-инфекцией генотипа 1b в сочетании с тяжелой тромбоцитопенией и/или гипоальбуминемией. УВО был достигнут в 97,1% случаев, соответственно у 34 из 35 наблюдавшихся пациентов [17].

Ряд публикаций освещают результаты применения безинтерферонового режима OBV/PTV/r + DSV в когортах пациентов, принадлежащих к различным этническим группам или проживающих на определенных территориях (например, латиноамериканского происхождения [18], среди жителей Германии [19], Испании [20], Гонконга [21], Румынии [22], Тайваня [23], южной Бразилии [24], Республики Беларусь [25]).

Таким образом, при анализе доступной на ресурсах PubMed и MedLine базы данных научных статей на момент начала лечения конкретного пациента не удалось найти ни одной опубликованной работы, касающейся особенностей и результатов применения 3D-терапии в режиме OBV/PTV/r + DSV у пациентов с HCV-инфекцией генотипа 1b и компенсированным ЦП в сочетании с сопутствующей множественной миеломой.

Клинический случай

Пациент Д., 56 лет, проживающий в Дальневосточном федеральном округе, с многолетним (с 2006 г.) анамнезом активного HCV-ассоциированного хронического гепатита обратился в начале 2016 г. в клинику инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России для прохождения обследования и решения вопроса о возможном лечении с помощью нового безинтерферонового режима 3D-терапии OBV/PTV/r + DSV.

Из анамнеза известно, что в 2006 г. при плановом обследовании перед оперативным вмешательством по поводу варикозной болезни вен нижних конечностей у пациента были впервые обнаружены антитела к HCV, верифицирован генотип 1b HCV и выявлен повышенный уровень активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (240 ед/л) при нормальных значениях общего билирубина, альбумина и протромбинового времени. На основании результатов первичного обследования поставлен диагноз «хронический гепатит С генотипа 1b, высокой активности». В 2007 г. было выполнено повторное HCV-генотипирование и определен T/T-генотип IL28B (локус rs12979860).

В начале 2008 г. по результатам непрямой эластометрии у пациента диагностирована цирротическая стадия HCV-ассоциированного хронического гепатита (значение показателя плотности паренхимы печени при эластометрии составило 33,8 кПа, что соответствовало стадии фиброза F4 по шкале METAVIR) и начат курс противовирусной терапии (ПВТ) в комбинированном режиме пегилированным интерфероном альфа 2a + RBV. С первой же недели лечения у пациента регистрировали нежелательные явления в виде гриппоподобного синдрома с субфебрильной лихорадкой и респираторного аллергоза с бронхообструктивным синдромом. Ввиду сохранявшейся после 12 нед лечения вирусемии RNA HCV с уровнем вирусной нагрузки 485 000 МЕ/мл, и несмотря на достигнутый полный биохимический ответ, терапия на основе пегилированного интерферона была признана неэффективной и прекращена.

С 2008 по 2015 г. пациент проходил ежегодные обследования в различных клиниках Японии, где получал курсы гепатопротекторов растительного происхождения и пре-

паратом на основе глицирризиновой кислоты. Несмотря на проводимую терапию все эти годы сохранялась стабильно высокая гиперферментемия АЛТ (не ниже 140 ед/л) и регистрировался медленно нарастающий уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови (до 146 нг/мл).

В 2015 г. при очередном плановом МРТ-исследовании в одной из японских клиник у пациента была впервые выявлена интраабдоминальная и медиастинальная лимфаденопатия неуточненной этиологии без дальнейшего диагностического поиска.

При обращении в клинику «Эксклюзив» в апреле 2016 г. общее состояние пациента расценено как относительно удовлетворительное. Клиническая картина была представлена совокупностью проявлений синдрома эндогенной интоксикации и костно-мышечного болевого синдрома неясной этиологии.

При обследовании концентрация РНК HCV в сыворотке крови составляла 4 000 000 МЕ/мл, показатель плотности паренхимы печени – 46,4 кПа. На основании результатов инструментального и лабораторного обследования у пациента были выявлены компенсированная портальная гипертензия (значительное увеличение диаметра воротной и селезеночной вен, умеренная спленомегалия без портального асцита, варикозное расширение вен пищевода I–II стадий), высокая гиперферментемия АЛТ (238 ед/л), нормальные уровни общего билирубина (7,7 мкмоль/л) и альбумина (36 г/л) при повышенном показателе протромбинового времени (17,3 с). Криоглобулины и ревматоидный фактор не выявлены. Уровень альфа-фетопротеина в сыворотке крови составлял 183,3 нг/мл, однако патологических очагов в паренхиме печени по результатам контрольного МРТ-исследования, усиленного гадоксетовой кислотой (Gadoxetic acid), не обнаружено. Полученные результаты лабораторного, инструментального и клинического обследования позволили диагностировать у пациента в качестве основного заболевания хроническую HCV-инфекцию генотипа 1b без криоглобулинемии, компенсированный HCV-ассоциированный ЦП функционального класса А по Чайлду–Пью (6 баллов по шкале Чайлда–Пью), исключить ГЦК и рекомендовать 12-недельный курс противовирусной 3D-терапии OBV/PTV/r + DSV в сочетании с RBV в модифицированной дозе 600 мг/сут.

С целью уточнения причины костно-мышечного болевого синдрома непосредственно перед началом курса лечения пациент был дополнительно обследован. Выполнены КТ костей и суставов, иммунохимическое исследование белков крови и мочи, а также иммунофенотипирование клеток аспирата костного мозга (проточная цитометрия). В образцах сыворотки крови и мочи был выявлен парапротеин (соответственно М-градиент в крови в концентрации 50,1 г/л и белок Бенс-Джонса в моче в концентрации 0,27 г/л), что позволило высказать предположение о наличии у пациента сопутствующей миеломной болезни и рекомендовать трепанобиопсию подвздошной кости. При гистологическом исследовании костной ткани верифицирована массивная диффузная паратрабекулярная инфильтрация костной ткани плазматическими клетками с общим содержанием до 60–70%. По совокупности жалоб, клинической

Лабораторные показатели во время курса лечения в режиме OBV/PTV/r + DSV + RBV 600 мг/сут и через 12 нед после окончания терапии

Показатель	Неделя терапии									
	0-я	1-я	2-я	3-я	4-я	6-я	8-я	10-я	12-я	24-я (12 + 12)
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4	4,1	4,0	3,8	3,9	3,8	-	3,9	3,7	4,4
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	115	130	120	148	149	154	-	128	160	155
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,2	5,4	8,8	5,7	5,2	4,6	3,6	4,3	5,4	4,9
СОЭ, мм/ч	106	98	63	66	-	77	96	-	98	97
РНК HCV, кровь, ПЦР (от 47 МЕ/мл)	+	Отр.	Отр.	Отр.	-	Отр.	Отр.	Отр.	-	-
РНК HCV, кровь, ПЦР (от 15 МЕ/мл)	-	-	-	-	-	-	-	-	Отр.	Отр. УВО12+
РНК HCV, аспират костного мозга, ПЦР, тест-система АмплиСенсHCV-FL (от 15 МЕ/мл)	-	-	-	-	-	-	-	-	Отр.	Отр.
NS3Ag_HCV, стволовые клетки костного мозга, иммуноцитохимия, ИГХ-тест- система M/R Lab Vision Qanto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Отр.
Альбумин, г/л	36	-	36	-	37	38	-	-	39	39
Общий билирубин, мкмоль/л	7,7	11,84	10,5	8,4	11,6	5,8	9,4	7,7	6,2	11,2
АЛТ, ед/л	238	67	54	59	57	71	52	36	36	41
АСТ, ед/л	217	74	51	55	45	60	57	40	49	44
ЩФ, ед/л	108	135	106	86	94	100	106	90	113	130
ГГТП, ед/л	179	126	98	80	54	52	38	-	31	70
Протромбин, %	67	67	-	68	-	-	72	-	76	73
ПВ, с	17,3	17,2	-	15,9	-	-	14,9	-	14,9	14,1
МНО	1,28	1,22	-	1,19	-	-	1,12	-	1,12	1,14

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТП - γ -глутамилтрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение; ПВ – протромбиновое время; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ЩФ – щелочная фосфатаза.

картины и соответствующих результатов специфического обследования врач гематолог-онколог диагностировал у пациента множественную миелому G kappa, симптоматическую, I степени A без очагов остеодеструкции и рекомендовал тактику активного наблюдения в течение всего 12-недельного курса лечения HCV-инфекции для контроля динамики миеломной болезни.

Старт 12-недельного курса терапии в режиме OBV/PTV/r + DSV с RBV в дозе 600 мг/сут (май 2016 г.) пациент перенес удовлетворительно. Уже через 1 нед лечения РНК HCV в плазме крови не определялась (нижний порог аналитической чувствительности применявшейся тест-системы – 47 МЕ/мл), уровень активности АЛТ понизился с 238 до 67 ед/л, сохранялся нормальный уровень общего билирубина. В течение всего оставшегося срока лечения у пациента сохранялись неопределяемый уровень РНК HCV в плазме крови, нормальный уровень общего билирубина и отмечалась медленная положительная динамика значений лабораторных показателей проницаемости клеточной мембраны гепатоцитов (цитоллиза) и синтетической функции печени (см. таблицу). Во время всего 12-недельного курса терапии никаких клинически значимых нежелательных явлений не зарегистрировано. Контроль межлекарственных взаимодействий во время курса терапии осуществляли в соответствии с общепринятыми правилами (с использованием данных, представленных на общедоступном ресурсе HEP Drug Interactions).

В течение 80 нед наблюдения после окончания 12-недельного курса 3D-терапии у пациента сохранялся неопределяемый уровень РНК HCV в плазме крови и аспирате костного мозга. С помощью нескольких курсов химиотерапии и 2 аутоотрансплантаций костного мозга удалось добиться стабилизации миеломной болезни. Помимо этого, у пациента отмечается стойкая нормализация уровней альфа-фетопротеина (6,47 нг/мл), ферментов АЛТ/аспартатаминотрансферазы (АСТ)/ γ -глутамилтрансферазы (ГГТП) и лабораторных показателей основных печеночно-клеточных функций.

Заключение

В представленном клиническом случае показан опыт применения 12-недельного курса безинтерфероновой 3D-терапии у трудного пациента с HCV-инфекцией генотипа 1b, компенсированным ЦП (класс А по Чайлду–Пью) и сопутствующей множественной миеломой G kappa. Лечение пациента требовало постоянного наблюдения врача гематолога-онколога и контроля межлекарственных взаимодействий, было эффективным, безопасным и хорошо переносилось. В течение длительного последующего наблюдения у пациента сохраняются стойкая авиремия (неопределяемый уровень РНК HCV) и нормальные уровни лабораторных показателей ферментов АЛТ/АСТ/ГГТП и функциональных проб печени.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сулима Дмитрий Леонидович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, руководитель специализированного отделения инновационной гепатологии многопрофильной медицинской клиники ООО «Лечебно-консультативный стоматологический центр “Эксклюзив”», Санкт-Петербург

E-mail: unclerdimamed@mail.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, заместитель директора ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

E-mail: dlioznov@yandex.ru

Ларионов Всеволод Александрович – студент VI курса ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: vsevolod.larionov@gmail.com

Гавриленко Андрей Николаевич – врач гематолог-онколог клинического отделения многопрофильной медицинской клиники ООО «Лечебно-консультативный стоматологический центр “Эксклюзив”», врач гематолог-онколог высшей квалификационной категории отделения № 2 Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: gavrilenko_a_n@mail.ru

Михайлов Анатолий Михайлович – кандидат медицинских наук, врач-гематолог клинического отделения многопрофильной медицинской клиники ООО «Лечебно-консультативный стоматологический центр “Эксклюзив”», доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

E-mail: mihailov_anatolii@mail.ru

Горчакова Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

Микитенко Елизавета Васильевна – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: mikitenko.el@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chamorro-de-Vega E., Gimenez-Manzorro A., Rodriguez-Gonzalez C.G., et al. Twelve weeks of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir without ribavirin is effective and safe in the treatment of patients with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis: results from a real-world cohort study. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17 (3): 235–41.

2. Petta S., Marzioni M., Russo P., et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir, with or without dasabuvir, plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection with cirrhosis (ABACUS): a prospective observational study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2 (6): 427–34.

3. Feld J.J., Moreno C., Trinh R., et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol.* 2016; 64 (2): 301–7.

4. Poordad F., Nelson D.R., Feld J.J., et al. Safety of the 2D/3D direct-acting antiviral regimen in HCV-induced Child-Pugh A cirrhosis – A pooled analysis. *J Hepatol.* 2017; 67 (4): 700–7.

5. Gheorghe L., Iacob S., Curescu M., et al. Real-life use of 3 direct-acting antiviral regimen in a large cohort of patients with genotype-1b HCV compensated cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017; 26 (3): 275–281.

6. Preda C.M., Popescu C.P., Baicus C., et al. Real-world efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Int.* 2018; 38 (4): 602–10.

7. Rockstroh J.K., Orkin C., Viani R.M., et al. Safety and efficacy of ombitasvir, paritaprevir with ritonavir ± dasabuvir with or without ribavirin in patients with human immunodeficiency virus-1 and hepatitis C virus genotype 1 or genotype 4 coinfection: TURQUOISE-I Part 2. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4 (3): ofx154.

8. Wyles D., Saag M., Viani R.M., et al. TURQUOISE-I Part 1b: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C virus infection in HIV-1 coinfecting patients on darunavir. *J Infect Dis.* 2017; 215 (4): 599–605.

9. Sulkowski M.S., Eron J.J., Wyles D., et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA.* 2015; 313 (12): 1223–31.

10. Munoz-Gomez R., Rincon D., Ahumada A. et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience. *J Viral Hepat.* 2017; 24 (6): 464–71.

11. Sanai F.M., Alghamdi A.S., Afghani A.A., et al. High efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir in hepatitis C genotypes 4 and 1-infected patients with severe chronic kidney disease. *Liver Int.* 2017. doi: 10.1111/liv.13674.

12. Pockros P.J., Reddy K.R., Mantry P.S., et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016; 150 (7): 1590–8.
13. Ponziani F.R., Siciliano M., Lionetti R., et al. Effectiveness of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection and advanced liver fibrosis: case reports. *Am J Kidney Dis*. 2017; 70 (2): 297–300.
14. Abad S., Vega A., Hernandez E., et al. Universal sustained viral response to the combination of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with/without ribavirin in patients on hemodialysis infected with hepatitis C virus genotypes 1 and 4. *Am J Nephrol*. 2017; 45 (3): 267–72.
15. Yu M.L., Chen Y.L., Huang C.F., et al. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir with ribavirin for treatment of recurrent chronic hepatitis C genotype 1 infection after liver transplantation: Real-world experience. *J Formos Med Assoc*. 2017. pii: S0929-6646(17)30292-9.
16. Krastev Z., Jeleu D., Antonov K., et al. Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir and ribavirin in cirrhosis after complete destruction of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (8): 2630–5.
17. Fornis X., Poordad F., Pedrosa M., et al. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and ribavirin for cirrhotic HCV patients with thrombocytopenia and hypoalbuminaemia. *Liver Int*. 2015; 35 (11): 2358–62.
18. Mendizabal M., Haddad L., Gallardo P.E., et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir/ribavirin is safe and effective in HCV-infected patients in a real-life cohort from Latin America. *J Med Virol*. 2017; 89 (9): 1590–6.
19. Welzel T.M., Hinrichsen H., Sarrazin C., et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. *J Viral Hepat*. 2017; 24 (10): 840–9.
20. Calleja J.L., Crespo J., Rincon D., et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol*. 2017; 66 (6): 1138–48.
21. Chan H.L., Tsang O.T., Hui Y.T., et al. Real-life efficacy and safety of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir in chronic hepatitis C patients in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32 (6): 1230–3.
22. Gheorghe L., Iacob S., Curescu M., et al. Real-life use of 3 direct-acting antiviral regimen in a large cohort of patients with genotype-1b HCV compensated cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017; 26 (3): 275–81.
23. Liu C.H., Liu C.J., Su T.H., et al. Real-world effectiveness and safety of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir with or without ribavirin for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 33 (3): 710–7.
24. Cheinquer H., Sette-Jr. H., Wolff F.H., et al. Treatment of chronic HCV infection with the New Direct Acting Antivirals (DAA): first report of a real world experience in Southern Brazil. *Ann Hepatol*. 2017; 16 (5): 727–33.
25. Danilau D., Malich N., Litvinchuk D., et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin for treatment of chronic hepatitis C 1 genotype in the Republic of Belarus. *Clin Exp Hepatol*. 2017; 3 (3): 164–8.