

УДК 616.36-002+616.98

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-59-69>

ПЕРВЫЙ В РОССИИ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ OFF-LABEL USE РЕЖИМА GLE/PIB+SOF ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С РЕЦИДИВОМ ВИРЕМИИ RNA HCV 1b СУБТИПА И RAS R117H В РЕГИОНЕ NS3 ПОСЛЕ NS3/4A PI + NS5AI + NS5BI-НЕУДАЧИ ПЕРВИЧНОГО 3D-РЕЖИМА PTV/R/OBV+DSV (клинический случай)

© ^{1,2}Д. Л. Сулима*, ³А. А. Яковлев, ¹В. Н. Корягин, ²В. А. Ларионов, ²О. В. Горчакова, ²Е. А. Алексеева¹Лечебно-консультативный стоматологический центр «Эксклюзив» (многопрофильная медицинская клиника «ЭКСКЛЮЗИВ»), Санкт-Петербург, Россия²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия

Впервые в России представлено описание случая успешного применения в реальной клинической практике полностью безинтерфероновой off-label use 3D-режима GLE/PIB+SOF с целью лечения рецидива виремии RNA HCV 1b субтипа после первичного курса безинтерфероновой терапии в режиме PTV/r/OBV+DSV, в состав которого входили ингибиторы NS3/4A PI, NS5Ai и NS5Bi, у пациентки с комбинированным HCV-синдромом. Целевой результат повторного курса безинтерфероновой терапии — состояние УВО12 — был достигнут, несмотря на наличие значимой RAS R117H в регионе NS3 генома HCV и множественных RASs в регионах NS3 и NS5A, характер устойчивости которых к соответствующим ингибиторам GLE и PIB был неизвестен. Наряду с полным вирусологическим ответом в результате лечения был также достигнут полный иммунологический ответ, который сохранялся в течение 12 недель после окончания повторного курса безинтерфероновой терапии.

Ключевые слова: Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir-неудача, неудача режима PTV/r/OBV+DSV, PrOD-неудачники, перелечивание после DAA NS5Ai Ombitasvir, рецидив RNA HCV 1b генотипа после Ombitasvir, NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi-неудача, перелечивание рецидива RNA HCV 1b генотипа

*Контакт: Сулима Дмитрий Леонидович, uncledimamed@mail.ru

FIRST EXPERIENCE OF OFF-LABEL USE GLE/PIB+SOF IN TREATING A PATIENT WITH RELAPSE OF RNA HCV 1b VIREMIA AND RAS R117H IN THE NS3 REGION AFTER NS3/4A PI + NS5AI + NS5BI FAILURE OF 3D-THERAPY PTV/R/OBV+DSV IN RUSSIA (case report)

© ^{1,2}Dmitry L. Sulima*, ³Alexey A. Yakovlev, ¹Vladislav N. Koryagin, ²Vsevolod A. Larionov, ²Olga V. Gorchakova, ²Elena A. Alekseeva¹Medical Consultative Stomatological Centre «Exclusive», Multidisciplinary Medical Clinic, St. Petersburg, Russia²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

For the first time in Russia, a description of a case of full application in clinical practice of a completely interferon-free mode of the 3D-mode GLE/PIB + SOF for the treatment of recurrence of HCV 1b RNA viremia after a primary course of interferon-free therapy in the PTV/r/OBV + DSV mode, which included inhibitors of NS3/4A PI, NS5Ai and NS5Bi, in a patient with combined HCV syndrome is presented. The target result of the repeated course of interferon-free therapy — SVR12 — was achieved despite the presence of significant RAS R117H in the NS3 region of the HCV genome and multiple RASs in the NS3 and NS5A regions, the nature of resistance of which to the corresponding inhibitors of GLE and PIB was unknown. Along with a complete virological response, the treatment also achieved a complete immunological response, which lasted for 12 weeks after the end of the repeated course of interferon-free therapy.

Key words: Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir failure, PTV/r/OBV+DSV failure, PrOD failure, re-treatment after DAA NS5Ai Ombitasvir, relapse RNA HCV 1b Gt after Ombitasvir, NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi failure, re-treatment after NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi, re-treatment relapse RNA HCV 1b Gt

*Contact: Sulima Dmitry Leonidovich, uncledimamed@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сулима Д.Л., Яковлев А.А., Корягин В.Н., Ларионов В.А., Горчакова О.В., Алексеева Е.А. Первый в России опыт применения off-label use режима GLE/PIB+SOF для лечения пациентки с рецидивом виремии RNA HCV 1b субтипа и RAS R117H в регионе NS3 после NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi-неудачи первичного 3D-режима PTV/R/OBV+DSV (клинический случай) // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 1. С. 59–69, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-59-69>.

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

For citation: Sulima D.L., Yakovlev AA, Koryagin V.N., Larionov V.A., Gorchakova O.V., Alekseeva E.A. First experience of off-label use GLE/PIB+SOF in treating a patient with relapse of RNA HCV 1b viremia and RAS R117H in the NS3 region after NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi failure of 3D-therapy PTV/R/OBV+DSV in Russia (case report) // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 1. P. 59–69, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-59-69>.

Введение. Современные DAA для DAAT высоко эффективны в части достижения целевого результата лечения — состояния УВО12 — у наивных взрослых больных с хронической виремией RNA HCV. Однако в условиях реальной клинической практики примерно у 5–7% таких пациентов возможны различные варианты вирусологической неудачи и доля пациентов-неудачников, к сожалению, растет [1]. С позиции современных знаний в числе четырех вариантов вирусологической неудачи выделяют: 1) DAA-неконтролируемую виремию RNA HCV; 2) «прорыв» виремии RNA HCV во время курса лечения; 3) рецидив виремии RNA HCV после окончания курса лечения и 4) вторичную оккультную HCV-инфекцию (авиремическую персистенцию RNA HCV в иммунокомпетентных клетках PBMCs/WBCt) [2]. При любом из вышеперечисленных вариантов вирусологической неудачи, включая вторичную оккультную HCV-инфекцию, пациенту показан курс DAAT/2 (перелечивания), что особенно востребовано для больных с HCV-ассоциированным ЦП, HCV-ассоциированным иммунопатологическим синдромом или комбинированным HCV-синдромом [2].

В 2016 г. впервые в своей клинической практике авторы данной статьи констатировали рецидив виремии RNA HCV 1b субтипа спустя 4 недели после окончания 12-недельного курса DAAT/1 в режиме PTV/r/OBV+DSV у пациентки 46 лет с комбинированным HCV-синдромом. Данная клиническая ситуация требовала принятия решения о тактике повторного лечения (перелечивания) препаратами для безинтерфероновой терапии.

Предварительный анализ литературы показал, что оптимальная стратегия перелечивания взрослых пациентов, потерпевших вирусологическую неудачу при DAAT/1, в состав которой входил тот или иной таргетный или пангенотипный NS5Ai, особенно в сочетании с тем или иным NS3/4A PI и/или

NS5Bi, оставалась на тот момент (в 2016 г.) предметом дискуссии и не была полностью определена. По состоянию на сегодняшний день окончательно установлено, что ингибиторы белка-фермента NS5A, который необходим для репликации вирусной RNA и сборки вириона, имеют низкий барьер к резистентности, и поэтому вновь возникающие в регионе NS5A генома HCV варианты RASs, обусловленные применением NS5Ai, обеспечивают перекрестную лекарственную устойчивость практически ко всем представителям данного класса препаратов. RASs в регионе NS5A генома HCV, ассоциированные с приемом NS5Ai, сохраняются у больных в качестве доминирующих видов в течение длительного времени (до нескольких лет) после окончания курса DAAT/1 и, следовательно, могут оказать негативное влияние на результаты перелечивания. Так как в состав практически всех без исключения режимов «первой линии» DAAT/1 (кроме «устаревших» режимов NS3/4A PI + NS5Bi, например, режима SIM+SOF) входит тот или иной NS5Ai, первичная (природная) и NS5Ai-ассоциированная лекарственная устойчивость штаммов вируса HCV к препаратам класса NS5Ai в настоящее время является основной проблемой, с которой связаны неудачи соответственно как первичной, так и повторной безинтерфероновой терапии.

Перед авторами встала задача выбрать оптимальный режим перелечивания неудачи первичной безинтерфероновой терапии, в состав которой входили мультитаргетные ингибиторы всех 3 основных неструктурных белков-ферментов цикла репликации вируса HCV, а именно ингибитор NS3/4A PI (Paritaprevir), ингибитор NS5Ai (Ombitasvir) и ингибитор NS5Bi (Dasabuvir). Принятие окончательного решения в пользу конкретного режима перелечивания основывалось на анализе тематических статей и официальных рекомендаций, поиск которых осуществляли на доступном Интернет-ресурсе PubMed

(архивный интервал 2016–2020 гг.) по низкочастотным ключевым запросам «Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir+Dasabuvir failure», «PTV/р/OBV+DSV failure», «PrOD failure», «re-treatment after DAA NS5Ai Ombitasvir», «relapse RNA HCV 1b Gt after Ombitasvir», «NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi failure», «re-treatment after NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi», «re-treatment relapse RNA HCV 1b Gt».

К сожалению, в свободном доступе удалось найти очень мало работ, в которых были представлены результаты повторной безинтерфероновой терапии (перелечивания) при рецидиве виремии RNA HCV 1b субтипа у взрослых «PrOD-неудачников», иными словами, у взрослых пациентов, имевших в анамнезе неудачу первичного безинтерферонического 3D-режима PTV/р/OBV+DSV.

Так, в конце 2016 г. N.D. Shah и M. W. Fried [1], обсуждая перспективу повторного лечения взрослых пациентов, которые не достигли состояния УВО после первичной DAAT/1, указали на проблему отсутствия эффективных вариантов повторной терапии. Авторы акцентировали внимание на том, что у пациентов с неудачными результатами первичных схем DAAT/1, особенно тех, в состав которых входил тот или иной ингибитор NS3/4A PI и/или ингибитор NS5Ai, имеется высокая вероятность появления RASs в результате применения препаратов-ингибиторов прямого противовирусного действия. Получение и сбор новых данных о вариантах повторного лечения для пациентов с вирусологической неудачей режима DAAT/1, представленного сразу несколькими ингибиторами, по мнению авторов будут иметь решающее значение и станут одной из самых серьезных проблем безинтерфероновой терапии хронической HCV-инфекции в течение ближайших нескольких лет.

Годом позже, F. Poordad и соавт. (2017) представили результаты 2-й фазы многоцентрового рандомизированного исследования MAGELLAN-1, целью которого являлась оценка эффективности DAAT/2 в режиме GLE/PIB+/-RBV у взрослых «DAAT/1-неудачников» с различными субтипами 1-го генотипа HCV [3]. Обсуждая проблему перелечивания «DAAT/1-неудачников» с помощью режима GLE/PIB, авторы подчеркнули недостаточную эффективность для перелечивания пролонгированных курсов хорошо распространенных на тот момент безинтерфероновых режимов LDV/SOF+/-RBV, VEL/SOF+/-RBV, DCV+ +SOF+/-RBV и GZR/EBR+RBV и предположили способность пангенотипных ингибиторов II

поколения Glecaprevir (NS3/4A PI) и Pibrentasvir (NS5Ai) преодолевать высокий барьер лекарственной устойчивости штаммов HCV, имеющих RASs, которые возникли в соответствующих регионах генома HCV вследствие первой попытки лечения ингибиторами.

В соответствии с дизайном исследования MAGELLAN-1 режим GLE/PIB+/-RBV в течение 12 нед получали в общей сложности 44 взрослых «нецирротических» пациента с 1b (n=6, 14%) и не-1b (n=38, 86%) субтипами HCV и предшествующей вирусологической неудачей схем лечения, которые содержали тот или иной NS5Ai и/или NS3/4A PI в сочетании с или без NS5Bi. Только 14 пациентов из числа 44 «DAAT/1-неудачников» (32%) имели опыт лечения одновременно сразу двумя ингибиторами NS3/4A PI + NS5Ai. У 12 пациентов из числа 44 «DAAT/1-неудачников» (27%) в регионе NS3/4A генома HCV перед началом DAAT/2 были выявлены RASs, ассоциированные с предшествующим лечением ингибиторами. Подводя итоги исследования MAGELLAN-1, авторы с сожалением констатировали недостаточный уровень эффективности 12, и даже 16 недель режима GLE/PIB+/-RBV в части достижения состояния УВО12 у больных с 1b субтипом HCV и полиморфизмами в регионах NS3/4A и/или NS5A генома HCV, которые в прошлом получали комбинации из двух ингибиторов (NS3/4A PI + NS5Ai) или из 3 ингибиторов (NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi).

Австрийские исследователи K. Kozbial и соавт. (2017) сообщили о результатах перелечивания всего двух взрослых «PrOD-неудачников» с рецидивом виремии RNA HCV после окончания 12 недель 3D-режима PTV/р/OBV+DSV [4]. Один из этих пациентов был инфицирован довольно редким 1с субтипом HCV и в качестве режима DAAT/2 получал 24-недельную комбинацию SIM+SOF. Второй пациент с 1а субтипом HCV в качестве режима перелечивания получал 24-недельный 3D-режим PrOD, усиленный рибавирином. Результаты повторной безинтерфероновой терапии оказались неутешительными: у пациента с инфекцией 1с субтипа HCV зарегистрирован рецидив виремии RNA HCV, у пациента с 1а субтипом HCV — DAAs-неконтролируемая виремия RNA HCV, которую авторы обозначили термином «вирусологическая невосприимчивость».

M. Bourliere и соавт. (2017) представили результаты крупного многоцентрового международного исследования, частью которого являлось исследова-

ние POLARIS-1 [5]. Авторы наблюдали и перечисляли в общей сложности 11 взрослых «PrOD-неудачников» с рецидивом виремии RNA HCV (трех пациентов с 1b и восемь пациентов с 1a субтипами HCV) после первичных безинтерфероновых режимов PTV/г/OBV+DSV и PTV/г/OBV+DSV+RBV, в состав которых входил мультитаргетный NS5Ai Ombitasvir. В качестве режима перелечивания у всех 11 пациентов применяли пангенотипную комбинацию VOX/VEL/SOF в течение 12 нед. У всех больных удалось достичь состояния УВО12. Таким образом, режим VOX/VEL/SOF показал 100% эффективность в качестве режима перелечивания «PrOD-неудачников» с рецидивом виремии RNA HCV 1a и 1b субтипов HCV.

L. Kramer и соавт. (2017) сообщили о результатах перелечивания в общей сложности 34 взрослых «DAAT/1-неудачников» с рецидивом виремии RNA HCV 1 н/в, 1a, 1b, 1i, 2, 3 и 4 генотипов после разных по длительности и составу режимов первичной безинтерфероновой терапии. В числе этих 34 «DAAT/1-неудачников» был всего один «PrOD-неудачник» с рецидивом виремии 1b субтипа HCV после первичного NS5Ai-содержавшего 3D-режима PTV/г/OBV+DSV [6]. В качестве режима перелечивания этот пациент получал 12-недельную комбинацию LDV/SOF+RBV, которая оказалась эффективной в части достижения состояния УВО12.

E. Lawitz и соавт. (2017) описали группу из 49 взрослых «DAAT/1-неудачников» с рецидивом виремии RNA HCV 1a (n=40) и 1b (n=9) субтипов HCV после разных по составу и длительности первичных безинтерфероновых режимов. Только 10 больных из числа 49 «DAAT/1-неудачников» в качестве режима «первой линии» получали NS5Ai-содержавший режим PTV/г/OBV+DSV+/-RBV [7]. Из числа 10 «PrOD-неудачников» 6 пациентов (в том числе 5 больных с 1a субтипом HCV и 1 больной с 1b субтипом HCV) в качестве режима перелечивания получали 12-ти нед. режим VOX/VEL/SOF, у 4 остальных «PrOD-неудачников» в дополнение к режиму VOX/VEL/SOF назначали рибавирин. Целевой результат лечения — состояние УВО12 — был достигнут в общей сложности у 9 пациентов из 10 «PrOD-неудачников» (в 90% случаев). Повторный рецидив виремии RNA HCV был зарегистрирован у одного пациента с 1a субтипом HCV, которому с целью перелечивания назначали режим VOX/VEL/SOF, «усиленный» рибавирином.

A. Zuckerman и соавт. (2017) на основании результатов собственной клинической практики рекомендуют применять для перелечивания рецидива виремии RNA HCV у взрослых пациентов с 1a и 1b субтипами HCV после неудач первичных безинтерфероновых режимов, в состав которых входили одновременно ингибитор NS5Ai (например, DCV или OBV) и ингибитор NS3/4A PI (например, ASV или PTV) и вне зависимости от наличия в этих режимах нуклеотидного ингибитора NS5Bi (например, DSV или SOF) всего один эффективный режим DAAT/2, а именно 12-недельную пангенотипную тройную комбинацию VOX/VEL/SOF [8].

В тех случаях, когда вирусологическая неудача возникает после применения любой по составу комбинации ингибиторов NS3/4A PI, NS5Ai и NS5Bi, в том числе 3D-комбинации PTV/г/OBV+DSV, эксперты EASL в 2018 г. рекомендовали в качестве режима перелечивания назначать взрослым пациентам с 1b субтипом HCV и компенсированным хроническим заболеванием печени, включая ЦП/Child-A (5–6 баллов по балльной шкале Child-Pugh оценки тяжести цирроза печени) всего один пангенотипный режим VOX/VEL/SOF без рибавирина [9]. По мнению все тех же специалистов EASL комбинация из трех пангенотипных ингибиторов NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi в режиме GLE/PIB+SOF может представлять собой эффективную альтернативу режиму VOX/VEL/SOF для применения в том числе у трудных пациентов, имеющих сложные RASs, которые ассоциированы с ингибиторами NS5Ai и NS3/4A PI, а также быстро прогрессирующий печеночный фиброз и/или неудачный опыт нескольких курсов DAA-терапии в анамнезе. Тройную off-label use комбинацию GLE/PIB+SOF с добавлением или без рибавирина рекомендуют назначать сроком на 12, 16 или 24 недели на основании решения мультидисциплинарного врачебного консилиума в зависимости от особенностей конкретной клинической ситуации [9].

Несколько иначе к проблеме перелечивания «DAAT/1-неудачников» подходят специалисты AASLD (2018). Так, ссылаясь на результаты 3-й фазы плацебо-контролируемого исследования POLARIS-1 [5], эксперты AASLD рекомендуют назначать в качестве режима перелечивания взрослых пациентов с рецидивом виремии RNA HCV 1b субтипа после любого первичного безинтерферонового режима, содержавшего любой ингибитор NS5Ai в комбинации с любыми ингибиторами NS3/4A PI и NS5Bi, например, после режима

PTV/г/OBV+DSV, но за исключением режимов GZR/EBR и GLE/PIB, 12-недельную пангенотипную тройную комбинацию SOF/VEL/VOX с высоким (I, A) рейтингом доказательности [10]. Если же в качестве первичного безинтерферонового режима «DAAT/1-неудачник» получал тот или иной двойной комбинированный режим, содержащий одновременно те или иные ингибиторы NS5Ai + NS5Bi (например, LDV/SOF, VEL/SOF, DCV+SOF), но не содержал ингибитор NS3/4A PI, эксперты AASLD в качестве возможного режима перелечивания со средним (IIa, B) рейтингом доказательности предлагают 16-недельный режим GLE/PIB.

D. Zarębska-Michaluk и соавт. (2019) представили сведения в общей сложности о 23 взрослых «DAAT/1-неудачниках» с 1b субтипом HCV, у которых возникали или тяжелые нежелательные явления во время курса лечения, вследствие чего DAAT/1 была досрочно прекращена (n=16), или рецидив вiremии RNA HCV (n=7) после различных по составу и длительности курсов первичной DAA-терапии [11]. 14 пациентов из числа 23 «DAAT/1-неудачников» являлись «PrOD-неудачниками», то есть в качестве режима безинтерфероновой терапии «первой линии» получали 12-недельный режим PTV/г/OBV+DSV+/-RBV. В дальнейшем у 8 пациентов из числа 14 «PrOD-неудачников» в качестве «спасительного» режима перелечивания применяли 12-недельную комбинацию LDV/SOF+/-RBV, что в конечном итоге позволило достичь состояния УВО12 у 7 из 8 больных (87,5%). У оставшихся 6 «PrOD-неудачников» для перелечивания применяли в 2 раза более продолжительный 24-недельный режим LDV/SOF+/-RBV, что позволило достичь состояния УВО12 у всех 6 пациентов (100%). Несмотря на стопроцентный показатель эффективности 2-недельного режима LDV/SOF+/-RBV авторы не сочли возможным рекомендовать данную комбинацию ингибиторов в качестве режима перелечивания, сославшись на малый объем выборки наблюдавшихся больных.

В самом начале 2020 г. исследователи из Германии F. Piesha и соавт. сообщили о результатах перелечивания всего двух взрослых «PrOD-неудачников» с рецидивом вiremии RNA HCV 1b субтипа HCV после 12-недельного курса 3D-терапии в режиме PTV/г/OBV+DSV. Оба пациента в соответствии с действующими рекомендациями EASL (2018) и AASLD (2018) в качестве режима перелечивания получали 12-недельную DAAT/2-

комбинацию VOX/VEL/SOF, и у обоих пациентов был достигнут целевой результат лечения — состояние УВО12 [12].

Таким образом, ознакомившись с результатами перелечивания «PrOD-неудачников», которые удалось найти в свободном доступе, и с учетом отсутствия в России 3D-режима VOX/VEL/SOF, авторы настоящей статьи приняли коллегиальное решение назначить пациентке с рецидивом вiremии RNA HCV 1b субтипа и RAS R117H в регионе NS3 после 12-недельного курса 3D-терапии NS3/4A PI + NS5Ai + NS5Bi в режиме PTV/г/OBV+DSV в качестве повторного курса безинтерфероновой терапии 12-ти недельного off-label use 3D-режим GLE/PIB+SOF без рибавирина.

Результаты и их обсуждение. Пациентка Г-ва, 1970 г.р. (МКАП №9948/1449/25/10/15), гражданка РФ, впервые обратилась на консультацию в специализированное отделение инновационной гепатологии клиники ЭКСКЛЮЗИВ (ООО «ЛКЦ «Экссклюзив», ОГРН 5067847102846) в октябре 2015 г. после регистрации в Российской Федерации первого полностью безинтерферонового 3D-режима PTV/г/OBV+DSV.

Из анамнеза известно, что анти-HCV впервые в жизни были обнаружены случайно в 2013 г. при обследовании перед плановой госпитализацией в хирургический стационар. Тогда же был верифицирован 1b субтип HCV, выявлены «высокая» вiremия RNA HCV ($2,4 \times 10^6$ МЕ/мл), двукратная гиперферментемия АЛТ и первая стадия фиброзных изменений в печени (6,5 кПа по результатам непрямой эластометрии). От рекомендованного 48-ми нед. курса комбинированной противовирусной терапии в режиме PegIFN-alpha-2a+RBV пациентка категорически отказалась, опасаясь развития побочных эффектов интерферона.

На основании результатов проведенного в клинике в конце 2015 г. углубленного лабораторно-инструментального обследования пациентке был установлен следующий диагноз:

- *хроническая HCV-инфекция 1b субтипа:*
- *репликативный вариант* — хроническая вiremия RNA HCV, высокая вирусная нагрузка (концентрация RNA HCV в плазме крови $1,5 \times 10^6$ МЕ/мл);
- *клиническая форма* — комбинированный HCV-синдром:
 - хронический гепатит, F1 ст. фиброза;
 - HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия без васкулита (КК 7%, RF 88 МЕ/мл).

В январе-марте 2016 г. (05.01.2016 г.—28.03.2016 г.) пациентка получала 12-недельный курс первичной безинтерфероновой терапии в режиме PTV/г/OBV+DSV. Лечение переносила хорошо, никаких нежелательных явлений зарегистрировано не было. Нормальный уровень активности АЛТ, неопределяемый уровень RNA HCV и отрицательный результат тестирования плазмы крови на криоглобулины были достигнуты соответственно после 1, 4 и 6-й недель. ДААТ/1 и сохранялись до момента окончания курса безинтерфероновой терапии.

Сразу после окончания ДААТ/1 у пациентки были констатированы промежуточный вирусологический ответ (неопределяемый уровень RNA HCV в плазме крови), клинический ответ (исчезли жалобы и повысилось качество жизни), биохимический ответ (нормализовались уровни активности всех печеночно-клеточных ферментов) и неполный иммунологический ответ (криоглобулины в плазме крови не определялись, однако уровень активности RF оставался выше нормы, хотя и значительно снизился по сравнению с исходным).

В дальнейшем, спустя 4 нед. после окончания 12-недельного курса ДААТ/1, на фоне отсутствия жалоб и хорошего общего самочувствия у пациентки при плановом обследовании в плазме крови вновь были выявлены RNA HCV все того же 1b субтипа и высокая гиперферментемия АЛТ (177 Ед/л). Результаты иммунологического тестирования показали наличие в плазме крови криоглобулинов (КК 3%) после 10-недельного периода акриоглобулинемии и вновь повысившийся уровень активности RF. На основании выявленных лабораторных отклонений был констатирован рецидив виремии RNA HCV 1b субтипа в сочетании с рецидивирующей смешанной криоглобулинемией и в течение последующих трех с половиной лет до момента появления в РФ препаратов для повторного лечения пациентка оставалась под наблюдением в клинике.

В конце 2019 г. в ходе контрольного обследования перед началом повторного курса безинтерфероновой терапии у пациентки был подтвержден 1b субтип HCV и определен низкий уровень вирусной нагрузки в плазме крови (концентрация RNA HCV составила всего $8,8 \times 10^4$ МЕ/мл). Одновременно с этим были исключены возможные сопутствующие хронические инфекции с гемоконтактным механизмом передачи (HIV-инфекция, HBV-инфекция, GBV-C/HGV/HPegV-инфекция), а по результатам УЗ исследования органов брюшной полости

выявлены диффузное уплотнение перенхимы печени, умеренный перивенулярный фиброз и отсутствие УЗ-признаков портальной гипертензии. Значение лабораторного показателя FibroTest составило 0,55 усл. ед., что соответствовало F2 ст. фиброза печени по шкале METAVIR. Результаты контрольного клинико-иммунологического скрининга показали сохраняющуюся смешанную криоглобулинемию (КК 4%), повышенный до 96 МЕ/мл уровень активности RF и отсутствие клинических признаков криоглобулинемического васкулита.

При проведении дополнительного обследования с помощью метода автоматического секвенирования в регионе NS3 генома HCV была верифицирована одна значимая мутация лекарственной устойчивости R117H и выявлены четыре неизвестные ранее мутации P86Q, V132I, F147M, S166A с неустановленным характером устойчивости к пангенотипному ингибитору NS3/4A PI Glecaprevir (рисунок). В регионе NS5A генома HCV были выявлены пять неизвестных ранее мутаций T7D, Q54H, A62P, K78R, S103P с неустановленным характером устойчивости к пангенотипному ингибитору NS5Ai Pibrentasvir. В регионе NS5B генома HCV никаких мутаций лекарственной устойчивости выявлено не было.

Таким образом, по состоянию на начало 2020 г. на основании результатов углубленного обследования пациентке был установлен следующий диагноз:

— *хроническая HCV-инфекция 1b субтипа:*

— *репликативный вариант* — рецидив виремии RNA HCV после 12-ти нед. курса 3D-терапии в режиме PTV/г/OBV+DSV, низкая вирусная нагрузка (концентрация RNA HCV в плазме крови $8,8 \times 10^4$ МЕ/мл);

— *клиническая форма* — комбинированный HCV-синдром:

— хронический гепатит, F2 ст. фиброза;

— HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия без васкулита (КК 4%, RF 96 МЕ/мл).

Мультидисциплинарный консилиум в составе врачей-специалистов по инфекционным болезням, ревматологии и гастроэнтерологии, учитывая отсутствие у пациентки абсолютных противопоказаний к безинтерфероновой терапии, рекомендовал 12-недельный курс ДААТ/2 (перелечивания) тремя ингибиторами — NS3/4A PI (GLE, Glecaprevir), NS5Ai (PIB, Pibrentasvir) и NS5Bi (SOF, Sofosbuvir). Выбор в пользу 12-недельный off-label use 3D-режима GLE/PIB+SOF был

Пациент: _____ Номер заказа: _____

<i>HCV</i> генотип/субтип		1b
PHK <i>HCV</i> количественный анализ		88 000 МЕ/мл
Точки мутаций	Результат	Выявленные мутации вируса
NS3 сериновая протеаза		
V36A/G/L/M, Q41R, F43I/L/S/V, T54A/C/G/S, V55A, Q80H/R/K, R117H , S122R, S138T, R155C/Q/G/I/K/M/T, A156F/G/N/S/T/V, D168A/C/E/G/H/I/K/N/Q/T/V/Y, V170A/T, S174F/S	R117H	Обнаружены мутации с не описанным влиянием на чувствительность к препаратам: P86Q, V132I, F147M, S166A
NS5A репликаза		
L28A/M/S/T/V, R30D/E/H/K/R/S, L31F/I/M/V, P32L/del, P58D, A92K, Y93C/H/N/R/S/T/W	не обнаружены	Обнаружены мутации с не описанным влиянием на чувствительность к препаратам: T7D, Q54H, A62P, K78R, S103P
NS5B PHK-полимераза		
L159F, S282R/T, C289L, C316Y, V321A, S368T, A395G, N411S, M414I/T, D444K, C445F, Y448C/H, C451S, A553T/V, G554S, S556G/N/R, G557R, G558R, D559G/N, Y561H, S565F, I585V	не обнаружены	
Заведующий лабораторией генетики: _____		

Рисунок. Результаты определения RAS (мутаций лекарственной устойчивости) вируса гепатита С 1b субтипа в регионах NS3, NS5A и NS5B генома HCV (метод автоматического секвенирования)
Figure. Results of the RAS assessment (drug resistance mutations) hepatitis C virus 1b subtype in regions NS3, NS5A and NS5B of the HCV genome (automatic sequencing method)

обусловлен недоступностью в России безинтерферонового 3D-режима VOX/VEL/SOF. Курс DAAT/2 был начат 01.02.2020 г., то есть почти через 4 года после окончания курса первичной безинтерфероновой терапии. Таблетированные ингибиторы glecaprevir/pibrentasvir и sofosbuvir пациентка принимала однократно в течение дня, в утренние часы по 3 таблетки GLE/PIB (100 мг/40 мг) и по 1 табл. SOF (400 мг). В соответствии с протоколом сопровождения «GLE/PIB+SOF VS гепатита С» после 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 6-й, 8-й, 10-й и 12-й недель лечения, а также спустя еще 4 и 12 нед. после окончания курса DAAT/2 контролировали лейкоцитарную формулу, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, уровни активности АЛТ, АСТ, ГГТП

и RF, а также уровни общего и прямого билирубина, коагулограмму и так называемые маркеры субклинического воспаления NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio), PLR (Platelet to Lymphocyte Ratio) и MLR (Monocyte to Lymphocyte Ratio). Для рутинного ПЦР-тестирования RNA HCV в плазме крови после 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 6-й, 8-й и 10-й недель терапии применяли традиционную тест-систему «АмплиСенс® HCV-FL» с нижним порогом аналитической чувствительности 50 МЕ/мл. Для более «чувствительного» ПЦР-тестирования RNA HCV в плазме крови сразу после окончания курса DAAT/2 и спустя еще 12 нед. применяли тест-систему «Roche Diagnostics» с нижним порогом аналитической чувствительности 15 МЕ/мл. Для нестандартизированного в РФ

поискового ПЦР-тестирования RNA HCV в иммунокомпетентных клетках периферической крови PBMCs и WBCtф, которое проводили сразу после окончания курса DAAT/2 и спустя еще 12 нед, применяли тест-систему «АмплиСенс® HCV-FL» с нижним порогом аналитической чувствительности 25 МЕ/мл [13]. В дополнение к вышеперечисленным точкам обследования после 4-й, 8-й и 12-й недель терапии, а также спустя еще 4 и 12 нед. после окончания курса DAAT/2 выполняли иммунологический тест «полуколичественное выявление криоглобулинов с активностью RF, IgM». Наиболее важные результаты лабораторного обследования пациентки непосредственно перед началом курса повторной безинтерфероновой терапии, во время проведения 12 недельного курса лечения и спустя еще 12 недель после окончания курса DAAT/2 в режиме GLE/PIB+SOF представлены в табл. 1.

Говоря об особенностях DAAT/2 в конкретном клиническом случае, следует отметить результаты лечения в части биохимической, вирусологической и иммунологической эффективности. Так, нормализация уровней активности АЛТ и АСТ и неопределяемый уровень RNA HCV в плазме крови были достигнуты соответственно после 1-й и 4-й нед. курса повторной безинтерфероновой терапии. После 4 недель лечения констатировали частичный иммунологический ответ, лабораторным показателем которого являлась акриоглобулинемия в сочетании со снижением (но не нормализацией) уровня активности RF. Полный иммунологический ответ был достигнут только к моменту окончания 12-недельного курса лечения и оставался устойчивым в течение последующих 12 недель наблюдения. Лабораторный профиль полного иммунологического ответа был представлен акриоглобулинемией (в плазме крови отсутствовали патологические иммуноглобулины) в сочетании с нормальным уровнем активности RF (в плазме крови отсутствовали антитела к патологическим иммуноглобулинам).

Контроль лекарственной совместимости и межлекарственных взаимодействий ингибиторов glecaprevir, pibrentasvir и sofosbuvir с лекарственными препаратами, которые пациентка ситуационно принимала во время курса DAAT/2, традиционно осуществляли с помощью специальной программы HEP Drug Interactions, доступной в сети Интернет по адресу www.hep-druginteractions.org. Результаты контроля представлены в табл. 2.

12-недельный курс DAAT/2 в режиме GLE/PIB+SOF был успешно завершён 24.04.2020 г.

Во время лечения никаких нежелательных явлений у пациентки зарегистрировано не было.

После окончания курса лечения пациентка находилась под наблюдением еще в течение 12 недель. Результаты лабораторного контроля на момент окончания срока наблюдения констатировали стойко нормальные уровни активности АЛТ и АСТ, отрицательные результаты ПЦР-тестирования RNA HCV в плазме крови и иммунных клетках периферической крови PBMCs и WBCtф, а также отрицательные результаты иммунологического тестирования плазмы крови на криоглобулины в сочетании с нормальным уровнем активности RF.

Таким образом, в результате DAAT/2 у пациентки были достигнуты полный биохимический ответ, устойчивый и полный (плазменно-клеточный) вирусологический ответ, который был подтвержден отсутствием RNA HCV в плазме крови и иммунных клетках периферической крови PBMCs и WBCtф [13], а также устойчивый и полный иммунологический ответ, подтвержденный стабильной 12-недельной акриоглобулинемией и стойко нормальным уровнем активности RF.

Важно отметить, что RAS R117H в регионе NS3 и множественные неизвестные ранее RASs в регионах NS3 и NS5A, выявленные непосредственно перед самым началом курса DAAT/2, не повлияли на противовирусную эффективность ингибиторов GLE (NS3/4A PI) и PIB (NS5Ai) и целевой результат лечения — состояние УВО12 — был достигнут.

Заключение. Данное клиническое наблюдение представляется авторам интересным по следующим соображениям. Во-первых, полностью безинтерфероновый 12-недельный off-label use 3D-режим GLE/PIB+SOF в условиях реальной клинической практики показал свою противовирусную эффективность при лечении рецидива виремии RNA HCV 1b субтипа, возникшего после 12-недельного NS5Ai-содержавшего режима PTV/r/OBV+DSV у «трудной» пациентки с комбинированным HCV-синдромом. Во-вторых, целевой результат лечения в виде устойчивого и полного (плазменно-клеточного) вирусологического ответа был достигнут, несмотря на наличие значимой мутации R117H в регионе NS3, а также множественных RASs в регионах NS3 и NS5A с неизвестным характером устойчивости к пангенотипным ингибиторам NS3/4A PI GLE и NS5Ai PIB. В-третьих, в результате применения off-label use 3D-режима GLE/PIB+SOF наряду с УВО12 был также достигнут стойкий и полный иммунологический ответ

Таблица 1
Значения лабораторных показателей Г-вой непосредственно перед лечением, во время лечения и после окончания курса лечения DAAT/2 в режиме GLE/PIB+SOF

Table 1
The values of the patient's G-va laboratory parameters immediately before treatment, during treatment and after the end of the course of treatment DAAT/2 in the GLE/PIB+SOF mode

Лабораторный показатель	Срок наблюдения (до, во время и после DAAT/2), нед									
	0-я	1-я	2-я	4-я	8-я	12-я	16-я (12+4)	24-я (12+12)		
RNA HCV (плазма крови), ПЦР, НCV-генотипирование	1b	н/вып.*	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	
RNA HCV (плазма крови), ПЦР, количественный анализ, ME/мл	$8,8 \times 10^4$ (88.000)	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	
RNA HCV (плазма крови), ПЦР, качественный анализ, чувствительность 50 ME/мл, +/-	н/вып.	(+)**	(+)	(+)	(-)**	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	
RNA HCV (плазма крови), ПЦР, количественный анализ, ME/мл, Roche Diagnostics, чувствительность 15 ME/мл	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	(-)	н/вып.	(-)	(-)	
RNA HCV (PBMCs), ПЦР, качественный анализ, чувствительность 25 ME/мл, +/-	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	(-)	н/вып.	(-)	(-)	
RNA HCV (WBCs), ПЦР, качественный анализ, чувствительность 25 ME/мл, +/-	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	(-)	н/вып.	(-)	(-)	
RASs в регионе NS3, +/-	R117H, P86Q, V132I, F147M, S166A	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	
RASs в регионе NS5A, +/-	T7D, Q54H, A62P, K78R, S103P	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	
RASs в регионе NS5B, +/-	(-)	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	н/вып.	
КГ/криоглобулины в плазме крови, +/-	(+)	н/вып.	н/вып.	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
КК/криокрит, %	4	н/вып.	н/вып.	0	0	0	0	0	0	
RF, ME/мл (норма: <14 ME/мл)	96	88	64	36	22	12	10	11	11	
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л (норма: $4,00-10,00 \times 10^9$ /л)	8,3	5,4	5,3	5,5	6,2	4,7	5,1	4,5	4,5	
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (норма: $180-320 \times 10^9$ /л)	261	234	259	231	256	268	243	224	224	
Гемоглобин, г/л (норма: 117-160 г/л)	158	145	149	148	149	147	152	154	154	
АЛТ, Ед/л (норма: 0-33 Ед/л)	55	17	17	14	16	15	21	20	20	
Общий билирубин, мкмоль/л (норма: 3,4-20,5 мкмоль/л)	10,7	8,1	8,9	7,7	5,4	8,5	10,2	7,1	7,1	

Примечание: н/вып.* — исследование не выполняли; (+)** — «объект» лабораторного тестирования обнаружен; (-)** — «объект» лабораторного тестирования не обнаружен.
Note: н/вып.* — the test was not done; (+)** — lab test object found; (-)** — lab test object not found.

Таблица 2

Glecaprevir/Pibrentasvir + Sofosbuvir: лекарственная совместимость и межлекарственные взаимодействия

Table 2

Glecaprevir/Pibrentasvir + Sofosbuvir: drug compatibility and drug interactions

МНН: международное непатентованное наименование (фармакологическая группа)	Glecaprevir/Pibrentasvir	Sofosbuvir
Mebeverine (спазмолитики миотропного действия)	Совместимы	Совместимы
Paracetamol (анилиды)	Совместимы	Совместимы
Nifedipine (блокаторы кальциевых каналов)	Совместимы	Совместимы
Ibuprofen (НПВС — производные пропионовой кислоты)	Совместимы	Совместимы

в виде акриоглобулинемии в сочетании с нормальным уровнем активности RF. И, наконец, в-четвертых, off-label use 3D-режим GLE/PIB+SOF показал хорошую переносимость и безопасность.

Авторы полагают, что полностью безинтерфероновый пангенотипный комбинированный 12-недель-

ный off-label use режим GLE/PIB+SOF может найти свое достойное место и широкое клиническое применение при лечении рецидива виремии RNA HCV 1b субтипа и других вариантов вирусологической неудачи у «трудных» пациентов «PrOD-неудачников» вне зависимости от клинической формы HCV-синдрома.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shah N.D., Fried M.W. Treatment options of patients with chronic hepatitis C who have failed prior therapy // *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2016. Vol. 7, No. 2. P. 40–44. doi: 10.1002/cld.532.
- Сулима Д., Соколова О., Ларионов В. и др. Безинтерфероновая ДАА-терапия у пациентов с хронической HCV-инфекцией (новая гипотеза на основании 3-летнего проспективного наблюдательного исследования двух клиник Санкт-Петербурга // Современная медицина. 2019. Т. 3, № 15. С. 7–29 [Sulima D., Sokolova O., Larionov V. et al. // Interferon-free DAA-therapy in patients with chronic HCV infection (new hypothesis based on a 3-year prospective observational study of two clinics in St. Petersburg). *Modern Medicine*, 2019, Vol. 3, No. 15, pp. 7–29 (In Russ.)].
- Poordad F., Felizarta F., Asatryan A. et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment // *Hepatology*. 2017. Vol. 66, No. 2. P. 389–397. doi: 10.1002/hep.29081.
- Kozbial K., Aberle S.W., Susser S., Al-Zoairy R., Moser S., Stattermayer A.F. et al. Letter: retreatment of patients with chronic hepatitis C who have failed interferon-free combination therapy with direct acting anti-virals // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 45, No. 2. P. 373–375. doi.org/10.1111/apt.13887.
- Bourliere M., Gordon S.C., Flamm S.L., Cooper C.L., Ramji A., Tong M. et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection // *N. Engl. J. Med.* 2017. 376, No. 22. P. 2134–2146. doi. org/10.1056/NEJMoa1613512.
- Kramer L., Laurain A., Sultanik P., Tremeaux P., Meritet J.F., Rosenberg A.R. et al. «Empirical» retreatment of patients with chronic hepatitis C who failed a first direct-acting antiviral-based regimen // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67, No. 6. P. 1340–1357; doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.012.
- Lawitz E., Poordad F., Wells J., Hyland R.H., Yang Y., Dvory-Sobol H., Stamm L.M., Brainard D.M., McHutchison J.G., Landaverde C., Gutierrez J. Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir With or Without Ribavirin in Direct-Acting Antiviral-Experienced Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus // *Hepatology*. 2017. Vol. 65, No. 6. P. 1803–1809. doi: 10.1002/hep.29130.
- Zuckerman A., Chastain C.A., Naggie S. Retreatment Options Following HCV Direct Acting Antiviral Failure // *Curr. Treat Options Infect Dis.* 2017. Vol. 9, No. 4. P. 389–402; doi: 10.1007/s40506-017-0136-6.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // *Journal of Hepatology*. 2018. Vol. 69. P. 461–511. doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026.
- Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection // *Clin Infect Dis.* 2018. Vol. 67, No. 10. P. 1477–1492; doi: 10.1093/cid/ciy585.
- Zarebska-Michaluk D., Buczyńska I., Simon K. et al. Real World Experience of Chronic Hepatitis C Retreatment with Genotype Specific Regimens in Nonresponders to Previous Interferon-Free Therapy // *Can. J. Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol. 2019. 4029541. doi: 10.1155/2019/4029541.
- Piecha F., Gänßler J.-M., Ozga A.-K., Wehmeyer M.H., Dietz J., Kluwe J. et al. Treatment and re-treatment results of HCV patients in the DAA era // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15, No. 5. e0232773; doi.org/10.1371/journal.pone.0232773.
- Яковлев А., Сулима Д., Ларионов В. и др. Авиремическая низкоуровневая репликация RNA HCV в иммунных клетках крови РВМС/WBC (вторичная оккультная HCV-инфекция) как один из результатов первичной безинтерфероновой ДАА-терапии в реальной клинической

практике у ПВТ-наивных пациентов с хронической вирусемией RNA HCV (описание серии случаев) // *Врач*. 2020. Т. 31, № 2. С. 57–64. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-13> [Yakovlev A., Sulima D., Larionov V. et al. Low-level aviremic hepatitis C virus (HCV) RNA replication in the immune blood PBMCs/WBCs (secondary occult HCV infection) as one of the primary interferon-free DAA therapy outcomes in real clinical practice in antiviral therapy-naive patients with chronic HCV RNA viremia (a description of a series of cases). *Vrach*, 2020, Vol. 31, No. 2, pp. 57–64 (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 23.12.2020 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — Д.Л.Сулима, А.А.Яковлев, В.Н.Корягин. Вклад в сбор данных — В.А.Ларионов, О.В.Горчакова. Вклад в анализ данных и выводы — В.А.Ларионов, Е.А.Алексеева. Вклад в подготовку рукописи — В.А.Ларионов.

Сведения об авторах:

Сулима Дмитрий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель специализированного отделения инновационной гепатологии ООО «Лечебно-консультативный стоматологический центр «Эксклюзив» (многопрофильная медицинская клиника «ЭКСКЛЮЗИВ»); 199397, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 33, корп. 2; e-mail: unclcdimamed@mail.ru;

Яковлев Алексей Авенринович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: iakovlevhome1956@yahoo.com;

Корягин Владислав Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент, врач-инфекционист специализированного отделения инновационной гепатологии ООО «Лечебно-консультативный стоматологический центр «Эксклюзив» (многопрофильная медицинская клиника «ЭКСКЛЮЗИВ»); 199397, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 33, корп. 2; e-mail: exclusive_dantist@mail.ru;

Ларионов Всеволод Александрович — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: vsevolod.larionov@gmail.com;

Горчакова Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: infection@spmu.rssi.ru;

Алексеева Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: infection@spmu.rssi.ru.