

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНАЦИИ РИБАВИРИНА И ПЕГИЛИРОВАННОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2А У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ, ПРОСПЕКТИВНЫХ, ОТКРЫТЫХ, НЕСРАВНИТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

К.В. Жданов¹, И.Г. Бакулин², Д.А. Гусев³, В.Г. Морозов⁴, К.В. Козлов¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

⁴Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Россия

Efficacy and safety of the combination of ribavirin and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C: the results of two multicenter, prospective, open, non-comparative clinical trials

K.V. Zhdanov¹, I.G. Bakulin², D.A. Gusev³, V.G. Morozov⁴, K.V. Kozlov¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴Limited Liability Medical company «Hepatologist», Samara, Russia

Резюме

Цель: оценить эффективность, безопасность и переносимость применения рибавирина в комбинации с пегилированным интерфероном альфа-2а (ПЭГ-ИФН α-2а) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), включая пациентов с компенсированным циррозом печени и пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.

Материалы и методы: проведено 2 открытых проспективных многоцентровых несравнительных клинических исследования ML16709 NCT00922779 и ML27851 «Standart» (NCT01609049) (спонсор F.Hoffmann-La Roche Ltd.). В исследования включено 6661 и 1496 пациентов с ХГС соответственно. Всем назначали комбинированную терапию: рибавирин и ПЭГИФН α-2а. Длительность терапии для пациентов с генотипом 1 HCV составляла не менее 12 и до 48 недель, для пациентов с генотипами 2 и 3 HCV – не менее 12 и не более 24 недель. Анализ эффективности включал определение частоты достижения быстрого вирусологического ответа (БВО), раннего вирусологического ответа (РВО), вирусологического ответа на момент окончания терапии и устойчивого вирусологического ответа (УВО). Конечные точки безопасности исследуемой терапии оценивались на основании данных о регистрации всех нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ), результатов клинико-лабораторных исследований.

Результаты: частота УВО через 24 недели после завершения терапии в подгруппе пациентов с генотипом 1 HCV составила 43,4% в исследовании ML16709 и 72,0% в исследовании ML27851; в подгруппе пациентов с генотипами 2 и 3 HCV – 58,9% и 89,3% пациентов соответственно. Доля пациентов с БВО в исследовании ML27851 составила 46,8% у пациентов с генотипом

Abstract

Aim. Study of efficacy and safety of ribavirin in combination to pegylated interferon α-2a (PegIFN-α-2a) within combined mode of treatment of patients with chronic hepatitis C (CHC) including patients with compensated cirrhosis and HIV coinfection were conducted.

Material and methods. Two open prospective multicenter, non-comparative clinical trials ML16709 NCT00922779 and ML27851 «Standart» (NCT01609049) were conducted. 6661 and 1496 patients with CHC were included accordingly. All were administrated combined therapy: ribavirin and PegIFN-α-2a. Patients with HCV genotype 1 received prescribing treatment for at least 12 but not more than 48 weeks, patients with HCV genotypes 2 and 3 – for at least 12 but not more than 24 weeks. The efficacy analysis included determining the frequency of achieving a rapid virologic response (BVO), an early virologic response (RVO), a virologic response at the end of therapy, and a sustained virologic response (SVR). The safety endpoints were assessed on data of all adverse events (AEs), serious adverse events (SNP), and clinical laboratory findings.

Results. At 24 weeks SVR frequency was 43.4% in the subgroup of patients with HCV genotype 1 in the ML16709 study and 72.0% in the ML27851 study; 58.9% and 89.3% in the subgroup of patients with HCV genotypes 2 and 3 accordingly. In the ML27851 study proportion of patients with BVO was 46.8% in patients with HCV genotype 1 and 86.0% in patients with a different HCV genotype. RVO frequency was 37.4% in the subgroup of patients with HCV genotype 1 in the ML16709 study and 90.1% in the ML27851 study; 79.7% and 97.4% in a subgroup of patients with HCV genotypes 2 and 3 accordingly. The proportion of patients with virologic response at the end of therapy was 44.6% in the ML16709

1 HCV и 86,0% у пациентов с отличным от 1-го генотипом HCV. Доля лиц с РВО в подгруппе пациентов с генотипом 1 HCV составляла 37,4% в исследовании ML16709 и 90,1% в исследовании ML27851; в подгруппе пациентов с генотипами 2 и 3 HCV – 79,7% и 97,4% соответственно. Доля пациентов с вирусологическим ответом на момент окончания терапии составила 44,6% в исследовании ML16709 и 86,7% в исследовании ML27851; в подгруппе пациентов с генотипами 2 и 3 – 73,8% и 97,6% соответственно.

В исследовании ML16709 было зарегистрировано 5887 НЯ, в том числе 5812 (99%) несерьезных НЯ и 75 СНЯ. В исследовании ML27851 у 822 (54,95%) пациентов произошло 2557 несерьезных НЯ. У 39 пациентов (2,6%) было зарегистрировано 49 СНЯ.

Заключение: результаты исследований ML16709 и ML27851 подтверждают эффективность и безопасность двойной комбинации рибавирина и ПЭГИФН α -2a при терапии ХГС. Профиль зарегистрированных нежелательных явлений является характерным для комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, цирроз, пегилированный интерферон альфа-2a, рибавирин.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) остается одной из самых актуальных проблем мирового здравоохранения. По данным различных исследований, распространенность данного заболевания в мире составляет от 1 до 4,5% в зависимости от региона [1]. Вирус гепатита С (ВГС) является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Количество инфицированных ВГС в мире составляет около 160 млн человек [2]. К числу клинических особенностей ХГС относятся малосимптомный характер течения, высокая частота хронизации инфекционного процесса (80–90%), манифестация на поздних стадиях заболевания и крайне неблагоприятные исходы в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [3].

По информации Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, в России около 5 млн жителей инфицированы ВГС. При этом наблюдается ежегодный прирост количества новых случаев инфицирования. Так, заболеваемость ХГС с 1999 г. по 2010 г. увеличилась в 3 раза, достигнув уровня 40,2 на 100 тыс. населения [4].

В последнее десятилетие Россия занимает одно из лидирующих мест в мире по темпам прироста новых случаев ВИЧ-инфекции. На 01.07.2017 г. число ВИЧ-инфицированных в России составило 1 167 581 человек [5]. В силу особенностей распространения ВИЧ-инфекции в России до 60% больных инфицированы еще и ВГС, что определяет взаимовлияние этих двух инфекций с ускорением эволюции патологического процесса [6]. При коинфекции ВИЧ/ВГС выявлено более быстрое

прогрессирование ХГС и формирование цирроза печени по сравнению с моноинфекцией ВГС [7].

Лечение ХГС существенно изменилось за последние 15 лет. До внедрения в клиническую практику пегилированных интерферонов стандартом терапии ХГС считался интерферон в режиме монотерапии или с рибавирином. Такие схемы лечения были эффективными только у 5–19% и 31–49% пациентов соответственно [10]. С применением технологии пегилирования, т. е. присоединения к стандартному интерферону молекулы полиэтиленгликоля, период полувыведения интерферона увеличился вследствие ковалентного связывания молекулы полиэтиленгликоля с фрагментом молекулы интерферона, вследствие чего частота УВО повысилась до 40–82%, а лечение простым интерфероном было признано субстандартным. Лечение пегилированным интерфероном α -2a или α -2b (ПЭГ-ИФН) и рибавирином (РБВ) более 10 лет считалось «золотым стандартом» терапии пациентов с ХГС [8–11], у 54–80% пациентов приводило к достижению УВО [12, 13] и позволило перевести ХГС из разряда практически неизлечимых в курбельные заболевания [3, 8, 9].

Кроме того, в ряде исследований показана возможность достижения антифибротического эффекта у пациентов, достигших УВО на фоне применения ПЭГ-ИФН и РБВ [8, 14, 15].

Результаты трех предшествующих исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии ПЭГ-ИФН и РБВ указывают на то, что наиболее высокая частота УВО для пациентов с 1 генотипом HCV (52%) достигается при исполь-

Key words: chronic hepatitis C, HIV infection, cirrhosis, pegylated interferon alpha-2a, ribavirin.

зовании ПЭГ-ИФН и высоких доз РБВ в течение 48 недель. В свою очередь, у пациентов с генотипами ХГС 2 и 3 УВО наблюдался при лечении пациентов низкими дозами рибавирина в течение 24 недель (79 – 84%) [16].

Комбинированная терапия ХГС сопряжена с развитием ряда побочных эффектов, которые могут серьезно осложнить ход и результаты лечения, в особенности у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС на фоне приема антиретровирусной терапии (АРТ) [9, 17, 18]. Побочные эффекты ПЭГ-ИФН и РБВ снижают приверженность к терапии и часто приводят к прерыванию и отказу от лечения. Некоторыми исследователями показано, что для достижения устойчивого вирусологического ответа необходимо получение пациентами не менее 2/3 дозы ПЭГ-ИФН и РБВ, поэтому эффективность комбинированной противовирусной терапии напрямую зависит от наличия побочных явлений и возможности их коррекции [19].

В эру широкого внедрения в клиническую практику лечения ХГС препаратов с прямым противо-

вирусным действием комбинированная терапия ПЭГ-ИФН и РБВ сохраняет свою актуальность по целому ряду позиций (фармакоэкономика в условиях ограниченной доступности, онкопротективный и антифибротический эффект).

Цель исследования – оценить эффективность, безопасность и переносимость применения комбинации ПЭГ-ИФН и РБВ у пациентов с ХГС, включая пациентов с компенсированным циррозом печени и пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, по итоговым результатам двух многоцентровых клинических исследований.

Материалы и методы

В рамках двух открытых проспективных многоцентровых несравнительных клинических исследований IV фазы проанализированы данные 9327 пациентов (7799 пациентов в исследовании ML16709 и 1528 пациентов в исследовании ML27851). Дизайн и методология обсуждаемых исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

Дизайн и методология исследований

Параметр	Исследование ML16709	Исследование ML27851
Дизайн исследования	Открытое проспективное многоцентровое несравнительное клиническое исследование IV фазы	Открытое проспективное многоцентровое несравнительное наблюдательное клиническое исследование
Период проведения	06.2002 – 06.2012 гг.	12.2011 – 06.2017 гг.
Количество центров	104 клинических центра, имеющих опыт терапии пациентов с ХГС и ВИЧ-инфекцией, расположенных на территории Российской Федерации	51 клинический центр, имеющий опыт терапии пациентов с ХГС и ВИЧ-инфекцией, расположенный на территории Российской Федерации
Популяция пациентов	Пациенты в возрасте 18 лет и старше. Серологические признаки гепатита С (диагностируемый уровень РНК ХГС более 1000 МЕ/мл). Повышенная активность сывороточной АЛТ.; Результаты биопсии печени, демонстрирующие хронический гепатит С без или с циррозом (в случае невозможности биопсии печени пациент был включен в исследование по усмотрению лечащего врача). Компенсация заболевания печени (класс А по шкале Чайлд – Пью). Отрицательный тест на беременность. Дополнительно были также допущены пациенты с ко-инфекцией ВИЧ на фоне ХГС (РНК ВИЧ-1 – менее 20000 копий/мл, CD4+ -лимфоциты – более 200 клеток/мкл), не принимавшие высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) или получавшие терапию, постоянную на протяжении первых 8 недель исследования	Пациенты в возрасте 18 лет и старше. Серологически подтвержденная инфекция ВГС и обнаруживаемая РНК ХГС. С наличием или отсутствием признаков цирроза печени класса А по шкале Чайлд – Пью, которым планировалось назначение комбинированной терапии с помощью пег-ИФН альфа-2а и рибавирина независимо от генотипа и результатов предыдущей терапии, а также пациенты, ранее не получавшие лечение. Дополнительно были также допущены пациенты с ко-инфекцией ВИЧ на фоне ХГС с уровнем CD4+ -лимфоцитов более 350 клеток/мкл, с показаниями к назначению ВААРТ и РНК ВИЧ – менее 100 000 копий/мл, либо получавшие постоянную ВААРТ на протяжении не менее 12 недель, уровнем РНК ВИЧ – менее 50 копий/мл и CD4+ -лимфоцитов – более 200 клеток/мкл

Параметр	Исследование ML16709	Исследование ML27851
Применяемые схемы лечения	<p>Всем пациентам назначен пег-ИФН $\alpha 2a$ (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд) в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно и рибавирин (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд) внутрь по 800 – 1200 мг/сут в зависимости от массы тела.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Пациенты с генотипом 1 ХГС и массой тела менее 75 кг: суточная доза рибавирина 1000 мг (400 мг утром и 600 мг в вечернее время). – Пациенты с генотипом 1 ХГС и массой тела не менее 75 кг: суточная доза 1200 мг (600 мг утром и 600 мг вечером). – Пациенты с другими генотипами ХГС, независимо от массы тела: суточная доза 800 мг (400 мг утром и 400 мг в вечернее время). <p>Длительность комбинированной терапии рибавирином с пег-ИФН $\alpha 2a$ для пациентов с 1 генотипом ХГС составляла от 12 до 48 недель (в случае отсутствия ответа на терапию на 12-й неделе было рекомендовано прекратить лечение). Пациентам с остальными генотипами ХГС лечение проведено в течение 12 – 24 недель. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС получали комбинированную терапию не менее 12 и не более 48 недель.</p>	<p>Комбинированная терапия пег-ИФН $\alpha 2a$ и рибавирином в условиях рутинной клинической практики с учетом динамики вирусной нагрузки (response guide therapy терапия, управляемая ответом).</p> <p>Средняя продолжительность применения пег-ИФН $\alpha 2a$ в этом исследовании составляла $41,7 \pm 13,8$ недель для пациентов с генотипом 1 HCV и $25,7 \pm 10,9$ недель для пациентов с генотипом 2/3 HCV; средняя продолжительность введения рибавирина составила $42,4 \pm 13,9$ недель и $26,2 \pm 10,7$ недель соответственно.</p>
Критерии оценки	<p><i>Превычный критерий оценки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – частота развития, а также типы нежелательных явлений (НЯ). <p><i>Вторичные критерии оценки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – уровень гемоглобина, трансаминаз, тиреотропного гормона (ТТГ); – устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как доля пациентов (%) с отрицательными результатами качественной оценки РНК HCV (<50 МЕ / мл) через 24 недели после завершения терапии; – доля пациентов (%) с неопределяемой в плазме РНК вируса гепатита С (<50 МЕ/мл) по прошествии 12, 24 и 48 недель после начала терапии. 	<p><i>Превычный критерий оценки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – УВО, определяемый как процент пациентов с отрицательными результатами качественной оценки РНК HCV (<50 МЕ / мл) через 24 недели после завершения терапии. <p><i>Вторичные критерии оценки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – уровень вирусологического ответа в процентах от пациентов с УВО и отрицательной РНК HCV (<50 МЕ / мл) на 4-й и 12-й неделях у ранее не леченных пациентов; – уровень вирусологического ответа в процентах от пациентов с УВО и отрицательной РНК HCV (<50 МЕ / мл) на 12-й неделе для ранее леченных пациентов; – уровень вирусологического ответа в процентах от пациентов с УВО и снижением РНК HCV на $\geq 2 \log_{10}$ от исходных значений на 12-й неделе и отрицательной РНК HCV (<50 МЕ / мл) на 24-й неделе как для ранее леченных, так и для нелеченных пациентов; – показатель вирусологического ответа в процентах от пациентов с УВО, у которых было снижение дозы любого препарата (рибавирин и/или Пегасис) из-за возникновения НЯ; – частота развития НЯ, СНЯ и лабораторных отклонений.

Принимая во внимание тот факт, что фиксированная продолжительность курса лечения не всегда может быть эффективной, в основу исследования ML27851 заложен принцип «терапии, управляемой ответом» — лечения с учетом исходных благоприятных/неблагоприятных характеристик пациента/вируса (ИМТ, возраст, генотип, уровень вирусемии и динамика ее снижения) при проведении терапии (response guide therapy, RGT).

Размер выборки. Расчет для обоих исследований был произведен на основании частоты встречаемос-

ти нежелательных явлений (1 НЯ на 1000 пациентов), исходя из мощности клинического исследования 0,99. Для достижения статистической мощности 0,99 в исследование ML16709 включено 8000 человек.

В исследовании ML27851 было запланировано участие 5000 пациентов. Однако с уменьшением количества пациентов, принявших участие в исследовании, чувствительность исследования уменьшается: при участии только 1000 пациентов мощность исследования для обнаружения одного нежелательного события, имею-

щего такую же частоту (1 на 1000), уменьшается до 64%.

Статистический анализ. Статистический анализ производился с применением программного пакета Statistica 21 (SPSS Inc., США).

Демографические и другие исходные характеристики пациентов были обработаны с помощью методов описательной статистики. Все НЯ, зарегистрированные в исследовании, были закодированы и классифицированы с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities), MedDRA, версия 15.0.

При анализе эффективности различные варианты вирусологического ответа оценивались как доля пациентов с неопределяемой РНК вируса гепатита С на 4-й, 12-й, 24-й, 48-й неделе от начала терапии и на 24-й неделе наблюдения и рассчитывались как количество больных с соответствующим ответом, деленное на общее число пациентов, участвующих в исследовании.

Результаты и обсуждение

Информация о распределении пациентов в анализируемых исследованиях представлена на рисунках 1 и 2.

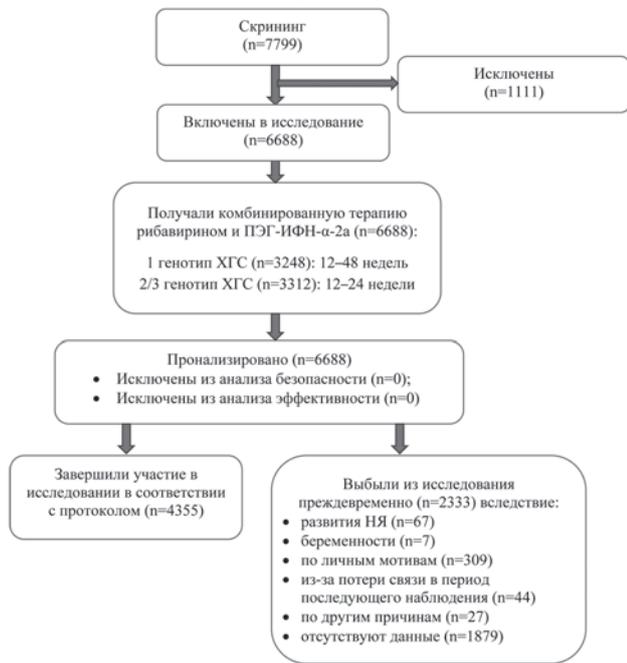


Рис. 1. Распределение пациентов в исследовании ML16709



Рис. 2. Распределение пациентов в исследовании ML27851

Исходные демографические и вирусологические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Исходные демографические и вирусологические характеристики пациентов, включенных в исследование

Критерии	Исследование ML16709	Исследование ML27851
Мужчины, n(%)	4396 (66,0)	877 (58,7)
Женщины, n(%)	2250 (33,8)	618 (41,3)
Генотип 1, n(%)	3239 (48,6)	868 (58,4)
Генотип 2/3, n(%)	3295 (49,5)	619 (41,7)
Высокая вирусемия (>8×10 ⁵ МЕ/мл)	3395 (51)	618 (41,3)
Низкая вирусемия (≤8×10 ⁵ МЕ/мл)	2795 (42,0)	806 (53,9)

В исследовании ML16709 среди 6661 пациента данные по полу неизвестны для 15 пациентов (0,2%) (см. табл. 2). В подгруппе пациентов с генотипом 1 HCV соотношение мужчин и женщин составляло 64,7% и 35,1%, в подгруппе с генотипами 2 и 3 HCV — 67,3% и 32,4%. Средний возраст пациентов с генотипом 1 HCV составил 36,0±10,4 лет, у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV — 32,5±8,8 года. Индекс массы тела составил 25,37 ± 4,18 кг/м² и 24,80±3,95 кг/м² соответственно. Наиболее распространенной формой фиброзных изменений в печени был фиброз F1 по Metavir (898 пациентов). Цирроз диагностирован у 148 (2,2%) пациентов. При определении количественного содержания РНК HCV у 471 (7,0%) пациента уровень вирусемии неизвестен. В исследование включено 4 (0,05%) пациента с ВИЧ-инфекцией: 1 пациент с генотипом 1 HCV и 3 пациента с генотипами 2 и 3 HCV.

В исследовании ML27851 среди 1496 пациентов мужчин было 877 (58,62%), женщин – 618 (41,31%) (для 1 пациента данные отсутствовали) (см. табл. 2). Средний возраст пациентов составил $40,5 \pm 10,5$ лет; средний индекс массы тела – $26,2 \pm 4,6$ кг/м². 868 (58,0%) пациентов имели генотип 1 HCV, 619 (41,4%) – генотип 2 и 3 HCV (90 – генотип 2 и 529 – генотип 3), у 9 (0,6%) пациентов генотип неизвестен. Большинство пациентов (1351, 90,3%) ранее противовирусную терапию не получали, и только 145 (9,7%) пациентам прежде проводилась антивирусная терапия (99 из них получали стандартный ИФН). В соответствии со шкалой оценки фиброза по Metavir: у 250 (16,7%) пациентов установлен F0 – 1; у 285 (19,1%) – F2; у 272 (18,2%) – F3; у 204 (13,6%) – F4 (цирроз). В то же время цирроз печени, основанный на клинической оценке, присутствовал у 188 (12,6%) пациентов (данные отсутствовали у 97 (6,5%) пациентов). При определении уровня вирусемии у 72 (4,8%) данные отсутствовали. В исследовании приняли участие 109 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (7,3%), 56 (3,7%) из них получили АРТ.

Оценка частоты достижения быстрого вирусологического ответа (БВО)

В исследовании ML27851 проведен анализ частоты достижения БВО после 4 недель терапии, который диагностировался как снижение вирусной нагрузки ниже предела детекции (50 МЕ/мл). Среди пациентов с 1-м генотипом вируса БВО достигнут у 389 (46,8%) человек, у пациентов с генотипом, отличным от 1-го, БВО зарегистрирован у 509 (86,0%).

Оценка частоты достижения раннего вирусологического ответа РВО

В представленных исследованиях проведен анализ частоты достижения РВО после 12 недель терапии, который диагностировался как снижение вирусной нагрузки ниже предела детекции (50 МЕ/мл). В исследовании ML16709 среди пациентов с 1-м генотипом вируса РВО достигнут у 1210 (37,4%) человек, у пациентов с генотипом, отличным от 1-го, РВО зарегистрирован у 2627 (79,7%) человек. По результатам исследования ML27851 РВО достигнут у 749 (90,1%) пациентов с генотипом 1 HCV и у 573 (97,4%) с генотипами 2 и 3 HCV.

Оценка частоты достижения вирусологического ответа на момент окончания терапии

Частота достижения вирусологического ответа на момент окончания терапии (непосредственный вирусологический ответ, НВО) оценивалась у пациентов с 1-м генотипом – спустя 48 нед., у лиц, инфицированных генотипами 2 и 3 HCV, – через

24 нед., в соответствии со стандартным режимом лечения ХГС в зависимости от генотипа вируса. Достижение НВО констатировалось в случае отрицательного результата при проведении ПЦР на РНК HCV (менее 50 МЕ/мл) в указанные сроки.

В исследовании ML16709 среди пациентов с 1-м генотипом вируса НВО достигнут у 1445 (44,6%) человек, у пациентов с генотипом, отличным от 1-го, НВО зарегистрирован у 2433 (73,8%). По результатам исследования ML27851 НВО достигнут у 633 (86,7%) пациентов с генотипом 1 HCV и у 535 (97,6%) с генотипами 2 и 3 HCV.

Оценка частоты достижения УВО

Частота достижения УВО оценивалась как доля рандомизированных пациентов с достижением отрицательного результата ПЦР на РНК HCV (<50 МЕ/мл) через 24 нед. после окончания лечения (ИТТ популяция). Эффективность комбинированной терапии, проводимой в исследовании ML16709, показала, что доля пациентов ИТТ популяции с УВО составила 50,9% (3392 пациента). Частота УВО составляла 43,4% (1404 пациента) в подгруппе генотипа 1 HCV и 58,9% (1941 пациент) в подгруппе генотипов 2 и 3 HCV. Кроме того, был проанализирован результат в подгруппах по полу: УВО был зарегистрирован у 2138 мужчин (48,6%) и 1247 женщин (55,4%). Самый высокий показатель УВО регистрировался среди пациентов с РВО на терапию – 61,5% (3106 пациентов), тогда как в случае отсутствия РВО УВО был достигнут только у 17,8% (286 пациентов). Среди пациентов с высоким уровнем РНК ВГС в начале исследования УВО был достигнут у 50,0% (1699 пациентов), а среди пациентов с низким уровнем исходного РНК ВГС – у 55,1% (1539 пациентов). В подгруппе с циррозом частота УВО составила 46,6% (69 пациентов), в подгруппе без цирроза – 51,3% (1057 пациентов).

Из 4 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС двое прекратили участие в исследовании до его завершения. У двоих пациентов, которые продолжали участвовать в исследовании, РНК HCV не наблюдалась на основе качественных результатов оценки на 24-й неделе наблюдательного периода (УВО).

По данным исследования ML27851, доля пациентов ИТТ популяции с УВО составила 72,0% (531 человек) среди пациентов с генотипом 1 HCV и 89,3% (492 пациента) среди пациентов с генотипами 2 и 3 HCV. Было отмечено, что частота УВО была минимальной у пациентов в возрасте старше 55 и менее 65 лет, как у пациентов с генотипом 1 HCV (61,9%), так и у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV (83,9%). Максимальная частота УВО была получена у молодых пациентов 18–35 лет (79,2% для генотипа 1 HCV и 91,7% для генотипов 2 и 3 HCV). У пациентов с БВО (на 4-й неделе) показатель УВО составлял 87,8% (пациенты с геноти-

пом 1 HCV) и 92,3% (пациенты с генотипами 2 и 3 HCV), тогда как у пациентов без БВО показатель УВО составлял 57,4% и 73,1% соответственно. У пациентов с РВО показатель УВО составлял 76,9% (пациенты с генотипом 1 HCV) и 90,2% (пациенты с генотипами 2 и 3 HCV), тогда как у пациентов без РВО показатель УВО составил 24,1% и 50,0% соответственно.

Кроме того, был проанализирован результат лечения в подгруппах в зависимости от наличия в анамнезе ранее проводившейся противовирусной терапии. Среди пациентов с генотипом 1 HCV УВО был достигнут у 73,7% пациентов, не получавших ранее лечение, и у 57,3% пациентов, ранее получавших лечение; среди пациентов с генотипами 2 и 3 HCV показатель УВО составлял 90,4% у пациентов, не получавших ранее лечение, и 75,0% у пациентов, ранее получавших лечение. Также оценены результаты лечения после предыдущей терапии стандартным ИФН, в этом случае показатель УВО составлял 56,1% (генотип 1 HCV) и 70,6% (генотипы 2 и 3 HCV), а после предыдущего введения ПЭГ-ИФН показатель УВО составлял только 25,7% и 30,8% соответственно.

Среди пациентов с циррозом печени в исследовании ML27851 показатель УВО составлял 36,3% (пациенты с генотипом 1 HCV) и 70,0% (пациенты с генотипами 2 и 3 HCV), тогда как у пациентов без цирроза печени показатель УВО составлял

76,3% и 91,8% соответственно. Среди пациентов, у которых в процессе исследования была снижена доза любого принимаемого препарата (рибавирин и/или ПЭГ-ИФН) из-за возникновения НЯ, показатель УВО составлял 50,8% у пациентов с генотипом 1 HCV и 83,0% у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV.

Двоичная логистическая регрессия показала, что БВО и РВО были положительными предикторами, а генотип 1 HCV и цирроз печени были отрицательными предикторами достижения УВО: БВО ($p < 0,001$; отношение шансов [OR] = 4,220, 95% ДИ = 2,9186, 103); РВО ($p < 0,001$; OR = 5,002; 95% ДИ = 2,540 – 9,850); генотип 1 HCV ($p < 0,001$; OR = 0,536; 95% ДИ = 0,358 – 0,804); цирроз печени ($p = 0,003$, OR = 0,197, 95% ДИ = 0,124 – 0,312).

Полученные результаты о частоте достижения УВО в исследуемых популяциях, а также о частоте достижения УВО в подгруппах пациентов суммированы в таблице 3.

Оценка безопасности

При анализе безопасности оценивались любые отклонения в самочувствии и лабораторных показателях пациентов, получивших хотя бы одну дозу препаратов в рамках оцениваемых клинических исследований.

В исследовании ML16709 было зарегистрировано 5887 НЯ, в том числе 5812 несерьезных НЯ и 75 СНЯ. Общее число пациентов, у которых раз-

Таблица 3

Частота достижения УВО в исследуемых популяциях и отдельных подгруппах пациентов, n (%)

Группирующий фактор		Исследование ML27851 n = 6661, абс. (%)		Исследование ML27851 n = 1496, абс. (%)	
		генотип 1 HCV	генотип 2/3 HCV	генотип 1 HCV	генотип 2/3 HCV
Генотип		1404 (43,4)	1941 (58,9)	531 (72,0)	492 (89,3)
РВО	с РВО	1261 (54,7)	1805 (67,8)	509 (76,9)	476 (90,2)
	без РВО	143 (15,3)	136 (21,6)	14 (24,1)	5 (50,0)
БВО	с БВО	–	–	309 (87,8)	431 (92,3)
	без БВО	–	–	206 (57,4)	49 (73,1)
Цирроз	с циррозом	37 (40,7)	32 (59,3)	33 (36,3)	42 (70,0)
	без цирроза	477 (43,0)	559 (62,4)	456 (76,3)	414 (91,8)
Уровень РНК ВГС до лечения	высокий	713 (41,3)	974 (59,1)	–	–
	низкий	647 (47,9)	887 (62,1)	–	–
Пол	мужчины	861 (41,1)	1249 (56,3)	–	–
	женщины	542 (47,6)	686 (64,2)	–	–
Возраст	18 – 35 лет	–	–	(79,2)	(91,7)
	55 – 65 лет	–	–	(61,9)	(83,9)
Противовирусная терапия в анамнезе	проводилась	–	–	43 (57,3)	30 (75,0)
	не проводилась	–	–	488 (73,7)	462 (90,4)
Противовирусная терапия в анамнезе	пег-ИФН	–	–	9 (25,7)	4 (30,8)
	не пег-ИФН	–	–	32 (56,1)	24 (70,6)
Снижение дозы принимаемых препаратов вследствие НЯ		–	–	63 (50,8)	44 (83,0)

вилось хотя бы одно несерьезное НЯ, было 2058 (30,9% от общей выборки). НЯ были легкими у 442 (7,6%) пациентов, средней степени тяжести — у 619 (10,7%) и тяжелыми — у 113 (1,9%) больных, данные для остальной части НЯ были недоступны. 742 (12,8%) НЯ, по мнению исследователя, развились в связи с введением рибавирина (независимо от степени связи с препаратом) и 400 (6,9%) НЯ — без связи с данным препаратом. 464 (8,0%) НЯ, по мнению исследователя, развились вне связи с ПЕГ-ИФН, а 635 (10,9%) НЯ были связаны с применением ПЕГ-ИФН (независимо от степени связи с препаратом).

Изменения доз рибавирина и ПЕГ-ИФН регистрировались в 509 (8,8%) и 291 (5,0%) случаях соответственно, дозы не были изменены в 602 (10,4%) и 704 (12,1%) случаях соответственно.

Большинство НЯ (957 случаев) разрешались без последствий, в 53 случаях НЯ разрешались с последствиями. 84 случая НЯ не были разрешены, результаты 85 НЯ неизвестны. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были: астения, гриппоподобные явления, анемия, лихорадка, незначительная потеря массы тела, нейтропения, усталость, миалгия, бессонница, артралгия, головная боль, раздражительность, выпадение волос, абдоминальная боль, сухость кожи, тромбоцитопения, депрессия, сыпь, а также боль в правом подреберье.

В ходе указанного исследования зарегистрировано 75 СНЯ у 67 пациентов, из которых в 14 (18,7%) случаях была установлена связь с применением рибавирина, в 31 (41,3%) — с применением ПЕГ-ИФН. Почти половина всех зарегистрированных СНЯ (48,0%) разрешилась без последствий, в 6 (8,0%) случаях СНЯ отмечен исход с последствиями, в 5 (6,7%) случаях СНЯ наблюдалось улучшение, 13 (17,3%) СНЯ не разрешились к концу исследования. В структуре СНЯ наиболее распространенными СНЯ были астения, холецистит и желчекаменная болезнь, заверченный суицид, депрессия, цирроз печени, печеночная недостаточность, инфаркт миокарда, острый пиелонефрит, токсикодермия.

В исследовании зарегистрировано 8 случаев смерти (10,7% от общего количества СНЯ), ни в одном из которых не отмечена связь с применением рибавирина или ПЕГ-ИФН. Сообщалось о 7 случаях беременности, 2 из которых закончились искусственным прерыванием беременности, 4 — нормальными родами, в 1 случае исход беременности был неизвестен.

Анализ параметров лабораторной безопасности показал, что число пациентов со значительным снижением содержания гемоглобина увеличилось почти в три раза — с 901 (13,5%) до 2594 (38,9%) со 2-й по 12-ю неделю лечения и через 24 недели по-

сле завершения лечения составило 311 человек (4,7%). Результаты измерений ТТГ во время исследования не позволили сделать выводы о характере его изменений из-за большого количества отсутствующих измерений ТТГ, начиная с 12-й недели исследования.

В исследовании ML27851 у 822 (54,95%) пациентов произошло 2557 несерьезных НЯ. У 39 пациентов (2,6%) было зарегистрировано 49 СНЯ, в том числе 3 СНЯ с летальным исходом, не связанных с ПЕГ-ИФН и рибавирином.

Наиболее частым несерьезным НЯ, связанным с ПЕГ-ИФН, было снижение уровня лейкоцитов (12,1% пациентов), уменьшение количества нейтрофилов (11,6% пациентов), количества тромбоцитов (11,7%), гемоглобина (7,1%), развитие астении (17,6%), гриппоподобного синдрома (8,9%). Наиболее частыми несерьезными НЯ, связанными с приемом рибавирина, были снижение гемоглобина (18,5% пациентов), астения (15,1%).

В целом, можно сказать, что структура и частота побочных реакций, зарегистрированных у участников обоих исследований, являлись характерными для терапии препаратами ПЕГ-ИФН и рибавирина.

Заключение

Проблема лечения ХГС по-прежнему сохраняет свою актуальность. В настоящее время существуют разные схемы лечения ХГС: как интерферонсодержащие, так и безинтерфероновые. Несмотря на ряд преимуществ, безинтерфероновые схемы лечения ХГС в нашей стране используются пока у ограниченного числа пациентов. Интерферонсодержащие схемы терапии хорошо изучены и доступны большинству пациентов с ХГС.

Накопленный врачами опыт лечения ХГС схемами с включением ПЕГ-ИФН подтверждает его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Назначение такой терапии особенно эффективно в условиях RGT (терапии, управляемой ответом) и у пациентов с ХГС, не имеющих предикторов неблагоприятного ответа на лечение, а именно: лицам молодого возраста, пациентам с генотипами 2 и 3 HCV, с отсутствием цирроза печени. По данным различных авторов, эффективность ПЕГ-ИФН и рибавирина у пациентов с генотипами 2 и 3 достигает от 71 до 87% [20].

По данным представленных исследований, эффективность двойной терапии ПЕГ-ИФН и рибавирином достигает 72,0% у пациентов с генотипом 1 HCV и 89,3% — с генотипами 2 и 3 HCV. Отмечено, что показатель УВО ниже у пациентов после предшествующей терапии ИФН или ПЕГ-ИФН, особенно если лечение было назначено после отсутствия ответа на предыдущую терапию ПЕГ-ИФН, а также у пациентов с циррозом печени.

Результаты исследования ML27851 подтверждают, что на основании принципов RGT возможно оптимизировать комбинированную терапию и улучшить ее результаты.

В настоящее время ПЕГ-ИФН включен в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, а также в перечень ЖНВЛП. В условиях ограниченного доступа пациентов к безинтерфероновым схемам терапии, терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином остается актуальной и эффективной альтернативой для определенных групп пациентов.

Благодарность

Выражаем благодарность всем исследователям за активное участие в клинических исследованиях ML16709 и ML27851, а также компании ScienceFiles и Smooth Drug Development за помощь в подготовке публикации.

Литература

- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57(4) — P. 1333-1342.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 63. — P. 199-236.
- Богословская, Е.В. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С в максимально ранние сроки / Е.В. Богословская [и др.] // *РЖГГК*. — 2007. — № 2. — С. 35–39.
- Бивол, С. Гепатит С в России: эпидемия бездействия. — Издание в рамках проекта «Доступность лечения гепатита С в России: оценка ситуации и выработка рекомендаций для дальнейших действий», финансируемого Фондами «Открытое общество» / С. Бивол, А. Саранг. — <http://www.domjour.ru/sites/default/files/Gepatit-otchet-FAR-2013.pdf>.
- Официальная статистика ВИЧ, СПИДа в России (свежие данные). — Статистика. — <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spid-rf-2016.html>.
- Мурыванова, Н.Н. Социальные проблемы ВИЧ-инфекции регионального уровня / Н.Н. Мурыванова // *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. Материалы IV Международной научно-практической конференции*. — 2013. — С. 184–191.
- Белозеров, Е.С. ВИЧ-инфекция: руководство для врачей / Е.С. Белозеров. — СПб.: ИнформМед., 2012. — 171 с.
- Ющук, Н.Д. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2a и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV / Н.Д. Ющук [и др.] // *РЖГГК*. — 2009. — № 1. — С. 35–42.
- Ascione, M. de Luca, M. T. Tartaglione, F. Lampasi, G. G. di Costanzo, A. G. Lanza, F. P. Picciotto, G. Marino-Marsilia, L. Fontanella, G. Leandro. Комбинация пегинтерферона альфа-2a и рибавирина более эффективна для лечения хронического вирусного гепатита С, чем комбинация пегинтерферона альфа-2b и рибавирина // *Гастроэнтерология*. — 2014. — № 1 (51). — С. 69–77.
- Саркисянц, Н.К. Опыт прогнозирования побочных эффектов лечения хронического вирусного гепатита С пегинтерфероном -2a с рибавирином / Н.К. Саркисянц, Э.Г. Григорян // *Клиническая медицина*. — 2013. — № 5. — С. 46–49.
- Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, Anderson F, Kaita K, Simonyi S, Balshaw R, Lee SS. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1631-1638.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49/ — P. 1335-1374.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. — 2001. — Vol.358. — P. 958-965.
- Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1485-1492.
- Sporea I., Danila M., Sirli R. et al. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2006. — Vol.15. — P. 125-130.
- Yenice N., Mehtap O., Gumrah M. et al. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 94-98.
- Pockros PJ. An urgency to identify and treat chronic hepatitis C // *Minerva Gastroenterol Dietol.* — 2005. Vol. 51. — P. 235-246.
- Ющук, Н.Д. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н.Д. Ющук [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2010. — №20 (6). — С. 4–60.
- Weksler B. B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26 (1). — P. 13-19.
- Huang Y., Li M.-H., Hou M., Xie Y. Peginterferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antivirals // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* — 2017. — Vol. 16 (5). — P. 470-479.

References

- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57(4) — P. 1333-1342.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 63. — P. 199-236.
- Bogoslovskaya E.V., Shipulin G.A., Rodionova E.N., Lapshin A.V., Maevskaya M.V. Otsenka effektivnosti protivovirusnoy terapii hronicheskogo gepatita C v maksimalno rannie sroki // *RZhGGK*. — 2007. — №2. — S. 35-39.
- Ofitsialnaya statistika VICH, SPIDa v Rossii (svezhie dannye). — Statistika. — 2016 — (<https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-spid-rf-2016.html>).
- Stela Bivol, Anya Sarang. Gepatit S v Rossii: epidemiya bezdeystviya. — Izdanie v ramkah proekta «Dostupnost lecheniya gepatita S v Rossii: otsenka situatsii i vyirabotka rekomendatsiy dlya dalneyshih deystviy», finansiruemogo Fondami «Otkryitoe obschestvo» — 2013.
- Muryivanova N.N. Sotsialnyie problemyi VICH-infekt-sii regionalnogo urovnya // *Fundamentalnyie i prikladnyie issledovaniya v sovremennom mire. Materialyi IV Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. — 2013. — S. 184-191.

7. Belozherov E.S. VICH-infektsiya: Rukovodstvo dlya vrachey. — SPb.: InformMed., 2012. — 171 s.
8. Yuschuk N.D., Maksimov, L.M. Ivanova S.L., Klimova E.A., Znoyko O.O., Kravchenko A.V. Kombinirovannaya terapiya hronicheskogo gepatita C pegilirovannym interferonom.
9. Ascione, M. de Luca, M. T. Tartaglione, F. Lampasi, G. G. di Costanzo, A. G. Lanza, F. P. Picciotto, G. Marino-Marsilia, L. Fontanella, G. Leandro. Kombinatsiya peginterferona alfa-2a i ribavirina bolee effektivna dlya lecheniya hronicheskogo virusnogo gepatita C, chem kombinatsiya peginterferona alfa-2b i ribavirina // Gastroenterologiya. — 2014. — №1(51). — S. 69-77.
10. Sarkisyants N.K., Grigoryan E.G. Opyit prognozirovaniya pobochnykh effektivov lecheniya hronicheskogo virusnogo gepatita C peginterferonom α -2a s ribavirinom // Klinicheskaya meditsina. — 2013. — №5. — S. 46-49.
11. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, Anderson F, Kaita K, Simonyi S, Balshaw R, Lee SS. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1631-1638.
12. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // Hepatology. — 2009. — Vol. 49/ — P. 1335-1374.
13. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. — 2001. — Vol.358. — P. 958-965.
14. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1485-1492.
15. Sporea I, Danila M., Sirli R. et al. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2006. — Vol.15. — P. 125-130.
16. Yenice N., Mehtap O., Gumrah M. et al. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // Turk. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 17. — P. 94-98.
17. Pockros PJ. An urgency to identify and treat chronic hepatitis C // Minerva Gastroenterol Dietol. — 2005. Vol. 51. — P. 235-246.
18. Yuschuk N. D., Klimova E. A., Znoyko O. O., Karetkina G. N. i dr. Protokol diagnostiki i lecheniya bolnykh virusnyimi gepatitami B i C // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. — 2010. — №20 (6). — S. 4-60.
19. Weksler B. B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26 (1). — P. 13-19.
20. Huang Y., Li M.-H., Hou M., Xie Y. Peginterferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antivirals // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. — 2017. — Vol. 16 (5). — P. 470-479.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры и клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8 (812)292-34-33, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)543-95-38, e-mail: igbakulin@yandex.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)251-00-53, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Морозов Вячеслав Геннадьевич — директор медицинской компании «Гепатолог», д.м.н., профессор; тел.: 8(846) 300-44-11, e-mail: viacheslavmorozov@yandex.ru

Козлов Константин Вагимович — доцент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-34-33, e-mail: kosttiak@mail.ru