



Сокращенный курс «тройной» противовирусной терапии с теллапревиром: принципы отбора пациентов

Богомоллов П.О. • Мациевич М.В. • Кокина К.Ю. • Кузьмина О.С. • Коблов С.В. • Воронкова Н.В. • Петраченкова М.Ю. • Буеверов А.О. • Уварова О.В. • Федосова Е.В. • Трофимова М.Н. • Безносенко В.Д. • Кудрявцева Е.Н. • Кондратенко Е.М. • Горбунова Л.С. • Шилкина И.М. • Шешукова Т.Н. • Ковалев И.Н. • Садовская Г.В. • Кошелева Н.В. • Гумерова Ю.Ю. • Азарова И.Н. • Иванникова С.В. • Черенкова Е.Н. • Горшилина Н.А. • Самсомян М.Л. • Синицына В.А. • Киян С.И. • Кудря О.А. • Чернявская Г.Г.

Актуальность. Наступление новой эры препаратов прямого противовирусного действия диктует свои правила – достижение максимальной эффективности при наименьшей продолжительности курса лечения. Предположительно, выровнять шансы на излечение при применении первых представителей этой группы препаратов – аналогично безинтерфероновым схемам противовирусной терапии – позволит персонализированный подход к их назначению.

Цель – определить наиболее значимые параметры, позволяющие прогнозировать наибольшую эффективность противовирусной терапии в «тройном» режиме с длительностью курса 12 недель у пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа.

Материал и методы. В исследование включены 204 пациента с хроническим гепатитом С 1-го генотипа на начальных стадиях заболевания печени (F0–F2 по шкале METAVIR), ранее не получавших лечение или с рецидивом после предшествующего курса стандартной противовирусной терапии. На скрининге каждому пациенту помимо спектра необходимых лабораторно-инструментальных исследований проводилось определение полиморфизма IL28B, в процессе лечения изучали вирусную кинетику

ультрачувствительным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (аналитическая чувствительность – 12 МЕ/мл). Условием сокращения курса «тройной» противовирусной терапии (пегилированный интерферон $\alpha 2a$, рибавирин, теллапревир) до 12 недель было достижение быстрого вирусологического ответа. Остальные пациенты продолжали лечение в соответствии с рекомендованными сроками.

Результаты. Полный быстрый вирусологический ответ был достигнут у 174 пациентов, для которых курс противовирусной терапии в «тройном» режиме составил 12 недель. По итогам лечения 81,6% больных достигли устойчивого вирусологического ответа через 12 недель периода наблюдения. По требованиям протокола 25 пациентов с наличием неполного быстрого вирусологического ответа продолжили стандартную противовирусную терапию на протяжении еще 12 недель. У лиц, достигших быстрого вирусологического ответа, выявлено наличие зависимости между генотипом СС IL28B в позиции rs12979860 и сохранением авиремии через 12 недель после окончания противовирусной терапии ($r=0,38$, $p<0,001$). У всех пациентов с подобными характеристиками был зафиксирован устойчивый вирусологический ответ через 12 недель периода наблюдения.

Мониторимая вирусная кинетика через 14 суток противовирусной терапии не сыграла роли в оценке шансов на успех лечения. Предварительные результаты укороченного до 12 недель курса «тройной» противовирусной терапии с использованием теллапревира позволили определить наиболее значимые параметры, позволяющие достигнуть 100% эффективности – авиремии через 12 недель после окончания противовирусной терапии.

Заключение. Двенадцатинедельный курс «тройной» комбинированной терапии с теллапревиром является оптимальным для достижения устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания противовирусной терапии у ранее не леченных пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа или рецидивом после предшествующего стандартного курса противовирусной терапии, генотипом СС IL28B на начальных стадиях заболевания печени при условии достижения полного быстрого вирусологического ответа, зарегистрированного высокочувствительным методом ПЦР.

Ключевые слова: хронический гепатит С, короткий курс противовирусной терапии, теллапревир, интерлейкин 28B, устойчивый вирусологический ответ.



Несмотря на достижения фармакологии в области синтеза препаратов высокоэффективной и безопасной противовирусной терапии, ликвидация хронического гепатита С в глобальном масштабе остается весьма актуальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения, от последствий хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, ежегодно умирают более 350 тыс. человек [1], при этом доля всех случаев цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы как последствий хронического гепатита С составляет 50 и 25% соответственно [2, 3].

Вирус гепатита С характеризуется генетической гетерогенностью – известно 7 генотипов и 100 подтипов, что оказывает большое влияние на естественное течение заболевания и определяет степень резистентности к существующим схемам противовирусной терапии [4]. Вирус гепатита С 1-го генотипа, наиболее распространенный в западных странах и доминирующий над 3а генотипом на территории Российской Федерации, предопределяет худший прогноз течения заболевания и ответ на противовирусную терапию по сравнению с другими генотипами [5].

Большую часть последнего десятилетия стандартом лечения хронического гепатита С 1-го генотипа была комбинированная терапия пегилированным интерфероном α (пег-ИФН-α) и рибавирином, суммарная эффективность которой не превышала 50% [6]. Недавно была разработана группа препаратов прямого противовирусного действия – ингибиторов протеаз: боцепревил, телапревил, ванипревил, фалдапревил и симепревил, которые в комбинации со стандартной терапией помогают достичь значительно более высоких результатов лечения [7, 8, 9, 10, 11]. Эти препараты позволили рассчитывать на существенное уменьшение случаев повторной терапии и, по мере накопления клинических данных, на двукратное сокращение сроков противовирусной терапии у большинства пациентов [12]. Однако эти преимущества частично нивелируются увеличением стоимости лечения, а также рисков терапии, связанных с большим спектром нежелательных явлений, что делает необходимым оптимизацию показаний к так называемой тройной терапии [13]. Несмотря на перечисленные трудности, важной концепцией современных исследований стал поиск предикторов, позволяющих как прогнозировать высокий уровень устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне «тройной» противовирусной

Богомолов Павел

Олегович – канд. мед. наук, руководитель Московского областного гепатологического центра, заместитель главного врача по клинико-диагностической работе¹

Мацевич Мария

Владиславовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии¹
✉ 127349, г. Москва, Алтуфьевское шоссе, 92–347, Российская Федерация.
Тел.: +7 (925) 100 51 22.
E-mail: macievich@gmail.com

Коккина Ксения

Юрьевна – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Кузьмина Ольга

Сергеевна – канд. мед. наук, заведующая гепатологическим отделением консультативно-диагностического отдела¹

Коблов Сергей

Вячеславович – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Воронкова Наталья

Васильевна – канд. мед. наук, врач-инфекционист гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Петраченкова Мария

Юрьевна – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

терапии, так и сократить курс лечения без рисков потери ее эффективности.

Благодаря возможностям высокочувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР), используемой в процессе мониторинга эффективности противовирусной терапии, исследователи смогли изучать вирусную кинетику. Оказалось, что это ключевой фактор в определении сроков и исходов лечения.

Достижение быстрого вирусологического ответа (БВО) считается показателем, обладающим не только мощной прогностической силой в отношении шансов достижения УВО вне зависимости от генотипа вируса гепатита С [14], но и решающим значением в определении длительности противовирусной терапии. Вместе с тем первоначальным критерием оценки шансов излечения на фоне «тройной» терапии признан тип вирусологического ответа на предшествующее лечение стандартной терапией. Стратификация пациентов по группам вероятности достижения УВО обычно осуществляется именно по этому признаку. В некоторых исследованиях также была выявлена закономерность между достижением авиремии через 2 недели противовирусной терапии и высокими шансами УВО на фоне стандартной терапии, что позволило сделать вывод об отсутствии необходимости назначения препаратов прямого противовирусного действия (боцепревил) таким пациентам [15]. Но данный показатель, как оказалось, не позволяет принять решение о сокращении сроков противовирусной терапии без потери ее эффективности.

Еще одним, несколько менее весомым фактором в оценке вероятности излечения, чем БВО, является стадия фиброза печени. Значимость этого показателя определяется увеличением вероятности наступления рецидива после курса противовирусной терапии по мере прогрессирования заболевания печени [16]. Этим обусловлена большая длительность терапии и отсутствие возможности редуцирования курса противовирусной терапии у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени вне зависимости от наличия других благоприятных предикторов излечения.

Наблюдаемый в последнее время рост интереса к исследованию генетических аспектов макроорганизма результировался некоторыми важными открытиями. В частности, был идентифицирован полиморфизм единичного нуклеотида интерлейкина (IL) 28В как показателя, прогнозирующего исход лечения с использованием интерферонов у пациентов с хроническим

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



гепатитом С 1-го генотипа [14, 17, 18]. Аллель IL28B rs12979860 изучена наиболее детально, тем не менее данные о прогностической ценности IL28B на фоне «тройной» терапии весьма противоречивы. В исследованиях с ванипревиром ни один генотип IL28B не продемонстрировал прогностического влияния на исход лечения [19, 20], тогда как другие работы позволили доказать несомненную роль генотипа CC IL28B в достижении наилучших результатов лечения [21, 22, 23, 24, 25]. Тем не менее именно достижение БВО, причем независимо от генотипа IL28B, оказалось существенно более значимым фактором, предсказывающим УВО, даже если у пациента с хроническим гепатитом С выявлен генотип CC IL28B, определяющий высокие шансы на излечение [26].

Вполне объяснимой причиной неудачи противовирусного лечения, особенно с учетом часто регистрируемой плохой переносимости комбинированных схем противовирусной терапии с включением представителей первого поколения препаратов прямого противовирусного действия (телапревир, боцепревир), выступает низкая приверженность пациента проводимому лечению. В клинических исследованиях в связи с развитием серьезных побочных эффектов приходилось прекращать терапию у 14–21% больных [27]. В общей клинической практике этот показатель может оказаться еще выше.

Важным аспектом терапевтической эффективности представляются социально-экономические факторы, определяющие доступность назначаемого препарата для пациента. К сожалению, для многих больных решающее значение может иметь стоимость лечения, а эффективность и переносимость препарата играют второстепенную роль. Кроме того, необходимость оценки финансовой стороны противовирусной терапии становится чуть ли не самой главной задачей при планировании проведения лечебных мероприятий в масштабах учреждения, региона и государства в целом.

Таким образом, эффективность противовирусной терапии напрямую зависит от многих факторов, их совокупность позволяет определить «портрет» того пациента, у которого возможно с высокой долей вероятности прогнозировать наилучший результат лечения. Несмотря на появление новых высокоэффективных схем безинтерфероновой терапии, стирающей грани значимости многих предикторов положительного исхода лечения, роль «тройной» терапии не теряет своей актуальности, особенно

Буеверов Алексей Олегович – д-р мед. наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отдела инновационной терапии научно-исследовательского центра²

Уварова Ольга Владимировна – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Федосова Екатерина Владимировна – врач дневного стационара консультативно-диагностического отдела¹

Трофимова Марина Николаевна – канд. мед. наук, врач-инфекционист гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Безносенко Валерий Данилович – врач-инфекционист гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Кудрявцева Елена Николаевна – канд. биол. наук, заведующая лабораторией СПИД и вирусных гепатитов¹

в масштабах массовой терапии, финансируемой государственными программами.

Цель исследования – выявление когорты пациентов с хроническим гепатитом С 1-го типа, для которой возможно получить наилучшие результаты эффективности противовирусной терапии в «тройном» режиме с длительностью курса 12 недель.

Материал и методы

Характеристика исследования. Настоящее исследование является проспективным открытым многоцентровым, проведенным для оценки клинической эффективности двух одинаковых схем противовирусной терапии различной продолжительности: с применением пег-ИФН- α 2а, рибавирина, теллапревира в течение 12 недель и пег-ИФН- α 2а, рибавирина и теллапревира в течение 12 недель, далее стандартной терапии до достижения 24 недель у пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа на стадии фиброза от 0 до 2 баллов (F0–F2) по шкале METAVIR, ранее не получавших лечение или с рецидивом после предшествующего курса стандартной противовирусной терапии.

Критерии отбора пациентов. Данные пациентов, предварительно соответствующих критериям включения в исследование, были отобраны из Московского областного регистра больных вирусными заболеваниями печени за период с 2013 по 2014 г. включительно. Качественные и количественные параметры заносились в единую электронную таблицу для систематизации полученной информации и дальнейшего проведения статистического анализа.

Критериями включения в исследование служили:

1) добровольное подписание информированного согласия, в том числе согласия на любые процедуры скрининга, проводимые для определения соответствия пациента критериям отбора;

2) диагностированный ранее хронический гепатит С 1-го генотипа (генотип 1, 1а или 1b), что устанавливалось на основании записей первичного осмотра, а также лабораторных анализов, приложенных к истории болезни пациента;

3) возраст пациентов от 18 до 60 лет;

4) отсутствие проведения когда-либо ранее терапии по поводу хронического гепатита С (на основе интерферона или препаратов с непосредственным противовирусным действием) или наличие рецидивов после предшествующего 48-недельного курса комбинированной терапии

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



пег-ИФН-α2а или пег-ИФН-α2b в сочетании с рибавирином;

5) исходный уровень рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С до начала противовирусной терапии 1000 МЕ/мл и более;

6) стадия фиброза F0–F2 по шкале METAVIR, диагностированная на основании данных предшествующего морфологического исследования гепатобиоптата и/или результатов эластографии печени. Актуальными считались результаты биопсии печени, выполненной не ранее 2 лет, а эластографии печени – не ранее 6 месяцев до начала терапии.

Критериями исключения из исследования были:

1) наличие у пациентов хронических гепатитов другой этиологии (в том числе вирусных), а также сопутствующей ВИЧ-инфекции;

2) предшествующее лечение схемами противовирусных препаратов, содержащих короткие интерфероны или препараты прямого противовирусного действия;

3) предшествующее лечение пег-ИФН-α2а или пег-ИФН-α2b в сочетании с рибавирином при условии снижения вирусемии менее чем на 2 десятичных логарифма через 12 недель терапии (частичный ранний вирусологический ответ или отсутствие раннего вирусологического ответа) или наличия вирусологического прорыва после достижения авиремии через 28 суток противовирусной терапии;

4) наличие лабораторных противопоказаний к началу противовирусной терапии:

- количество тромбоцитов менее 100 тыс. клеток в 1 мл;
- альбумин сыворотки крови 35 г/л и ниже;
- абсолютное число нейтрофилов менее 1500 клеток в 1 мл;
- уровень гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и ниже 13 г/л у мужчин;

5) использование колониестимулирующих факторов роста в анамнезе и непосредственно перед началом лечения;

6) психические заболевания в анамнезе, в том числе наличие признаков алкогольной и наркотической зависимости;

7) депрессивные состояния в анамнезе и в момент осмотра перед началом противовирусной терапии по результатам предварительной консультации психиатром или на основании суммы баллов более 20 по результатам оценки по шкале Бека;

8) хронические заболевания легких в анамнезе;

Кондратенко Елена Михайловна – врач-инфекционист³

Горбунова Людмила Степановна – врач дневного стационара⁴

Шилкина Ирина

Михайловна – заведующая инфекционным отделением⁵

Шешукова Татьяна

Николаевна – врач-терапевт дневного стационара⁶

Ковалев Игорь

Николаевич – врач-терапевт дневного стационара⁷

³ ГБУЗ МО «Дубненская городская больница»; 141980, Московская область, г. Дубна, ул. Карла Маркса, 30, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Дмитровская городская больница»; 141894, Московская область, Дмитровский район, д. Каменка, 2, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница»; 142005, Московская область, г. Домодедово, Центральный мкр., ул. Пирогова, 9, Российская Федерация

⁶ Поликлиника больницы «Заря Подмосковья» ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница»; 142062, Московская область, городской округ Домодедово, с. Растуново, ул. Мирная, 7, Российская Федерация

⁷ Медико-санитарная часть ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница»; 142000, Московская область, г. Домодедово, мкр. Авиационный, ул. Ильюшина, 13/19, Российская Федерация

9) патология щитовидной железы с наличием ее гипо- или гиперфункции до начала терапии;

10) беременность и лактация в момент наблюдения;

11) онкологические заболевания в анамнезе и в момент планируемой противовирусной терапии;

12) трансплантация органов в анамнезе;

13) любые другие патологические состояния, которые, по мнению исследователей, могли бы оказать влияние на исход противовирусной терапии и помешать интерпретации результатов исследования.

Использовались следующие критерии отмены противовирусной терапии:

- некомплаентность пациента (несоблюдение требований терапии, нерегулярный прием препаратов или частые пропуски, несоблюдение графика визитов в клинику). Такие пациенты не могли быть включены в анализ по причине заранее прогнозируемой «искусственно сформированной» низкой эффективности проводимой противовирусной терапии;
- регистрируемый уровень вирусной нагрузки выше 1000 МЕ/мл через 28 суток от начала противовирусной терапии у пациентов, ранее не получавших этиотропного лечения по поводу хронического гепатита С. В данном случае пациент прекращал лечение после получения результатов контрольной ПЦР по причине отсутствия целесообразности дальнейшей терапии хронического гепатита С 1-го генотипа;
- развитие тяжелых нежелательных явлений, в том числе серьезных, негативные последствия которых могли превышать пользу от проводимой терапии.

Данные пациентов, выбывших в процессе лечения по причине неэффективности противовирусной терапии или из-за развития тяжелых нежелательных явлений, были включены в анализ.

Дизайн исследования. Всем пациентам в течение первых 12 недель была назначена противовирусная терапия: теллапревир в суточной дозе 2250 мг в 2 приема по 1125 мг, рибавирин 1000 или 1200 мг/сут на основании данных о массе тела пациента, пег-ИФН-α2а в дозе 180 мкг/нед. При выборе длительности курса противовирусной терапии исходили из точки оценки БВО, определяемой количественным методом ПЦР. Достижение пациентом полного БВО означало длительность курса противовирусной терапии

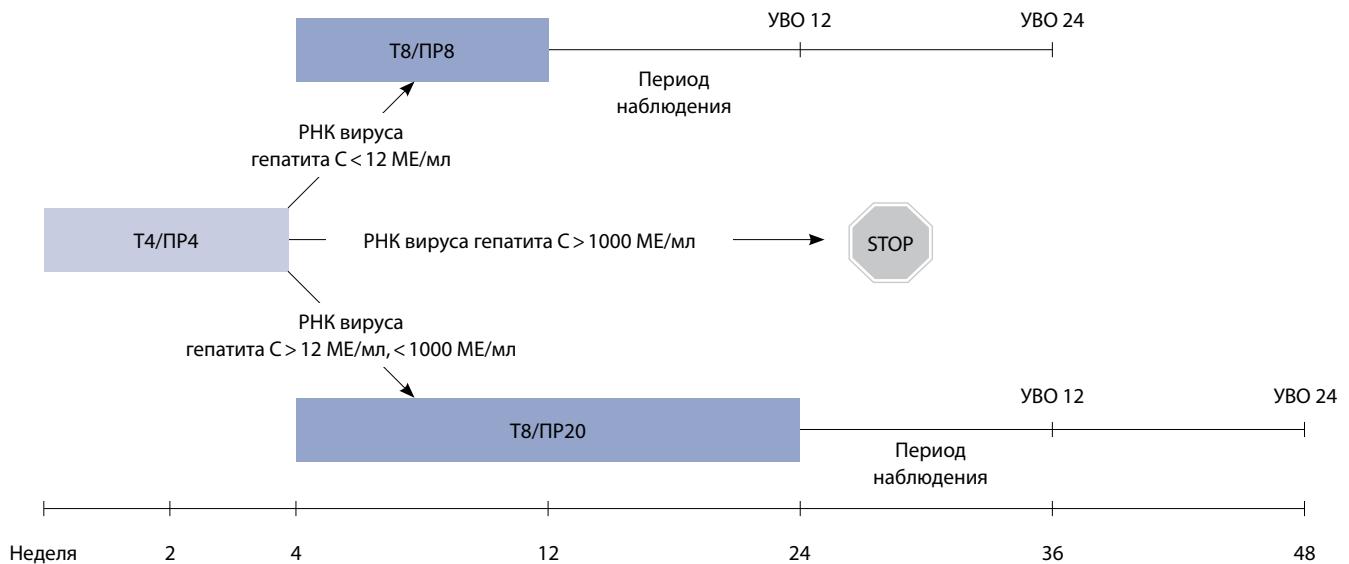


Рис. 1. Дизайн исследования; Т – теллапревир, П – пегилированный интерферон α2а, Р – рибавирин, УВО – устойчивый вирусологический ответ, РНК – рибонуклеиновая кислота

12 недель. При наличии виремии более 12 МЕ/мл и менее 1000 МЕ/мл пациент по истечении 12-недельной противовирусной терапии в «тройном» режиме продолжал стандартную терапию до 24 недель (рибавирин 1000 или 1200 мг/сут и пег-ИФН-α2а 180 мкг/нед). После окончания 12 или 24 недель терапии все пациенты продолжали наблюдение в течение еще 24 недель до момента оценки УВО (рис. 1).

Характеристика исследуемой популяции. В исследовании приняли участие 204 пациента (114 мужчин и 90 женщин), которые, пройдя необходимые скрининговые процедуры согласно протоколу, были включены в фазу лечения. Средний возраст пациентов составил 40,6 года. У подавляющего большинства (n = 188) исходно был диагностирован хронический гепатит С 1b генотипа, у остальных (n = 16) – 1a. На основании данных морфологического исследования гепатобиоптата средний показатель стадии фиброза по шкале METAVIR составил 1,19 балла, по шкале Ishak – 1,28 балла, а индекс гистологической активности по Knodell – 7,4 балла. Стеатоз гепатоцитов был обнаружен у 47 (23%) пациентов и у большинства из них был ассоциирован с наличием метаболического синдрома. Усредненный показатель плотности ткани печени по данным эластографии оказался равным 7,8 кПа. Результаты исследования полиморфизма гена IL28B позволили обнаружить аминокислотную последовательность CC в доминантном аллеле rs12979860 у 61 пациента, гетерозиготу СТ – у 114 и гомозиготу ТТ – у 29.

Садовская Галина Владимировна – заведующая инфекционным отделением⁸

Кошелева Наталья Владимировна – врач-инфекционист⁸

Гумерова Юлия Юрьевна – врач-инфекционист⁹

Азарова Ирина Николаевна – заведующая дневным стационаром¹⁰

⁸ ГБУЗ МО «Жуковская городская клиническая больница»; 140181, Московская область, Раменский район, г. Жуковский, ул. Фрунзе, 1, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ МО «Коломенская центральная районная больница»; 140407, Московская область, г. Коломна, ул. Октябрьской революции, 318, Российская Федерация

¹⁰ МЛПУ МО «Красногорская городская больница № 1»; 143400, Московская область, г. Красногорск, ул. Карбышева, 4, Российская Федерация

Результаты

На этапе первичной оценки эффективности «тройной» противовирусной терапии через 14 суток лечения авиремия была зарегистрирована у 97 (47,5%) пациентов. Полный БВО был достигнут у 174. У 3 пациентов в течение первых 4 недель лечение было отменено из-за развития серьезных нежелательных явлений. Так, по результатам оценки БВО, следуя общепризнанным критериям прекращения терапии с использованием теллапревира, лечение было отменено 2 пациентам, сохраняющим уровень РНК вируса гепатита С более 1000 МЕ/мл. По условиям протокола, 25 пациентов с уровнем вирусной нагрузки более 12 МЕ/мл и менее 1000 МЕ/мл (с наличием неполного БВО) по достижении 12 недель противовирусной терапии продолжили стандартную противовирусную терапию в течение еще 12 недель.

Таким образом, укороченный 12-недельный курс «тройной» противовирусной терапии получили 174 пациента, по итогам которого УВО через 12 недель периода наблюдения (УВО12) достигли 81,6% больных. На настоящем этапе ни один из пациентов, продолживших терапию до 24 недель, не достиг аналогичной точки оценки эффективности лечения (часть пациентов продолжают участие в исследовании в фазе последующего наблюдения). При статистической обработке полученных данных мы не обнаружили зависимости между исходными характеристиками пациентов, лабораторными показателями в процессе противовирусной терапии и вероятностью достижения УВО12. Исключение составила зависимость

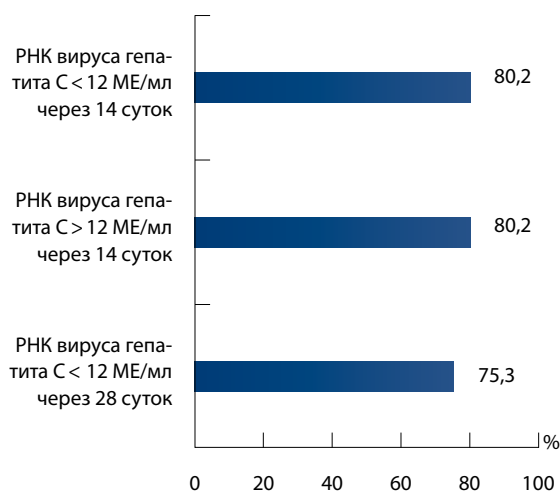


Рис. 2. Частота устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания противовирусной терапии при различных вариантах вирусной кинетики на ранних этапах «тройной» противовирусной терапии; РНК – рибонуклеиновая кислота

между наличием генотипа СС IL28В в позиции rs12979860 и сохранением авиремии через 12 недель после окончания противовирусной терапии ($r=0,38$, $p<0,001$). Примечательно, что мониторируемая вирусная кинетика на ранних сроках противовирусной терапии, а точнее достижение авиремии через 14 суток, не сыграло роли в оценке шансов на успех лечения (рис. 2).

С учетом предполагаемой значимости IL28В все пациенты были распределены на 3 подгруппы в зависимости от его генотипа в доминантном аллеле. В подсчет эффективности терапии через 14 суток лечения были включены все пациенты вне зависимости от сроков его продолжения. Частота достижения авиремии через 14 суток противовирусной терапии оказалась наибольшей у пациентов с генотипом СС – 54,1% – и незначительно уменьшалась у лиц с генотипами СТ и ТТ – 45,6 и 41,4% соответственно. Дальнейшая эффективность лечения отслежена только среди лиц, получивших 12-недельный курс противовирусной терапии. Уровень полного БВО у таких пациентов с генотипами СС и ТТ IL28В оказался равным 100%. Двое пациентов, не достигших БВО, были носителями гетерозиготы СТ в аллеле rs12979860 IL28В, тогда как остальные лица с аналогичной генетической характеристикой, продолжившие терапию в течение 12 недель, достигли идентичных результатов (суммарная эффективность в подгруппе СТ IL28В – 97,9%). Оценка УВО через 12 недель после окончания укороченного курса противовирусной терапии в «тройном» режиме позволила констатировать

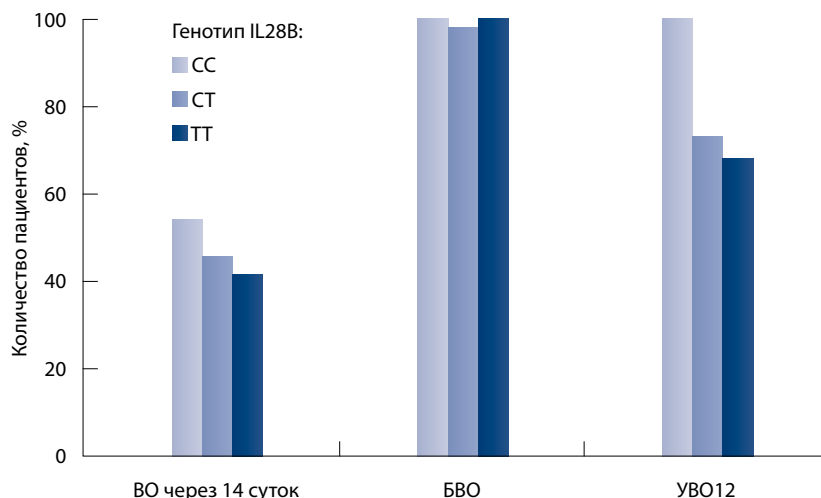


Рис. 3. Эффективность противовирусной терапии в «тройном» режиме в зависимости от генотипа IL28В; ВО – вирусологический ответ, БВО – быстрый вирусологический ответ, УВО12 – устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания противовирусной терапии

Иванникова Светлана Владимировна – заведующая дневным стационаром¹¹
Черенкова Екатерина Николаевна – врач-гастроэнтеролог¹²

100% эффективность лечения у лиц с генотипом СС IL28В, тогда как частота раннего рецидива вируса гепатита С у пациентов с генотипом СТ составила 27,1%, с генотипом ТТ – 32% ($p<0,001$) (рис. 3). Таким образом, только СС-генотип IL28В оказался мощным прогностическим фактором сохранения авиремии через 12 недель после окончания противовирусной терапии у пациентов, закончивших короткий курс «тройной» терапии.

Из 204 пациентов, начавших лечение, у 3 (1,5%) уже на ранних сроках были отменены все препараты противовирусной терапии вследствие развития токсического гепатита, генерализованного токсического дерматита и выраженной тромбоцитопении. Наиболее значимыми побочными эффектами проводимой терапии в «тройном» режиме стали анемия – 84% случаев, кожный зуд – 50%, тошнота – 43%, различная по характеру и локализации сыпь – 31%, анальный зуд – 21% и диарея – 12%, что, вероятнее всего, было обусловлено приемом теллапревира. Из всех случаев анемии выраженное падение уровня гемоглобина в диапазоне 66–84 г/л (анемия тяжелой степени) было зафиксировано у 11%. Коррекция подобного явления проводилась редуциацией дозы рибавирина и переливанием эритроцитарной массы. Интересно отметить, что сокращение суммарной полученной дозы рибавирина у 4 пациентов, прошедших короткий курс терапии, не повлияло на вероятность достижения УВО12. Сыпь, занимающая более 39%, но менее половины поверхности тела у 10 (4,9%) пациентов, не была поводом для отмены теллапревира

¹¹ ГБУЗ МО «Люберецкая районная больница № 2»; 140006, Московская область, г. Люберцы, Октябрьский проспект, 338, Российская Федерация

¹² ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница»; 141009, Московская область, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24, Российская Федерация



и не повлияла на комплаенс. Не было отмечено прямой зависимости между степенью выраженности нежелательного явления, назначением сопутствующей терапии и снижением вероятности УВО12. Таким образом, несмотря на несколько большую долю развившихся побочных эффектов, зарегистрированных нами, по сравнению с результатами регистрационных исследований теллапревира [7, 8], наличие и степень выраженности этих нежелательных явлений не послужили причиной отказа от терапии или ее отмены.

Обсуждение

Результаты клинических исследований, проведенных с участием пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа на стадии начальных изменений ткани печени, ранее не получавших противовирусной терапии, ясно показывают, что при помощи исходных показателей и переменных, получаемых в ходе проводимой терапии, можно с высокой долей вероятности идентифицировать пациентов, у которых будет получена высокая результативность, используя как стандартную, так и «тройную» противовирусную терапию. Генетический статус IL28B для таких пациентов является лучшим исходным прогностическим фактором УВО. В частности, вероятность УВО на фоне стандартной противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа без выраженного фиброза печени с СС генотипом IL28B составляет более 80% [6]. Подобный уровень УВО удалось достигнуть в аналогичной популяции пациентов, которые получали в качестве третьего компонента терапии теллапревир (90%). В этой связи в качестве единственного преимущества «тройной» терапии по сравнению со стандартной можно рассматривать потенциальную возможность укорочения длительности лечения, что нам представляется весьма значимым даже с учетом более высоких затрат на лечение и широкого спектра побочных эффектов. Сокращение сроков терапии хронического гепатита С сопряжено с высоким риском рецидива инфекции. Именно поэтому важными составляющими в принятии подобного решения являются детальный скрининг пациента и надлежащий мониторинг показателей в процессе проведения противовирусной терапии. Обязательным условием всех этапов оценки эффективности лечения служит использование высокочувствительной ПЦР, позволяющей минимизировать погрешности в интерпретации результатов вирусологических исследований. Так, результат оценки эффективности лечения,

Горшилина Надежда Андреевна – заведующая терапевтическим отделением¹³

Самсонов Марина Леонидовна – врач-терапевт¹³

Синицына Виктория Александровна – врач-терапевт¹³

Киян Светлана Ильинична – заведующая инфекционным отделением, врач-инфекционист¹³

Кудря Ольга Анатольевна – заведующая инфекционным отделением¹⁴

Чернявская Галина Гурьевна – заведующая дневным стационаром¹⁵

расцененной как авиремия при аналитической чувствительности метода в 50 МЕ/мл и выше, вынуждает принимать решение о дальнейшей тактике противовирусной терапии «вслепую» [28], при этом современные тест-системы с минимальным пороговым значением в 10–12 МЕ/мл сводят подобные сомнения к нулю. Кроме того, факт обнаружения 98% рецидивов инфекции в первые 12 недель периода наблюдения при использовании высокочувствительных вирусологических тестов ПЦР позволяет сократить сроки конечной оценки эффективности лечения вдвое [29].

Предварительные результаты проведенного нами исследования показывают возможность селекции пациентов на этапе скрининга и индивидуализации выбора схемы и длительности противовирусной терапии для достижения максимальных результатов лечения. Полученная тотальная эффективность укороченного курса «тройной» противовирусной терапии является оптимальной точкой приложения для пациентов, которые составляют существенную долю всех выявляемых случаев хронического гепатита С 1-го генотипа. Результаты аналогичных исследований подтверждают предположение о том, что вероятность рецидива репликации вируса гепатита С может быть практически исключена в случае меньшей длительности заболевания и отсутствия генетических барьеров, обуславливающих резистентность к современным препаратам противовирусной терапии [23, 30]. Полученные данные позволили доказать важную роль IL28B в оценке шансов достижения УВО. Несмотря на то что исследование не завершено, полученные промежуточные результаты однозначно свидетельствуют в пользу выбора укороченного курса «тройной» противовирусной терапии у пациентов с СС-генотипом IL28B, достигших полного БВО. Существенными преимуществами 12-недельного курса противовирусной терапии являются также сокращение финансовых затрат на последующую стандартную терапию и более высокий комплаенс. Хотя по сравнению с данными регистрационных исследований теллапревира нами и был получен чуть больший процент зарегистрированных побочных эффектов, степень их выраженности была меньше, а переносимость – лучше. Это, в том числе, могло быть обусловлено субъективным восприятием укороченного курса противовирусной терапии, меньшей длительностью нежелательного явления и отсутствием дополнительных негативных влияний последующей стандартной противовирусной терапии. Представляется важным отметить, что в качестве

¹³ ГБУЗ МО «Одинцовская центральная больница»; 143000, Московская область, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, 3, Российская Федерация

¹⁴ Медицинский центр «Новые медтехнологии»; 140105, Московская область, г. Раменское, Северное шоссе, 15, Российская Федерация

¹⁵ ГАУЗ МО «Химкинская центральная клиническая больница»; 141411, Московская область, г. Химки, Куркинское шоссе, 11, Российская Федерация



препарата прямого противовирусного действия в составе приведенной схемы «тройной» противовирусной терапии может быть использован симепревивир.

Заключение

Полученные результаты указывают на то, что 12-недельный курс «тройной» комбинированной

терапии теллапревиром, пегилированным интерфероном и рибавирином оптимален для достижения тотального излечения ранее не леченных пациентов с хроническим гепатитом С 1-го генотипа, являющихся носителями генотипа СС IL28В, на начальных стадиях заболевания печени при условии достижения БВО, зарегистрированного высокочувствительным методом ПЦР. ©

Литература / References

- Marinho RT, Barreira DP. Hepatitis C, stigma and cure. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6703–9. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6703.
- Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, Gonzalez AT, Perez YM, Soler EA, Garcia AY, Blanco LP. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study. *J Hepatol.* 2013;58(3):434–44. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.023.
- Li DK, Chung RT. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis. *Cancer.* 2015. doi: 10.1002/cncr.29528. [Epub ahead of print].
- Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med.* 2013;19(7):837–49. doi: 10.1038/nm.3248.
- Tapper EB, Afdhal NH. Is 3 the new 1: perspectives on virology, natural history and treatment for hepatitis C genotype 3. *J Viral Hepat.* 2013;20(10):669–77. doi: 10.1111/jvh.12168.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361(6):580–93. doi: 10.1056/NEJMoa0808010.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;365(11):1014–24. doi: 10.1056/NEJMoa1014463.
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405–16. doi: 10.1056/NEJMoa1012912.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195–206. doi: 10.1056/NEJMoa1010494.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1207–17. doi: 10.1056/NEJMoa1009482.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2417–28. doi: 10.1056/NEJMoa1013086.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(2):392–420. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
- Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat.* 2012;19(7):449–64. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01617.x.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009;41(10):1105–9. doi: 10.1038/ng.449.
- Christensen PB, Krarup HB, Laursen AL, Madsen PH, Pedersen C, Schlichting P, Orholm M, Ring-Larsen H, Bukh J, Krogsgaard K. Negative HCV-RNA 2 weeks after initiation of treatment predicts sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(8–9):1115–9. doi: 10.3109/00365521.2012.694905.
- Singal AK, Jampana SC, Anand BS. Peginterferon alfa-2a is superior to peginterferon alfa-2b in the treatment of naïve patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2221–6. doi: 10.1007/s10620-011-1765-0.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461(7262):399–401. doi: 10.1038/nature08309.
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spen-gler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet.* 2009;41(10):1100–4. doi: 10.1038/ng.447.
- Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, Stoehr A, Yeh CT, Marcellin P, Wiedmann RT, Hwang PM, Caro L, Barnard RJ, Lee AW; MK-7009 Protocol 007 Study Group. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized phase II study. *Hepatology.* 2012;56(3):884–93. doi: 10.1002/hep.25743.
- Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Stoehr A, Gane EJ, Serfaty L, Bhanja S, Barnard RJ, An D, Gress J, Hwang P, Mobashery N. A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. *J Hepatol.* 2013;59(1):11–7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.008.
- Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poynard T, Morgan TR, Molony C, Pedicone LD, Sings HL, Burroughs MH, Sniukiene V, Boparai N, Gote-ti VS, Brass CA, Albrecht JK, Bacon BR; SPRINT-2



- and RESPOND-2 Investigators. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*. 2012;143(3):608–18.e1–5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.011.
22. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013;58(6):1918–29. doi: 10.1002/hep.26641.
23. Bronowicki JP, Hezode C, Bengtsson L, Pol S, Bourliere M, Serfaty L, De Ledinghen V, Tran A, Benhamou Y, Grange JD, Mathurin P, Marcellin P, Trepo C, Zarski JP, Seepersaud S, Kelliher K, Botfield M, Pawlotsky JM. 100% SVR in IL28B SNP rs12979860 C/C patients treated with 12 weeks of telaprevir, peginterferon and ribavirin in the PROVE2 trial. *J Hepatol*. 2012;56(Suppl A2):430–1. Available from: http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_43.htm
24. Sulkowski MS, Asselah T, Lalezari J, Ferenci P, Fainboim H, Leggett B, Bessone F, Mauss S, Heo J, Datsenko Y, Stern JO, Kukolj G, Scherer J, Nehmiz G, Steinmann GG, Böcher WO. Falda-
- previr combined with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 HCV: SILEN-C1 trial. *Hepatology*. 2013;57(6):2143–54. doi: 10.1002/hep.26276.
25. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;52(2):421–9. doi: 10.1002/hep.23690.

A short course of triple telaprevir-based antiviral therapy: the principles of patients selection

Bogomolov P.O. • Matsievich M.V. • Kokina K.Yu. • Kuz'mina O.S. • Koblov S.V. • Voronkova N.V. • Petrachenkova M.Yu. • Bueverov A.O. • Uvarova O.V. • Fedosova E.V. • Trofimova M.N. • Beznosenko V.D. • Kudryavtseva E.N. • Kondratenko E.M. • Gorbunova L.S. • Shilkina I.M. • Sheshukova T.N. • Kovalev I.N. • Sadovskaya G.V. • Kosheleva N.V. • Gumerova Yu.Yu. • Azarova I.N. • Ivannikova S.V. • Cherenkova E.N. • Gorshilina N.A. • Samsonyan M.L. • Sinitsyna V.A. • Kiyan S.I. • Kudrya O.A. • Chernyavskaya G.G.

Background: The beginning of a new era of direct acting antivirals sets up its own rules, that is, to achieve the highest efficacy with the shortest duration of treatment. It is assumed that the use of the first generation of direct acting antivirals, similarly to interferon-free regimens, would allow for personalization of approaches to their prescriptions.

Aim: To identify the most important parameters that can predict the greatest efficacy of triple antiviral therapy of 12 week duration in patients with chronic hepatitis C genotype 1.

Materials and methods: The study included 204 patients with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 at an early stage of liver disease (METAVIR score F0-F2), who were either treatment-naïve or had a history of relapse after standard of care antiviral therapy. In addition to routine work-up, all patients were screened for IL28B polymorphism; in the course of the treatment viral

kinetics was assessed by an ultrasensitive polymerase chain reaction (PCR) (with lower limit of quantification of 12 IU/ml). Duration of the triple therapy (pegylated interferon- α 2a, ribavirin and telaprevir) was reduced to 12 weeks if a rapid virological response was achieved; otherwise the patients continued their treatment in according with guidelines.

Results: A complete rapid virological response was achieved in 174 patients (81.6%), in whom the duration of triple therapy was 12 weeks. According to the protocol, 25 patients with a partial rapid virological response continued their standard antiviral therapy for 12 weeks more. In those who achieved a rapid virological response, there was an association between IL28B-CC genotype at rs12979860 and maintenance of zero viremia at 12 weeks after termination of antiviral therapy ($r=0.38$, $p<0.001$). In all such patients there was a stable virological response at 12 weeks of the follow-up. Monitoring

of viral load after 14 days of antiviral treatment was not predictive of its success. The preliminary results of a shortened (12 week) course of triple telaprevir-based viral therapy allowed to identify the most significant parameters of 100% efficacy, i.e., absence of the virus in blood at 12 weeks after termination of antiviral therapy.

Conclusion: A 12 week course of triple telaprevir-based combination therapy is an optimal regimen for achievement of a stable virological response after 12 weeks of the follow-up in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 or with a relapse after previous conventional antiviral treatment, who have IL28B – CC polymorphism, are at an early stage of liver disease and who achieve a rapid complete virological response confirmed by a highly sensitive PCR.

Key words: chronic hepatitis C, short course of antiviral therapy, telaprevir, IL28B, sustained virological response.



26. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139(1):120–9.e18. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.013.
27. Lanini S, Mammone A, Puro V, Girardi E, Bruzzi P, Ippolito G. Triple therapy for hepatitis C improves viral response but also increases the risk of severe infections and anaemia: a frequentist meta-analysis approach. *New Microbiol*. 2014;37(3):263–76.
28. Knop V, Teuber G, Klinker H, Möller B, Rasenack J, Hinrichsen H, Gerlach T, Spengler U, Buggisch P, Neumann K, Sarrazin C, Zeuzem S, Berg T. Prediction of minimal residual viremia in HCV type 1 infected patients receiving interferon-based therapy. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):190–8.
29. Feng B, Yang RF, Zhang HY, Luo BF, Kong FY, Rao HY, Jin Q, Cong X, Wei L. Early predictive efficacy of core antigen on antiviral outcomes in genotype 1 hepatitis C virus infected patients. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(4):390–8. doi: 10.1016/j.bjid.2015.04.007.
30. Nelson DR, Poordad F, Feld JJ, Fried MW, Jacobson IM, Pockros PJ, Sulkowski MS, Zeuzem S, Bengtsson L, George S, Friedman MI. High SVR rates (SVR4) for 12-week total telaprevir combination therapy in IL28B cc treatment-naives and prior relapsers with G1 chronic hepatitis C: CONCISe interim analysis. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2013). Amsterdam. April 24–28, 2013. Abstract 881. Available from: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_61.htm

Bogomolov Pavel Olegovich – PhD, Deputy Chief Physician in Clinical and Diagnostic Operations¹; Head of the Moscow Regional Hepatology Center

Matsievich Mariya Vladislavovna – PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology and Hepatology¹
 ✉ 92–347 Altuf'evskoe shosse, Moscow, 127349, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 100 51 22.
 E-mail: macievich@gmail.com

Kokina Kseniya Yur'evna – Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Kuz'mina Ol'ga Sergeevna – PhD, Head of the Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Koblov Sergey Vyacheslavovich – Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Voronkova Natal'ya Vasil'evna – PhD, Specialist in Infectious Diseases, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Petrachenkova Mariya Yur'evna – Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Bueverov Aleksey Olegovich – MD, PhD, Professor, Chair of Medical and Social Expert Assessment and Out-Patient

Therapy of the Postgraduate Medical Training Faculty, Leading Research Fellow, Department of Research on Innovative Therapy, Research Center²

Uvarova Ol'ga Vladimirovna – Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Fedosova Ekaterina Vladimirovna – Physician, Day Care Unit, Consultative and Diagnostics Department¹

Trofimova Marina Nikolaevna – PhD, Specialist in Infectious Diseases, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Beznosenko Valeriy Daniilovich – Specialist in Infectious Diseases, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Kudryavtseva Elena Nikolaevna – PhD in Biology, Head of Laboratory of AIDS and Viral Hepatitis¹

Kondratenko Elena Mikhaylovna – Specialist in Infectious Diseases³

Gorbunova Lyudmila Stepanovna – Physician, Day Care Unit⁴

Shilkina Irina Mikhaylovna – Head of Department of Infectious Diseases⁵

Sheshukova Tat'yana Nikolaevna – Internist, Day Care Unit⁶

Kovalev Igor' Nikolaevich – Internist, Day Care Unit⁷

Sadovskaya Galina Vladimirovna – Head of Department of Infectious Diseases⁸

Kosheleva Natal'ya Vladimirovna – Specialist in Infectious Diseases⁸

Gumerova Yulia Yur'evna – Specialist in Infectious Diseases⁹

Azarova Irina Nikolaevna – Head of Day Care Unit¹⁰

Ivannikova Svetlana Vladimirovna – Head of Day Care Unit¹¹

Cherenkova Ekaterina Nikolaevna – Gastroenterologist¹²

Gorshilina Nadezhda Andreevna – Head of Department of Internal Medicine¹³

Samsyan Marina Leonidovna – Internist¹³

Sinitsyna Viktoriya Aleksandrovna – Internist¹³

Kiyan Svetlana Il'ichna – Head of Department of Infectious Diseases, Specialist in Infectious Diseases¹³

Kudrya Ol'ga Anatol'evna – Head of Department of Infectious Diseases¹⁴

Chernyavskaya Galina Gur'evna – Head of Day Care Unit¹⁵

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

³ Dubna Municipal Hospital; 30 Karla Marksa ul., Dubna, Moskovskaya oblast', 141980, Russian Federation

⁴ Dmitrov Municipal Hospital; 2 Kamenka d., Dmitrovskiy rayon, Moskovskaya oblast', 141894, Russian Federation

⁵ Domodedovo Central Municipal Hospital; 9 Pirogova ul., Tsentral'nyy mkr., Domodedovo, Moskovskaya oblast', 142005, Russian Federation

⁶ Out-Patient Clinic of the "Zarya Podmoskov'ya" Hospital, Domodedovo Central Municipal Hospital; 7 Mirnaya ul., s. Rastunovo, gorodskoy okrug Domodedovo, Moskovskaya oblast', 142062, Russian Federation

⁷ Medical Unit, Domodedovo Central Municipal Hospital; 13/19 Il'yushina ul., mkr. AviatSIONnyy, Domodedovo, Moskovskaya oblast', 142000, Russian Federation

⁸ Zhukovskiy Municipal Clinical Hospital; 1 Frunze ul., Zhukovskiy, Ramenskiy rayon, Moskovskaya oblast', 140181, Russian Federation

⁹ Kolomna Central District Hospital; 318 Oktyabr'skoy revolyutsii ul., Kolomna, Moskovskaya oblast', 140407, Russian Federation

¹⁰ Krasnogorsk Municipal Hospital No. 1; 4 Karbysheva ul., Krasnogorsk, Moskovskaya oblast', 143400, Russian Federation

¹¹ Lyubertsy District Hospital No. 2; 338 Oktyabr'skiy prospekt, Lyubertsy, Moskovskaya oblast', 140006, Russian Federation

¹² Mytishchi Town Clinical Hospital; 24 Kominternaya ul., Mytishchi, Moskovskaya oblast', 141009, Russian Federation

¹³ Odintsovo Central Hospital; 3 Marshala Biryuzova ul., Odintsovo, Moskovskaya oblast', 143000, Russian Federation

¹⁴ Medical Center "New Medtechnologies"; 15 Severnoe shosse, Ramenskoe, Moskovskaya oblast', 140105, Russian Federation

¹⁵ Khimki Central Clinical Hospital; 11 Kurkinskoe shosse, Khimki, Moskovskaya oblast', 141411, Russian Federation