

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ, ВКЛЮЧАВШИХ ФОСФАЗИД ИЛИ ТЕНОФОВИР

А.В. Кравченко<sup>1</sup>, У.А. Куимова<sup>1</sup>, О.С. Ефремова<sup>1</sup>, Э.С. Иванова<sup>2</sup>, А.А. Попова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup>Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Россия

### Comparison of efficacy and safety of antiretroviral first-line therapy with phosphazide or tenofovir

A.V. Kravchenko<sup>1</sup>, U.A. Kuimova<sup>1</sup>, O.S. Efremova<sup>1</sup>, E.S. Ivanova<sup>2</sup>, A.A. Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance

<sup>2</sup>Perm Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infection Diseases, Perm, Russia

#### Резюме

**Цель:** сравнение эффективности и безопасности схем АРТ, включавших TDF или ФАЗТ, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения.

**Материалы и методы:** под наблюдением находилось 85 взрослых больных ВИЧ-инфекцией. Группу 1 составили 60 больных, которые получали TDF/FTC + EFV. Во вторую группу было включено 25 пациентов, получавших ФАЗТ + 3ТС + EFV. Исследование было нерандомизированным, сравнительным, группы пациентов были сопоставимы по основным показателям. Эффективность и безопасность лечения оценивали в течение первых 24 недель терапии.

**Результаты:** через 24 недели терапии у 74,5 % больных 1 группы и у 87,5 % 2 группы уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл (МИТТ-анализ). Увеличение медианы количества CD4+лимфоцитов после 24 недель лечения составило 143 и 135 клеток/мкл соответственно. Большинство НЯ (в том числе все НЯ, приведшие к изменению или отмене схемы лечения) были связаны с применением EFV. У 22,4 % пациентов, получавших TDF, была отмечена транзиторная протеинурия, а у 17,2 % отклонения уровня креатинина крови легкой степени выраженности. Наиболее безопасными были препараты ФАЗТ, FTC и 3ТС. Наиболее частым НЯ, связанным с использованием ФАЗТ, было снижение содержания гемоглобина и количества эритроцитов легкой степени.

**Заключение.** Исследование, проведенное в условиях, приближенных к реальной клинической практике, показало, что обе схемы АРТ первой линии, включающие, помимо 3ТС (FTC) и EFV, препараты Тенофовир или Фосфазад, были высокоэффективны и безопасны в течение первых 24 недель лечения. ФАЗТ является препаратом выбора в схемах АРТ первой линии при наличии противопоказаний к назначению TDF и/или ABC.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, АРТ, фосфазад, TDF.

#### Abstract

**The aim of the study** was to compare the efficacy and safety of ART regimens, which included TDF or PhAZT, in patients with HIV infection who had not received treatment previously.

**Patients.** The study included 85 adult patients with HIV infection. Group 1 consisted of 60 patients who received TDF/FTC + EFV. The second group included 25 patients who received PhAZT + 3TC + EFV. The study was not randomized, comparative, patient groups were similar in terms of the main indicators. The efficacy and safety of the treatment was assessed during the first 24 weeks of therapy.

**Results.** After 24 weeks of therapy, 74,5 % of patients in Group 1 and 87,5 % of patients in Group 2 had less than 50 copies/ml of HIV RNA (MITT analysis). The increase in the median CD4 + lymphocytes after 24 weeks of treatment was 143 and 135 cells/ $\mu$ l, respectively. Most of the AE (including all AE that caused change or cancellation of the treatment regimen) were associated with the use of EFV. In 22,4 % of patients receiving TDF, transient proteinuria was noted, and in 17,2 % — deviation of blood creatinine level deviation of mild severity. The safest drugs included PhAZT, FTC and 3TC. The most frequent AE associated with the use of PhAZT, there was a slight decrease in hemoglobin and red blood cell count.

**Conclusion.** The study conducted in the conditions close to real clinical practice showed that both first-line ART regimens, including TDF or Phosphazide in addition to 3TC (FTC) and EFV antiretroviral drugs, were highly effective and safe during the first 24 weeks of treatment. PhAZT is a drug of choice in the schemes of ART of the first line in the presence of contraindications to the prescription of TDF and/or ABC.

**Key words:** HIV infection, ART, phosphazide, TDF.

## Введение

В настоящее время, согласно национальным рекомендациям по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации (Клинический протокол 2017) в состав предпочтительной схемы антиретровирусной терапии (АРТ) первой линии рекомендуют включать 2 препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) тенофовир (TDF) или абакавир (ABC) в сочетании с эмтрицитабином (FTC) или ламивудином (ЗТС). В качестве третьего препарата следует назначать ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) препарат эфавиренз (EFV) [1].

Поскольку пациентам необходимо принимать АРТ в течение всей жизни, следует учитывать наличие у больных сопутствующих заболеваний для выбора наиболее безопасного терапевтического режима. При назначении TDF необходимо оценивать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и снижение минеральной плотности костной ткани, так как снижение СКФ менее 50 мл/мин ограничивает использование TDF. Для выбора схемы АРТ с ABC ограничением является наличие риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и положительного результата теста на HLAB 5701 [1, 2].

Для достижения максимальной эффективности (вирусологической и иммунологической), а также хорошей и длительной безопасности схемы АРТ необходим индивидуальный подход к выбору терапевтического режима. Если пациент не может получать TDF или ABC, целесообразно использовать альтернативный вариант схемы АРТ. В альтернативный режим АРТ вместо TDF или ABC можно включить препарат фосфазид (ФАЗТ) [1]. Препарат Фосфазид с 1999 г. разрешен к применению на территории Российской Федерации, широко используется специалистами в клинической практике и до сих пор является единственным оригинальным отечественным препаратом из группы НИОТ для лечения ВИЧ-инфекции [3].

**Цель исследования** — сравнение эффективности и безопасности схем АРТ, включавших TDF или ФАЗТ, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 85 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ. У всех пациентов была установлена субклиническая стадия (3 стадия) ВИЧ-инфекции или стадия вторичных заболеваний 4А. На момент включения в исследование каких-либо вторичных заболеваний у пациентов выявлено не было. Исследование было нерандомизированным, сравнительным, группы пациентов были сопоставимы по основным показателям (табл.). В исследование не включали больных ВИЧ-инфекцией и острыми или хроническими вирусными гепатитами. Группу 1 составили 60 больных, которым впервые была назначена схема АРТ, включавшая комбинацию TDF/FTC + EFV. Во вторую группу было включено 25 пациентов, получавших ФАЗТ + ЗТС + EFV. До начала терапии РНК ВИЧ была равна 4,8 lg копий/мл (группа 1) и 4,56 lg копий/мл (группа 2); медиана количества CD4+ лимфоцитов составляла 349 и 355 клеток/мкл соответственно. Лечение пациентам назначали в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике. Перед началом терапии все пациенты подписали информированное согласие на назначение схемы АРТ и обработку их персональных данных. Эффективность и безопасность лечения оценивали в течение первых 24 недель терапии, которые завершили 47 больных 1 группы и 24 пациента 2 группы. В группе 1 из исследования выбыло 13 больных: 7 в связи с нежелательными явлениями (НЯ), из которых 4 НЯ были связаны со схемой АРТ (с приемом EFV), а 3 НЯ — не связаны. 5 больных выбыли из-за потери из-под наблюдения и 1 — из-за отказа от терапии (отозвал свое информированное согласие). Среди больных 2 группы выбыл только 1 больной из-за отказа от лечения (отзыв информи-

Таблица

**Характеристики пациентов, включенных в исследование**

Параметры	Группа 1 (TDF) N=60	Группа 2 (ФАЗТ) N=25
Мужчины/женщины (%)	65/35	64/36
Возраст (M ± , годы)	33,4 ± 8,3	35,7 ± 5,9
РНК ВИЧ (медиана lg копий/мл)	4,80	4,55
CD4+ лимфоциты (медиана клеток/мкл)	349	355
Завершило 24 недели АРТ, n (%)	47 (78,3%)	24 (96%)
Выбыло из-за НЯ, связанных с лечением, n (%)	4 (6,7%)	0
Выбыло из-за НЯ, не связанных с лечением, n (%)	3 (5%)	0
Потеря из-под наблюдения, n (%)	5 (8,3%)	0
Отказ от терапии, n (%)	1 (1,7%)	1 (4%)

рованного согласия). Количество CD4+ лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии, уровень РНК ВИЧ — методом ПЦР (чувствительность теста 50 копий/мл). Исследования проводили до начала, а также через 4, 12 и 24 недели после начала АРТ. Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (MITT = modified intent-to-treat), включала в анализ больных, завершивших 24 недели лечения и выбывших из исследования в связи с развитием НЯ, связанных с терапией, которых приравнивали к неудаче лечения. В анализ не включали больных, выбывших из-за причин, непосредственно не связанных с АРТ. Таким образом, в MITT-анализ был включен 51 больной 1-й группы и 24 пациента 2-й группы. Также применяли ОТ-анализ, при котором учитывали только пациентов, завершивших 24 недели лечения.

Безопасность схемы АРТ оценивали по частоте развития НЯ различной степени тяжести по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, жизненных показателей, лабораторных исследований. Параметры анализа периферической крови и биохимического анализа крови исследовали до лечения, через 4, 12 и 24 недели терапии.

Внутригрупповые изменения параметра оценивали с помощью t-теста Стьюдента (для нормально распределённых данных) или знакового критерия Вилкоксона (Манна — Уитни) (для данных, не имеющих нормального распределения). В качестве теста на нормальность распределения использовали тест Шапиро — Уилка. Использовали компьютерную программу Biostat.

### Результаты и обсуждение

Спустя 4 недели после начала терапии у 86% и 92% больных уровень РНК ВИЧ снизился на 1lg и более. Через 12 недель лечения у 81,5% и 79,2% больных обеих групп уровень РНК ВИЧ был менее 400 копий/мл, а после 24 недель — у 74,5% и 87,5% — менее 50 копий/мл соответственно (MITT-анализ,  $p > 0,05$ ; рис.). При использовании ОТ-анализа через 24 недели лечения доля больных с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл составляла 80,9% и 87,5% соответственно. У 22 больных 1 группы и у 5 больных 2 группы до начала лечения уровень РНК ВИЧ превышал 100 000 копий/мл. Через 24 недели терапии (MITT-анализ) уровень РНК ВИЧ менее 50 копий/мл регистрировали у 14 (63,6%) и 5 (100%) пациентов соответственно ( $p > 0,05$ ).

Прирост количества CD4+ лимфоцитов по медиане через 12 недель терапии составил 122 и 94 клетки/мкл, а спустя 24 недели — 143 и 135 клеток/мкл соответственно. Таким образом, оба терапевтических режима продемонстрировали сопоставимую вирусологическую и иммунологическую эффективность в течение первых 24 недель лечения.

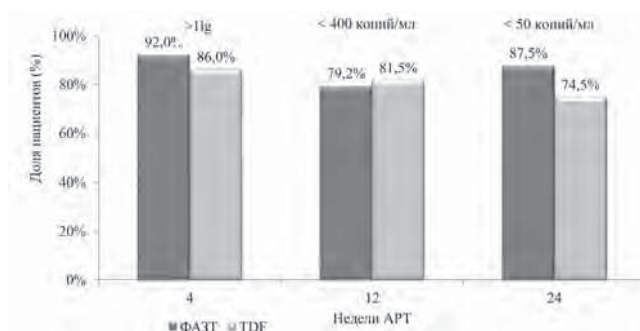


Рис. Доля пациентов со снижением уровня РНК ВИЧ в процессе терапии

У 3 из 4 больных 1 группы схема АРТ была изменена в связи с развитием аллергических реакций, обусловленных приемом EFV. Еще у 1 пациента 1 группы схема АРТ была отменена из-за развития цитолитического синдрома (повышение уровней АСТ, КФК, ЛДГ до 4 степени токсичности), связанного с применением EFV. Среди пациентов, получавших ФАЗТ+ЗТС+EFV, отмены терапии, обусловленной развитием НЯ, не было.

У 80% больных обеих групп регистрировали НЯ со стороны центральной нервной системы, связанные или вероятно связанные с приемом EFV. Как правило, у пациентов отмечали развитие депрессии, кошмарных сновидений, нарушений сна, внимания, раздражительности, перепадов настроения, агрессивности, апатии. Ни у одного из пациентов не были выявлены НЯ тяжелой степени тяжести, в результате которых схема АРТ была частично изменена или отменена целиком.

Оценка изменений показателей периферической крови показала, что наиболее частыми НЯ в течение первых 24 недель лечения у 7,1–14,3% больных 1 группы были лейкопения и нейтропения легкой степени тяжести, не потребовавшие какой-либо коррекции. У пациентов 2 группы лейкопения легкой степени (не достигавшая 1 степени токсичности) имела место у 2 пациентов (8%). Влияния режима АРТ, включавшего TDF, на количество эритроцитов и уровень гемоглобина отмечено не было. В группе больных, получавших ФАЗТ, через 8–12 недель терапии отмечено легкое снижение (относительно исходных значений) уровня гемоглобина (в 35% случаев) и количества эритроцитов (80%). Вместе с тем, необходимо отметить, что ни в одном случае изменение этих показателей не достигало 1 степени токсичности и, соответственно, не потребовало какого-либо вмешательства в процесс лечения.

Поскольку в исследование не включали больных, страдающих вирусными гепатитами, то до начала исследования только у 4,0–6,7% пациентов отмечали повышение уровней АлАТ и /или АсАТ

1 степени токсичности (повышение менее чем в 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений). В течение 24 недель исследования каких-либо существенных колебаний уровней АсАТ и АлАТ у больных всех групп выявлено не было. Другие показатели биохимического анализа крови (креатинин, мочевины, альбумин, гамма-ГТТ, ЛДГ, КФК, холестерин, глюкоза) изменялись незначительно. Изменения лабораторных показателей, как правило, не превышали 1–2 степень токсичности и не требовали изменения схемы АРТ или проведения корректирующей терапии, за исключением 1 больного из 1 группы, у которого имел место цитолитический синдром, обусловленный приемом EFV. У 22,4% пациентов 1 группы была отмечена транзиторная протеинурия, а у 17,2% отклонения уровня креатинина крови легкой степени выраженности. У больных 2-й группы в 1 случае (4%) регистрировали некоторое повышение уровня креатинина, значения которого (до 134 ммоль/л) были ниже 1 степени токсичности. Еще у 1 больного 2 группы однократно обнаруживали небольшое (0,25 г/л) содержание белка в моче.

### Заключение

Исследование, проведенное в условиях, приближенных к реальной клинической практике, показало, что обе схемы АРТ первой линии, включающие, помимо ЗТС (FTC) и EFV, препараты Тенофовир или Фосфазид, были высокоэффективны в течение первых 24 недель лечения, в том числе и у больных ВИЧ-инфекцией с исходно высоким уровнем РНК ВИЧ (более 100 000 копий/мл). Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл составила 74,5% и 87,5% (МИТТ-анализ). Об иммунологической эффективности оцениваемых режимов АРТ свидетельствовало увеличение медианы количества CD4+ лимфоцитов на 143 и 135 клеток/мкл после 24 недель лечения соответственно.

Сходные результаты были получены при сравнении схем АРТ, включавших ФАЗТ или АВС в сочетании с ЗТС и EFV. Оба терапевтических режима были высокоэффективны (вирусологически и иммунологически) и безопасны, поскольку в процессе лечения не было выявлено существенных НЯ, вследствие которых схема АРТ была отменена или изменена [4].

В реальной клинической практике режим TDF (ABC) + ЗТС (FTC) + EFV возможно принимать 1 или 2 раза в сутки в количестве 2–4 таблеток/сутки. Схему ФАЗТ + ЗТС + EFV необходимо принимать 2 раза в сутки, а общее число таблеток равно 5. В настоящее время завершается процесс государственной регистрации первого отечественного комбинированного препарата Фосфазид/Ламивудин (Фосфаладин®) [5]. С учетом включения этого препарата в режимы первой линии терапии коли-

чество таблеток в сутки уменьшится до 3 (Фосфаладин® + EFV).

Оценивая безопасность обоих исследуемых режимов АРТ, следует отметить, что большинство НЯ (в том числе все НЯ, приведшие к изменению или отмене схемы лечения) были связаны с применением EFV. Наиболее безопасными были препараты ФАЗТ, FTC и ЗТС. При назначении препарата TDF необходимо обращать внимание на показатели анализа мочи и определять скорость клубочковой фильтрации, а перед назначением АВС необходимо провести исследование крови на HLAB5701 и целесообразно оценить риск развития у пациента сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Таким образом, ФАЗТ является препаратом выбора в схемах первой линии при наличии противопоказаний к назначению TDF и/или АВС [1].

Наиболее частым НЯ, связанным с использованием ФАЗТ, было снижение содержания гемоглобина и количества эритроцитов легкой степени. Проведенные ранее исследования показали, что при наличии вирусологического ответа и развитии анемии легкой степени, обусловленной терапией ФАЗТ, возможно двукратное уменьшение дозы препарата (до 400 мг/сутки) без риска снижения вирусологической и иммунологической эффективности лечения. При снижении суточной дозы ФАЗТ вдвое было достигнуто восстановление уровня гемоглобина, сопоставимое с заменой ФАЗТ другим препаратом [6].

В июне 2017 г. на территории Российской Федерации зарегистрирован первый отечественный препарат из группы ННИОТ — Элсультавирин (ESV). Сравнительные исследования схем АРТ, включавших ESV или EFV, продемонстрировали сопоставимую вирусологическую и иммунологическую эффективность обоих терапевтических режимов в течение 48 недель лечения, при этом безопасность схемы, включавшей ESV, была существенно выше [7]. Режим АРТ, состоящий из Фосфаладина® и Элсультавирина, представляется весьма перспективным для применения в качестве терапии первой линии. Необходимо отметить, что все препараты данного режима являются отечественными и их выпуск включает полный производственный цикл на территории России (включая производство субстанции).

### Литература

1. Покровский, В.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией 2017. (Клинический протокол) / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 6, приложение 1. — 80 с.
2. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 9.0; October, 2017). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>).

3. Кравченко, А.В. Фосфазид : монография / А.В. Кравченко, Г.А. Галегов, В.Г. Канестри. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017. — 208 с.

4. Иванова, Э.С. Фосфазид и ламивудин как нуклеозидная основа схем первого ряда антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции / Э.С. Иванова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2016. — № 4. — С. 75–80.

5. Хохлов, А.Ф. Разработка и регистрация комбинированного лекарственного препарата для лечения ВИЧ-инфекции на основе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) — фосфазид и ламивудина / А.Ф. Хохлов, Б.В. Бровченко, А.А. Смирнов // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2016. — № 1(14). — С. 48–62.

6. Сизова, Н.В. Оценка эффективности и безопасности схем АРТ, содержащих низкие дозы фосфазид / Н.В. Сизова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 61–66.

7. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабном — многоцентровое сравнительное исследование с эфавирензом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение / А.В. Кравченко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15, № 3. — С. 5–13.

## References

1. Pokrovsky V. V., Yurin O. G., Kravchenko A. V., Belyaeva V. V., Ermak T. N., Kanestri V. G., Shakhgildyan V. I., Kozyrina N. V., Buravtsova E. V., Narsiya R. S., Khokhlova O. N., Pokrovskaya V. A., Efremova O. S., Konnov V. V., Kuimova U. A., Popova A. A., Voronin E. E., Afonina L. Yu., Vasilyeva I. A., Zimina V. N. National guidelines for dispensary observation and treatment of patients with HIV-infection 2017. (The clinical

Protocol). Epidemiology and infectious diseases. The actual issues. — 2017. — No. 6, the Application. — 1-80 p. (Rus.)

2. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 9.0; October, 2017). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).

3. Kravchenko A. V., Galegov G. A., Kanestri V. G. // Monograph "PHOSPHAZIDE" // -M.: publishing house "MEDPRAKTIKA-M", 2017, 208 p. (Rus.)

4. Ivanova E. S. Phosphazide and lamivudine as a nucleoside basis of the schemes of the first row of antiretroviral therapy for HIV infection. Epidemiology and infectious diseases, 2016, №4, p. 75-80. (Rus.)

5. Khokhlov A. F., Brovchenko V. B., Smirnov A. A. The Development and registration of a combined medicinal product for the treatment of HIV infections is based on nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) — phosphazide and lamivudine. Development and registration of medicines. 2016; 1 (14): 48-62 (Rus.).

6. Sizova N. V., Modestova I. O., Shakhov F. F., Koblevskaia N. V., Klitsenko, O. A., Kravchenko A. V., Yurin O. G., Gusev D. A. Evaluation of the efficacy and safety of ART regimens containing low-dose phosphazide. Journal of Infectology, 2017, 9 (3), 61-66 (Rus.).

7. Kravchenko A. V., Orlova-Morozova E. A., Simonova T. E., Kozyrev O. A., Nagimova F. I., Zakharova N. G., Ivanova E. S., Kuimova U. A., Efremova O. S., Sonin D. B., Chernova O. E., Tonkikh O. S., Yakovlev A. A., Kurina N. V. Pokrovsky V. V., Bychko V. V., Vostokova, N. V. Zozulya, O. V. Efficacy and safety of a new Russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elusulfavirine in combination with tenofovir/emtricitabine — a multicenter comparative study with efavirenz in patients with HIV infection who have not previously received treatment. Infectious diseases, 2017, 15 (3), 5-13 (Rus.).

## Авторский коллектив:

*Кравченко Алексей Викторович* — ведущий научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

*Куимова Ульяна Андреевна* — научный сотрудник СНИО ЭП СПИД ФБУН Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: uyanakuimova@gmail.com

*Ефремова Оксана Станиславовна* — научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: ks517@yandex.ru

*Иванова Эльвира Сергеевна* — заведующая отделом лечебной помощи Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(342)22-75-87, e-mail: aids\_ivanova@mail.ru

*Попова Анна Анатольевна* — научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18; e-mail: asya-med@mail.ru