

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

УДК 616-08+616.36-002+616.98

ПРИМЕНЕНИЕ КАСКАДНОЙ ПЛАЗМОФИЛЬТРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МОНОИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И КОИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С И ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

¹Р.В.Медников, ¹В.И.Рабинович, ^{1,3}С.Н.Кижло, ²А.А.Соколов, ^{1,3}Н.А.Беляков

¹Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия

²Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова, Россия

DOUBLE FILTRATION PLASMAPHERESIS (DFPP) IN COMBINED THERAPY FOR HEPATITIS C VIRUS MONO-INFECTION AND HCV/HIV CO-INFECTION

¹R.V.Mednikov, ¹V.I.Rabinovich, ^{1,3}S.N.Kizhlo, ²A.A.Sokolov, ^{1,3}N.A.Belyakov

¹Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Russia

²Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Russia

³First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Приведены данные литературы о состоянии вопроса медикаментозной терапии гепатита С в мире, ее эффективности и побочных эффектах. Рассмотрен вариант повышения эффективности общепринятой медикаментозной терапии с помощью нового комбинированного метода лечения — VRAD (Virus Removal and ErAdication by DFPP — удаление и эрадикация вируса с использованием каскадной плазмофильтрации), который применяется в Японии с 2008 года. Приведены результаты собственных исследований, выполненных на базе Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями с 2011 по 2013 гг., где проводилась оценка возможностей каскадной плазмофильтрации в сочетании с терапией пегилированными интерферонами и рибавирином (КПФ+ПегИФ+РВ) у пациентов с вирусным гепатитом С (генотип 1), в том числе и инфицированных ВИЧ. Данные об использовании подобной тактики при коинфекции ВГС и ВИЧ представляются впервые.

Ключевые слова: VRAD therapy, DFPP, каскадная плазмофильтрация, гепатит С и коинфекция ВИЧ.

Literature on the effectiveness and side effects of drug therapy for hepatitis C is reviewed. An option for increasing the effectiveness of conventional drug therapy is provided by a novel complex therapeutic modality VRAD (Virus Removal and ErAdication by DFPP) used in Japan since 2008. A combination of DFPP with PEG-Inf preparations and Ribavirin as a therapy for genotype 1 HCV infection including cases of HIV coinfection was evaluated in 2011–2013 at Saint-Petersburg AIDS Center. The results of using such therapy for HCV/HIV coinfection are reported for the first time.

Key words: VRAD therapy, DFPP, HCV/HIV coinfection.

Введение. Взгляды на тактику лечения хронического гепатита С (ХВГС) у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в последнее десятилетие претерпели существенные изменения. До недавнего времени развитие у ВИЧ-инфицированных пациентов оппортунистических инфекций ограничивало ожидаемую продолжительность их жизни. ВИЧ и синдром приобретенного иммунодефицита оставляли в тени ХВГС в течение ряда лет. Однако по-

явление в конце XX века высокоэффективных антиретровирусных препаратов и успехи в предотвращении большинства оппортунистических инфекций способствовали существенному повышению выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 2, 3, 4]. Таким образом, для ВИЧ-инфицированных лиц принципиальное значение приобрели заболевания, не игравшие прежде существенной роли в продолжительности и качестве жизни. В настоящее время ХВГС все

в большей степени определяет тяжесть течения заболевания, качество жизни и смертность ВИЧ-инфицированных пациентов [5, 6].

Коинфекция вирусом гепатита С (ВГС) и ВИЧ достаточно распространена, главным образом потому, что вирусы имеют общие пути передачи. По данным различных авторов, распространенность ХВГС среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 33 до 59%, а у лиц, употребляющих внутривенно наркотические средства, превышает 80% [7].

Исследования последних лет о взаимном влиянии ВИЧ и ВГС друг на друга у коинфицированных пациентов, посвящены в основном клиническим аспектам. Результаты этих наблюдений свидетельствуют, что ВИЧ-инфекция увеличивает риск перинатальной передачи ВГС и ускоряет прогрессирование поражения печени [8].

Проведенные в разных странах исследования показывают, что частота перинатальной передачи ВГС может составлять от 15 до 36% у детей, матери которых были инфицированы вирусами ВИЧ и ВГС. В то же время этот показатель колебался от 0 до 5% в тех случаях, когда у матерей имел место только ВГС. По некоторым наблюдениям ВИЧ-инфекция способствует повышению вирусемии ВГС. У пациентов с ХВГС, коинфицированных ВИЧ, концентрация ВГС в плазме крови и печеночной ткани выше, чем у лиц без коинфекции [9, 10, 11]. Учитывая, что риск внутриутробной передачи ВГС ребенку пропорционален степени вирусной нагрузки у матери, понятен повышенный риск перинатальной передачи ВГС при наличии ВИЧ-инфекции у матери.

Кроме того, у пациентов, коинфицированных ВИЧ и ВГС, более выражены воспалительные процессы в ткани печени, и соответственно — быстрее развивается фиброз печени по сравнению с пациентами, инфицированными только ВГС [6, 12]. По данным некоторых европейских авторов у 25% ВИЧ-инфицированных лиц, употребляющих внутривенно наркотические препараты, через 15 лет от момента инфицирования развивается цирроз печени. Для подобной категории наркопотребителей, которые не инфицированы ВИЧ, цирроз печени через 15 лет наблюдается только у 6,5%. Кроме того, выявлено, что коинфекция ВИЧ/ВГС является независимым неблагоприятным предиктором печеночной недостаточности и летальности у больных с циррозом печени. S.C.Darby и соавт. (1997) определили факт многократного повышения риска летального исхода от последствий тяжелого заболевания печени у пациентов, коинфицированных ВИЧ и ВГС [13]. По результатам ретроспективного анализа причин смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХВГС I.Vica

и соавт. (2001) установили, что лидирующей причиной летального исхода у них является тяжелое заболевание печени [14]. В исследованиях, проведенных в 2009—2010 гг. в США, Испании, Италии показано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХВГС первоочередной причиной летального исхода являются осложнения прогрессирующего хронического заболевания печени. При этом наиболее тяжелое течение ХВГС отмечено при наличии у пациентов 1 генотипа ВГС, наиболее распространенного в США (подтип 1a), России и странах Европы (подтип 1b) [5].

Таким образом, лечение ХВГС является актуальным для любого пациента с коинфекцией ВГС и ВИЧ. Целью терапии ХВГС у ВИЧ-инфицированных больных является излечение ВГС-инфекции, замедление развития фиброза печени, подавление активности хронического воспалительного процесса в печени, что улучшает возможности терапии ВИЧ [15].

Важно, что при стойком ответе на терапию ВИЧ, рецидивы ВГС-инфекции развиваются не чаще, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Это свидетельствует о возможности элиминации ВГС на фоне ВИЧ. Положительный клинический эффект мультилекарственной терапии ВИЧ позволяет предположить, что будущее терапии ХВГС также связано с использованием комбинации различных препаратов.

При ХВГС необходимо получить непрерывное и длительное подавление репликации вируса, предотвращающее появление резистентных штаммов ВГС. Комбинированное лечение ХВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов, помимо высокой изменчивости ВГС, обусловлено и более высоким уровнем содержания ВГС в крови и ткани печени, а так же ранним развитием фиброза печени по сравнению с лицами, не инфицированными ВИЧ.

Накопленный к настоящему времени опыт лечения ХВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов показал, что перед началом терапии гепатита необходимо оценить риск, сопровождающий лечение (влияние на качество жизни, развитие побочных эффектов), особенно при наличии выраженного фиброза печени. Кроме того, следует оценить и риск развития СПИДа [16].

Достоверно установлено, что основной причиной неэффективности противовирусной терапии ХВГС является снижение дозы препаратов или временное прекращение их приема в связи с развитием побочных эффектов или плохой переносимостью. У пациентов с 1 генотипом ВГС и неэффективной двухкомпонентной терапией препаратами интерферона и рибавирином, вероятность успеха повторного курса этими же препаратами составляет не более 10—15%, а у пациентов с рецидивом инфекции —

30–40%. Для таких случаев Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) на 5-й Парижской конференции в январе 2012 г. рекомендовала в качестве стандарта применение новых трехкомпонентных схем терапии, включающих ингибиторы вирусной протеазы NS3 первого поколения — теллапревир и боцепревир. Эти препараты зарегистрированы и разрешены к использованию в США и странах Европейского союза. Ожидается, что применение теллапревира и боцепревира повысит эффективность противовирусной терапии ХВГС в 1,5–2 раза. В настоящее время развиваются и новые направления лечения ХВГС прямыми противовирусными средствами, включающими ингибиторы протеазы, нуклеозидные ингибиторы полимеразы, нуклеозидные ингибиторы полимеразы и ингибиторы NS5а. Противовирусное действие каждого из этих противовирусных средств реализуется за счет собственного, уникального механизма, однако именно их комбинация обеспечивает высокий синергетический эффект.

Необходимо отметить, что теллапревир и боцепревир активны только в отношении 1 генотипа ВГС. Терапия этими препаратами имеет клинически значимые осложнения, основным из которых является супрессия гемопоэза. Наиболее распространенными побочными явлениями у пациентов, получавших трехкомпонентную терапию на основе теллапревира, были анемия, тошнота, диарея, сыпь и кожный зуд. У 40% пациентов уровень гемоглобина снижался менее 100 г/л. У половины пациентов, лечившихся теллапревиром, появлялась сыпь, выраженность которой со временем увеличивалась. У 7% пациентов кожные проявления потребовали досрочного прекращения лечения.

В группе пациентов, получавших трехкомпонентную терапию ХВГС на основе боцепревира, наиболее распространенными побочными явлениями были анемия и дисгевзия (извращение или утрата вкуса). У половины этих пациентов уровень гемоглобина понижался до уровня ниже 100 г/л. Несмотря на то, что 43% больных в обоих клинических исследованиях (с боцепревиром и с теллапревиром) для лечения анемии получали препараты эритропоэтина, значительная разница в эффективности лечения ВГС между пациентами, получавшими эпоэтин альфа, и пациентами, у которых лечение анемии осуществлялось за счет снижения дозы рибавирина, отсутствовала. Кроме того, трехкомпонентная терапия ХВГС существенно повышает общую стоимость лечения [9, 17, 18, 19, 20, 21].

Частота и тяжесть осложнений, высокая стоимость нового трехкомпонентного протокола лечения

ХВГС заставляют искать альтернативные пути терапии ХВГС. Одной из таких альтернатив является комбинация медикаментозной терапии и экстракорпоральной гемокоррекции.

Еще в 1998 г. A.Sakai и соавт. [22] установили, что большая часть вируса гепатита С в плазме крови связана с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) и IgG (рис. 1) и, чем больше более плотная IgG-содержащая фракция (ВГС-IgG и ВГС-IgG-ЛПНП), тем менее успешна терапия интерферонами [23, 24].

Исходя из этого факта японские ученые разработали новый комбинированный метод лечения ВГС, по-

| | | |
|---------------------------|---|--|
| Фракция низкой плотности | Комплекс вируса гепатита С с ЛПНП |  |
| Фракция высокой плотности | Комплекс вируса гепатита С с IgG |  |
| | Комплекс вируса гепатита С с IgG и ЛПНП |  |

Рис. 1. Фракции вируса гепатита С, циркулирующие в крови.

лучивший название VRAD (Virus Removal and ErAdication by DFPP — удаление и эрадикация вируса с использованием каскадной плазмофильтрации). Его концепция состоит в механическом удалении фракции ВГС высокой плотности и создании наиболее выгодных условий для эффективного применения двухкомпонентной (пегилированные интерфероны и рибавирин — PEG-IFN + RBV) схемы терапии у пациентов, плохо поддающихся такому лечению (пациенты с рецидивом заболевания и первичной неэффективностью двухкомпонентной терапии) [25].

Каскадная плазмофильтрация (КПФ) представляет собой полуселективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану за счет градиента давления воды и растворенных в ней молекул, обеспечивающий эффективное удаление из плазмы крови после отделения клеток крови посредством центрифужного или мембранного плазмафереза высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов плазмы, размер которых больше размера молекулы альбумина [26]. Принципиальная схема каскадной плазмофильтрации представлена на рис. 2.

Так как вирус гепатита С имеет размер 55–65 нм, то как сам вирус, так и содержащие его комплексы

полностью с хорошей селективностью удаляются при КПФ с использованием фракционаторов плазмы с размером пор 30 нм (Evaflux 5A) (рис. 3).

Как видно на схеме (рис. 4), при использовании КПФ достигается цель терапии ХВГС — создание оптимальных условий для максимально эффектив-

(HCV-RNA >100 КМЕ/мл), сохраняющейся после терапии интерферонами.

Размер вируса ВИЧ в 2 раза больше HCV, значит, он также должен полностью удаляться из плазмы крови. В доступной литературе мы нашли только одну публикацию, посвященную использованию КПФ

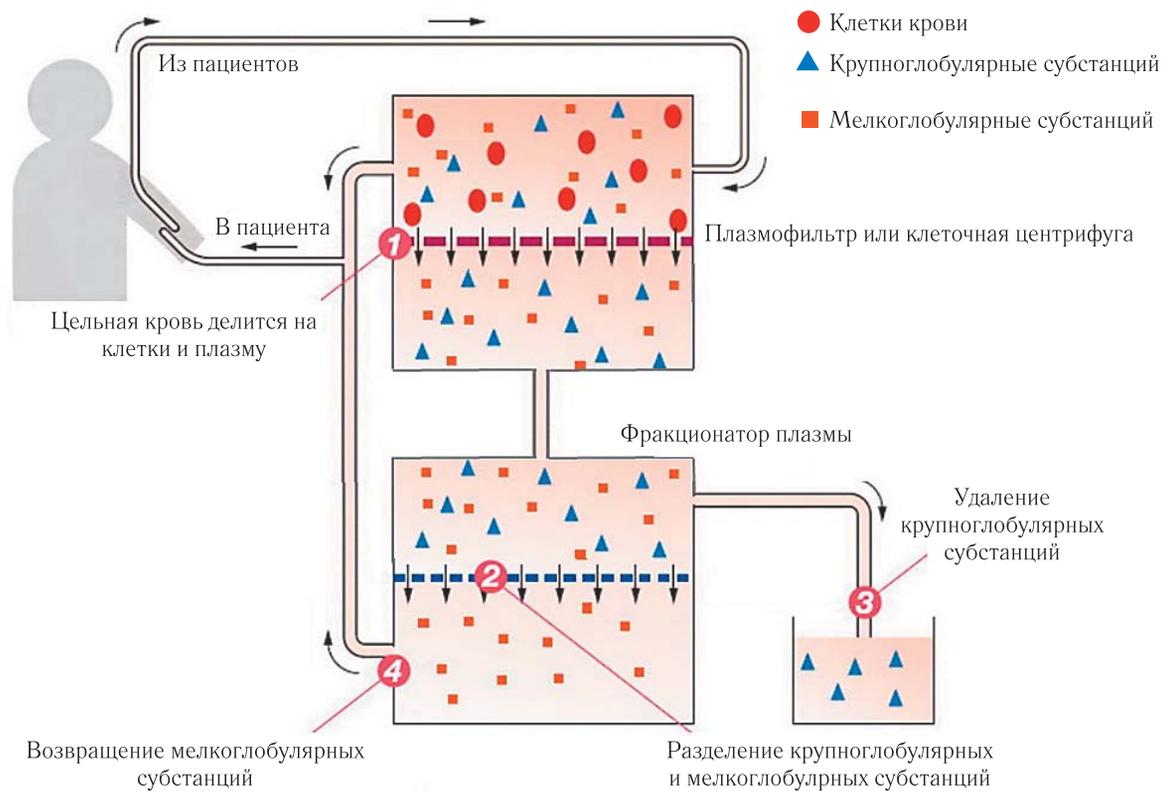


Рис. 2. Принципиальная схема каскадной плазмофильтрации.

ного воздействия пегилированного интерферона и рибавирина.

В мультицентровом исследовании, закончившемся в Японии в конце 2007 года K.Fujiwara и соавт. (2007) показали, что проведение КПФ (3–5 ежедневных процедур в объеме 100–120% ОЦП) в начале курса лечения интерферонами и рибавирином приводит к полному вирусному ответу (сEVR) у большего числа пациентов (62%, против 39% в контрольной группе). Похожая разница наблюдалась и в отношении устойчивого вирусного ответа (SVR). Наилучшие результаты по SVR были получены у пациентов с рецидивом заболевания после предшествующего лечения (78%, против 50% в контрольной группе) и у пациентов, не ответивших ранее на лечение (71%, против 29% в контрольной группе) [27].

С 4 апреля 2008 года VRAD терапия была включена в национальную систему страхования здоровья в Японии. Показанием к VRAD в настоящее время является наличие одновременно вируса гепатита С генотипа 1 (1b) и высокой вирусной нагрузки

при ВИЧ инфекции. H.Nidaka и соавт. (2003) описали случай стабилизации состояния пациента с инфекцией ВИЧ-1, осложненной пурпурой Шенлейна-Геноха и нефритом с нефротическим синдромом при использовании КПФ и антиретровирусной терапии [28]. Однако, у пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ такой метод не применяли.

Как видно на рисунке 3, во время проведения КПФ пациент теряет часть крупноглобулярных протеинов плазмы, к которым относятся, в том числе, и плазменные факторы гемостаза. Для пациентов имеющих значительное нарушение функции печени и, следовательно, недостаточность плазменных факторов свертывания крови, данный эффект КПФ может представлять опасность. Усугубление нарушений гемостаза при наличии потенциальных источников кровопотери, таких как варикозно-расширенные вены пищевода, может привести к клинической ситуации, представляющей угрозу для жизни пациента. Кроме того, обязательным элементом КПФ является стабилизация крови гепарином и/или натрия цитратом. Гепарин, в зависимости от

дозы, снижает либо блокирует коагуляционный потенциал крови. Из-за замедления метаболизма натрия цитрата при поражениях печени возможно повышение частоты цитратной интоксикации. Однако все вышеперечисленные риски, связанные с КПФ,

по мнению авторов метода, не являются значимыми. Каких-либо осложнений, связанных с использованием во время процедуры КПФ антикоагулянтов, при практическом применении отмечено не было [27].

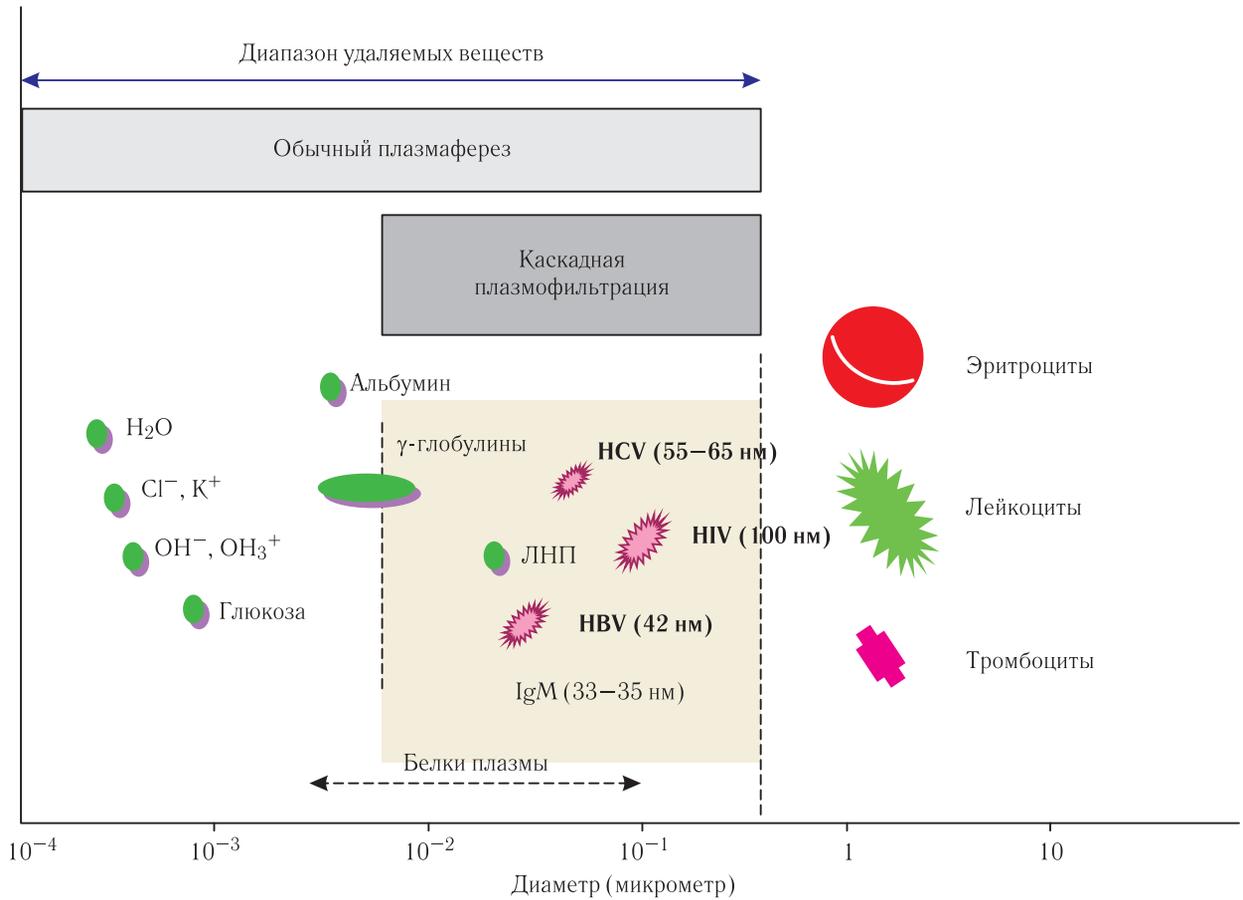


Рис. 3. Диапазон веществ, удаляемых при каскадной плазмофильтрации.

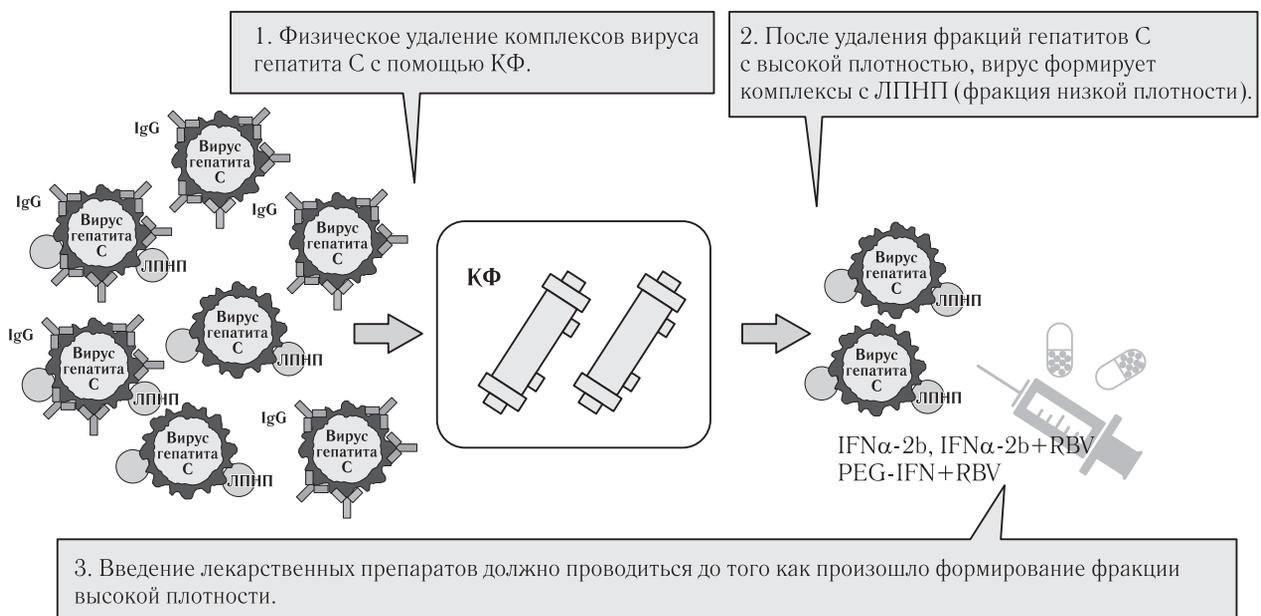


Рис. 4. Концепция комбинирования удаления ВГС при помощи каскадной плазмофильтрации и медикаментозной терапии.

В Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями с 2011 по 2013 гг. проводилась оценка возможностей каскадной плазмофильтрации в сочетании с терапией пегилированными интерферонами и рибавирином (КПФ+ПегИФ+РВ) у пациентов с вирусным гепатитом С (генотип 1), в том числе и инфицированных ВИЧ. При этом решались следующие задачи.

1. Изучить влияние комплексной терапии (КПФ+ПегИФ+РВ) на клеточный состав, биохимические показатели и коагуляционный потенциал крови у пациентов с вирусным гепатитом С, в том числе с коинфекцией ВИЧ.

2. Оценить эффективность удаления ВГС и ВИЧ при каскадной плазмофильтрации, возможности комплексной терапии (КПФ+ПегИФ+РВ) при лечении пациентов с вирусным гепатитом, а также коинфекцией ВГС и ВИЧ.

Комплексная терапия (КПФ+ПегИФ+РВ) была использована у 19 (57 операций КПФ) пациентов в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст $39,5 \pm 10,8$ лет), проходящих лечение в Центре, в том числе у 9 женщин и 10 мужчин. Все пациенты, у которых применялась КПФ+ПегИФ+РВ, имели либо рецидив ВГС (13 чел. — 68,4%) после курса терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, либо не ответили вообще (6 чел. — 31,6%) на данный вариант терапии. Прогноз успешной терапии теми же препаратами не превышал 30–40% [24]. Вирусная нагрузка у всех пациентов превышала 1×10^5 копий/мл. Поражение печени было компенсированным (класс А по клинической классификации Child-Pugh). До начала КПФ+ПегИФ+РВ пациенты в течение 6 месяцев не использовали противоопухолевые или иммуномодулирующие препараты. Среди них не было наркозависимых. Число нейтрофилов до начала лечения было больше $1,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — больше 90×10^9 /л, концентрация гемоглобина — выше 120 г/л.

У 9 (47,4%) пациентов ХВГС сочетался с коинфекцией ВИЧ. Из 9 пациентов с ХВГС и коинфекцией ВИЧ 7 имели рецидив ВГС после курса терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, 2 — не ответили в анамнезе на такую терапию. Из 9 пациентов с коинфекцией ВИЧ 7 исходно получали антиретровирусную терапию (АРВТ), 1 пациентка начала получать терапию ВИЧ в процессе наблюдения (уровень CD4+ клеток у нее не менялся, но через 24 недели после начала КПФ+ПегИФ+РВ был зафиксирован рост вирусной нагрузки ВИЧ, потребовавший начала АРВТ) и 1 пациентка не принимала и на данный момент не принимает АРВТ, так как показатели вирусной нагрузки по ВИЧ и количество CD4+ клеток не требуют ее назначения.

Период наблюдения за пациентами суммарно составлял 73 недели: 1-я неделя — курс КПФ + курс этиотропной медикаментозной терапии, 2-я — 48-я неделя — продолжение курса этиотропной медикаментозной терапии, 49-я — 72-я неделя — период наблюдения после окончания медикаментозной терапии.

Этиотропная медикаментозная терапия включала применение препаратов пегилированного интерферона (PEG-IFN- α 2a по 180 мкг/нед. или PEG-IFN- α 2b по 1,5 мкг/кг массы тела в неделю) и рибавирин (по 15 мг/кг массы тела в сутки — 2 раза в день) в течение 48 недель.

За время исследования из группы наблюдения (19 чел.) было исключено 2 пациента в связи с прекращением медикаментозной терапии из-за развившейся на ее фоне нейтропении (оба в анамнезе имели рецидив). Один пациент был с ВГС (нейтропения развилась на 24-й неделе медикаментозной терапии), второй — с коинфекцией ВИЧ (нейтропения развилась на 4-й неделе медикаментозной терапии).

КПФ осуществляли на двух аппаратах для плазмафереза «Гемма» (Россия) по тупиковой схеме, при необходимости с периодическими промывками фракционатора плазмы. В качестве первого фильтра использовали мембранный плазмофильтр ПФМ-500 (ЗАО «Плазмофильтр, Россия), в качестве второго — фракционатор Evaflix 5A (Kawasumi, Япония). Объем обработанной за одну процедуру КПФ плазмы составлял 120% от объема циркулирующей плазмы. Для стабилизации крови использовали гепарин (болюсно перед процедурой 70–100 Ед/кг массы тела) и 4% натрия цитрат (постоянно, соотношение со скоростью перфузии крови 1:15–1:20). Процедуры КПФ проводились курсом — трижды, через день.

До курса, после 1-й и 3-й процедуры исследовали число клеток крови, гематокрит, концентрацию общего белка, альбумина, иммуноглобулинов А, М, G, общего билирубина, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), фибриногена, активность трансаминаз, показатели протромбинового индекса и активированного парциального тромбoplastинного времени (АПТВ). Рассчитывали концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

Во время первой процедуры КПФ дополнительно оценивали эффективность удаления компонентов плазмы (общий белок, альбумин, иммуноглобулины А, М, G, общий билирубин, общий холестерин, триглицериды, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, трансаминазы) при перфузии ее через фракционатор Evaflix 5A.

Для этого в стандартных условиях, когда давление перед фракционатором достигало 100 мм рт.ст., забирали пробы плазмы до и после фракционатора и рассчитывали коэффициенты просеивания.

Вирусную нагрузку РНК ВГС и ВИЧ определяли до лечения, до и после фракционатора во время первой процедуры, после 1-й и 3-й процедуры, далее по стандартной методике, принятой EASL, после начала медикаментозного лечения через 4 недели (RVR — быстрый вирусологический ответ), через 12 недель (сEVR — ранний вирусологический ответ), через 24 и 48 недель, после окончания медикаментозного лечения — через 4, 12 и 24 недели (SVR — устойчивый вирусный ответ).

Исследования по определению клеточного, биохимического состава крови и ее коагуляционного потенциала проводили по общепринятым в клинической практике методикам. Определение иммуноглобулинов плазмы крови осуществляли методом непрямой иммунофлюоресценции. Вирусную нагрузку в крови пациентов с ВИЧ и ВГС определяли с использованием ПЦР в реальном времени (Real-time RT PCR, с использованием технологии «Roche» и «Abbott»).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием методов описательной статистики. Для оценки различий между показателями применялся критерий Стьюдента для парно связанных выборок.

Результаты исследования. Изучение динамики клеточного состава крови в ходе КПФ+ПегИФ+РВ показало, что изменения уровня эритроцитов и тромбоцитов были не достоверны. Максимальное снижение при этом наблюдалось на 8-й неделе от начала лечения (в среднем тромбоцитов на 17%, эритроцитов — на 23 %) (рис. 5).

Исходный уровень нейтрофилов и лимфоцитов до начала лечения достоверно отличался у пациентов с ВГС и коинфекцией ВГС и ВИЧ. При инфекции ВГС он составлял в среднем соответственно $3,83 \times 10^9/\text{л}$ и $2,19 \times 10^9/\text{л}$, а при коинфекции ВГС и ВИЧ — в среднем соответственно $2,67 \times 10^9/\text{л}$ и $1,73 \times 10^9/\text{л}$. Снижение уровня нейтрофилов и лимфоцитов на фоне КПФ+ПегИФ+РВ было выраженным и значимым (см. рис. 5Б, 5В). Максимально низкий уровень нейтрофилов у пациентов с ВГС наблюдался на 8-й (45% от исходного) и 48-й неделе (42% от исходного) лечения, а у пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ — на 24-й (47% от исходного) и 48-й неделе (61% от исходного) лечения. Максимально низкий уровень лимфоцитов как у пациентов с ВГС, так и у пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ наблюдался на 36-й (58–59% от исход-

ного) и 48-й неделе (59–61% от исходного) лечения.

Абсолютное и относительное содержание CD4+ клеток (Т-хелперов) вместе с вирусной нагрузкой являются важными показателями, характеризующими течение ВИЧ-инфекции. На фоне КПФ+ПегИФ+РВ относительное количество Т-хелперов (CD4+) существенно не изменялось, за исключением пациентки (Ш.В.С.), не получающей АРВТ. У нее относительное количество Т-хелперов выросло к 12-й неделе лечения с 20 до 35%. При этом абсолютное количество Т-хелперов у пациентов с ВИЧ на АРВТ на фоне КПФ+ПегИФ+РВ снижалось — максимально в среднем на 28% на 12-й неделе лечения (рис. 6), что связано со снижением общего количества лимфоцитов. У одной из двух пациенток без АРВТ (Ш.В.С.) максимальное снижение CD4+ клеток (ниже 250 в мкл) наблюдалось на 24-й неделе лечения. После начала АРВТ количество Т-хелперов (CD4+) стало возрастать.

Изучение динамики концентрации различных компонентов плазмы крови в процессе ее перфузии через фракционатор плазмы Evaflix 5A показало, что из плазмы значимо удаляются крупные молекулы (табл. 1). Коэффициент просеивания, характеризующий при КПФ возвращаемую фракцию вещества, составил для общего холестерина (ОХС) 47,3%, триглицеридов (ТГ) — 25,4%, ХС-ЛПНП — 20%, ХС-ЛПВП — 80,8%, IgM — 16,1%, IgA — 46,9%. При этом, около 90% более мелких молекул, например альбумина (94,1%), возвращалось назад пациенту.

Полученные коэффициенты просеивания ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП у фракционатора плазмы Evaflix 5A были существенно ниже, чем установленные ранее [26]. Это связано с низкой концентрацией данных веществ в плазме крови у пациентов с ВГС.

После курса из 3 процедур КПФ в плазме крови статистически достоверно и клинически значимо снижалась концентрация ХС-ЛПНП (на 73%), IgM (на 62%), ОХС (на 55%), ТГ (на 54%), ХС-ЛПВП (на 39%), статистически достоверно, но клинически не значимо — концентрация общего белка, альбумина, IgG (табл. 2).

Снижение вдвое общего холестерина и в четыре раза ХС-ЛПНП является позитивным фактором в лечении ВИЧ инфекции, поскольку антиретровирусная терапия нередко приводит к дислипидемии. Снижение содержания в крови холестерина при КПФ способно нивелировать этот отрицательный эффект терапии инфекции ВИЧ.

Для оценки безопасности КПФ, в ходе лечения оценивали коагуляционный потенциал крови. Уменьшение количества тромбоцитов было недос-

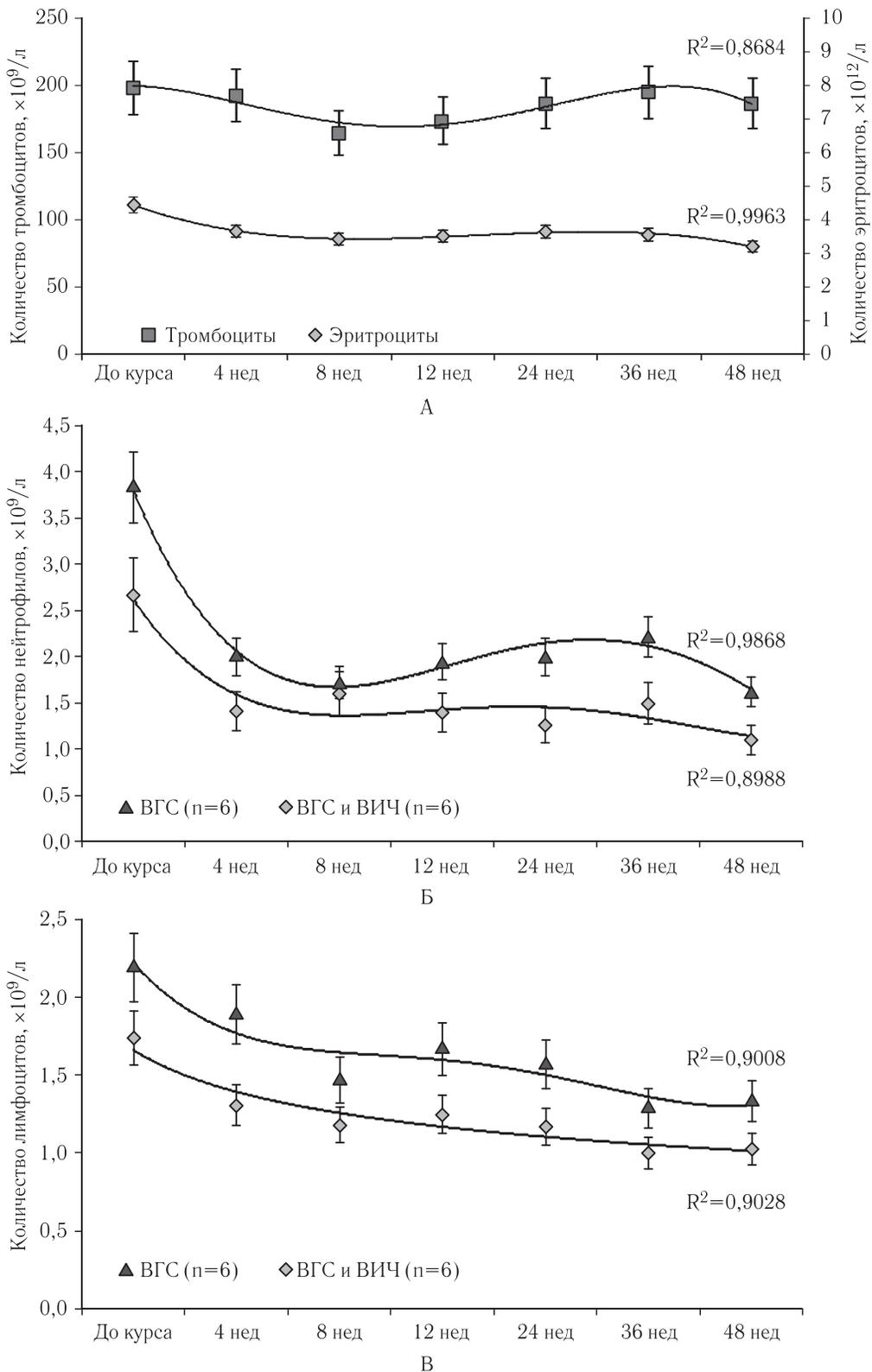


Рис. 5. Динамика количества тромбоцитов и эритроцитов (А), нейтрофилов (Б), лимфоцитов (В) в ходе КПФ+ПЕГИФ+РВ (n=12).

товерным (рис. 5А). После КПФ статистически достоверно и клинически значимо снижалась концентрация фибриногена, протромбиновый индекс, замедлялось активированное парциальное тромбо-

пластиновое время (табл. 3). Уже на следующие сутки после КПФ уровень фибриногена частично восстанавливался (до 2,54 грамм/л). Через 4 недели после окончания курса КПФ он составлял 88% (до

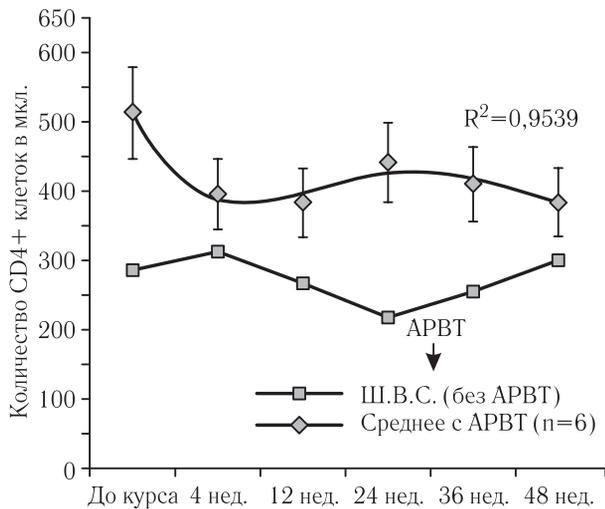


Рис. 6. Динамика количества Т-хелперов (CD4+) в ходе КДФ+ПерИФ+РВ.

2,87 грамм/л) от исходного уровня, несмотря на наличие у пациентов печеночной дисфункции.

Выраженное снижение после КДФ плазменных факторов свертывания крови делает необходимым тщательный отбор пациентов для КДФ+ПерИФ+РВ и контроль коагуляционного потенциала крови после каждой КДФ.

Исследование динамики содержания РНК ВГС в плазме крови в процессе ее перфузии через фракционер плазмы Evaflix 5A подтвердило данные о полном удалении вирусных частиц из плазмы крови (рис. 7). Этому способствует почти 2 кратное превышение размера ВГС (55–65 нм) над диаметром пор фракционера (30 нм).

При объеме перфузируемой плазмы 120% ОЦП и такой эффективности удаления вирусных частиц

Таблица 1

Динамика концентрации биохимических показателей при перфузии плазмы крови через фракционер плазмы Evaflix 5A

| Показатель | n | До фракционера | После фракционера | Коэффициент просеивания, % |
|------------------------|----|----------------|-------------------|----------------------------|
| АЛТ МЕ/л | 11 | 92,7±37,2 | 82,5±35,9 | 89,7±3,6 |
| АСТ МЕ/л | 11 | 56,1±13,5 | 50,6±13,4 | 91,9±5,6 |
| Билирубин общий, мМ/л | 9 | 10,24±2,20 | 10,26±2,22 | 95,6±2,8 |
| Общий белок, г/л | 12 | 48,5±2,6 | 44,8±3,3 | 88,3±1,2 |
| Альбумин, г/л | 12 | 31,0±1,4 | 29,6±1,9 | 94,1±1,3 |
| Общий холестерин, мМ/л | 12 | 2,54±0,14 | 1,20±0,07* | 47,3±0,7 |
| Триглицериды, мМ/л | 12 | 0,59±0,10 | 0,15±0,04* | 25,4±1,6 |
| Холестерин ЛПВП, мМ/л | 12 | 0,96±0,12 | 0,83±0,14 | 80,8±1,6 |
| Холестерин ЛПНП, мМ/л | 12 | 1,45±0,11 | 0,29±0,02* | 20,0±0,3 |
| Ig M, г/л | 12 | 1,03±0,14 | 0,20±0,05* | 16,1±0,8 |
| Ig G, г/л | 12 | 21,6±1,4 | 16,1±1,6 | 73,9±1,5 |
| Ig A, г/л | 12 | 1,23±0,14 | 0,63±0,14 | 46,9±1,9 |

* — различия до и после достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей плазмы крови в ходе курса КДФ

| Показатель | n | До курса КДФ (исходн.) | После первой процедуры КДФ | После курса КДФ из 3 процедур | |
|------------------------|----|------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------|
| | | | | Абс. | Относит. исходн., % |
| АЛТ МЕ/л | 14 | 122,9±37,3 | 89,4±11,3 | 97,3±28,6 | 79 |
| АСТ МЕ/л | 12 | 76,7±14,5 | 70,1±3,6 | 52,2±8,2 | 68 |
| Билирубин общий, мМ/л | 11 | 14,8±1,5 | 20,7±1,1 | 14,1±3,0 | 95 |
| Общий белок, г/л | 16 | 69,8±1,7 | 52,2±4,5* | 54,9±1,6* | 79 |
| Альбумин, г/л | 16 | 42,3±1,0 | 33,2±2,7* | 35,2±1,1* | 83 |
| Общий холестерин, мМ/л | 13 | 4,43±0,21 | 2,29±0,95* | 2,00±0,17* | 45 |
| Триглицериды, мМ/л | 12 | 1,45±0,28 | 0,53±0,20* | 0,67±0,11* | 46 |
| Холестерин ЛПВП, мМ/л | 10 | 1,27±0,20 | 0,99±0,10 | 0,78±0,07* | 61 |
| Холестерин ЛПНП, мМ/л | 10 | 2,73±0,28 | 1,12±0,17* | 0,73±0,07* | 27 |
| Ig M, г/л | 13 | 1,43±0,14 | 0,96±0,17 | 0,55±0,15* | 38 |
| Ig G, г/л | 13 | 26,9±1,3 | 20,5±2,4 | 20,6±1,7* | 77 |
| Ig A, г/л | 13 | 1,89±0,24 | 1,32±0,99 | 1,21±0,21 | 64 |

* — различия до и после достоверны, $p < 0,05$.

на фракционаторе плазмы можно было бы ожидать снижение вирусной нагрузки в конце процедуры КПФ на 60–65%. Однако снижение близкое к ожидаемому наблюдалось только у 5 из 17 пациентов

нед.), у 4 — ранним (сEVR — на 8-й нед. от начала лечения).

Из этих 11 человек 4 (2 с коинфекцией ВГС и ВИЧ) в прошлом не ответили на терапию пегилированным

Таблица 3

Динамика показателей гемостаза после КПФ

| Показатель | n | До КПФ (исходн.) | После КПФ | |
|--------------------------|----|------------------|------------|------------------|
| | | | Абс. | Относит. исходн. |
| Фибриноген, г/л | 11 | 3,26±0,32 | 1,82±0,20* | 56% |
| Протромбиновый индекс, % | 11 | 103,9±4,4 | 69,3±10,4* | 67% |
| АПТВ, сек. | 10 | 31,5±1,2 | 102,1±9,1* | 324% |

* — различия до и после достоверны, $p < 0,05$.

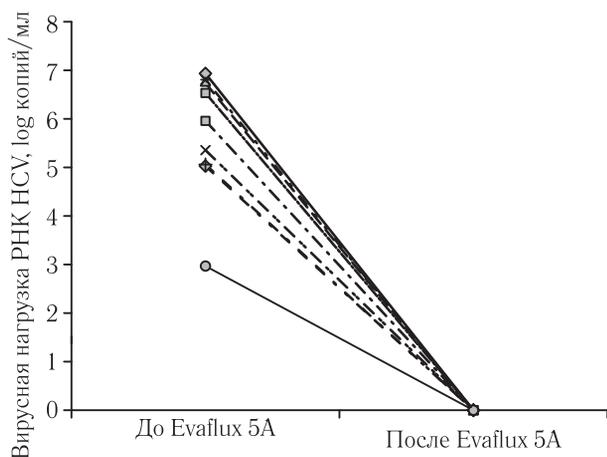


Рис. 7. Динамика РНК ВГС до и после фракционатора плазмы Evoxflux 5A (n=13).

(рис. 8). У 3 из них в последующем наблюдался быстрый и устойчивый вирусологический ответ, 2 — не ответили на лечение. У 4 пациентов вирусная нагрузка после процедуры изменялась не существенно, у 8 существенно увеличивалась (от 40 до 110%). Это свидетельствует о перераспределении (выделении) ВГС в процессе процедуры в плазму крови из тканей.

После 3-й процедуры КПФ вирусная нагрузка РНК ВГС относительно уровня до начала лечения снизилась у 15 из 17 пациентов в среднем на 80% (от 40 до 97%). У 2 пациентов она существенно выросла (в 4–7 раз). Оба эти пациента были с коинфекцией ВГС и ВИЧ. У первого вирусологический ответ на лечение в последующем был получен на 8-й неделе лечения и был стойким, у второго — вирусологический ответ был быстрым, однако, на 4-й неделе после окончания лечения (52 нед. от начала лечения) возник рецидив.

Из 17 пациентов, завершивших полный курс терапии, устойчивый вирусологический ответ (SVR) наблюдался у 11 (64,7%) человек (рис. 9). У 7 — вирусологический ответ был быстрым (RVR — на 4-й

интерфероном и рибавирином, 7 (3 с коинфекцией ВГС и ВИЧ) — имели рецидив после такой терапии.

У 2-х пациентов (11,8%) из 17, из-за отсутствия значимого снижения вирусной нагрузки через 12 недель от начала лечения оно было прекращено ввиду неэффективности (см. рис. 9). Эти пациенты имели моноинфекцию ВГС. В анамнезе у одного из них также отсутствовал эффект от двухкомпонентной тера-

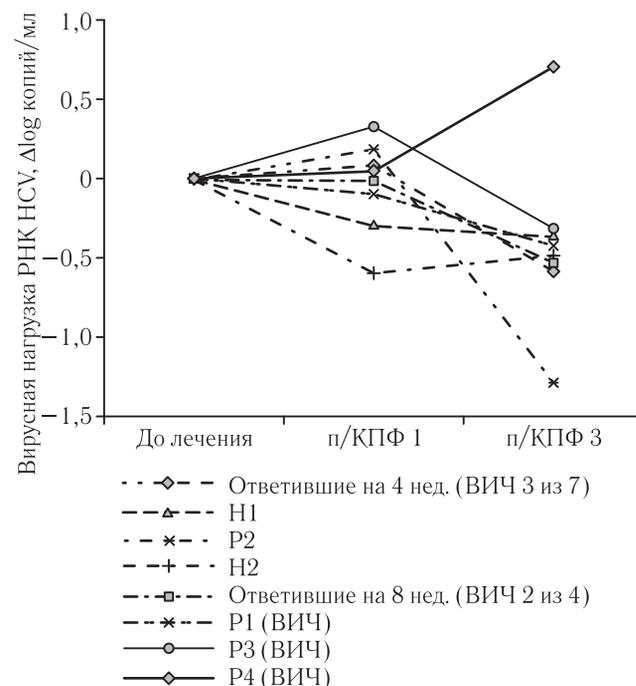


Рис. 8. Динамика вирусной нагрузки ВГС в ходе курса КПФ из трех процедур (n=17) (Р — пациенты с рецидивом во время или после терапии, Н — пациенты не ответившие на терапию, пунктиром выделены пациенты с коинфекцией ВГС и ВИЧ).

пии интерферонами и рибавирином, а у второго возник рецидив после такой терапии.

Рецидив заболевания (появление ВГС в крови после его исчезновения) возник у 4 (23,5%) из 17 человек (3 из 4 с коинфекцией ВГС и ВИЧ) (рис. 10). У этих 3 пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ уже

имели рецидив ВГС в анамнезе, а у 1 пациента с ВГС в анамнезе отсутствовал эффект от двухкомпо-

нентной терапии интерферонами и рибавирином. При этом у одного пациента рецидив возник через 12

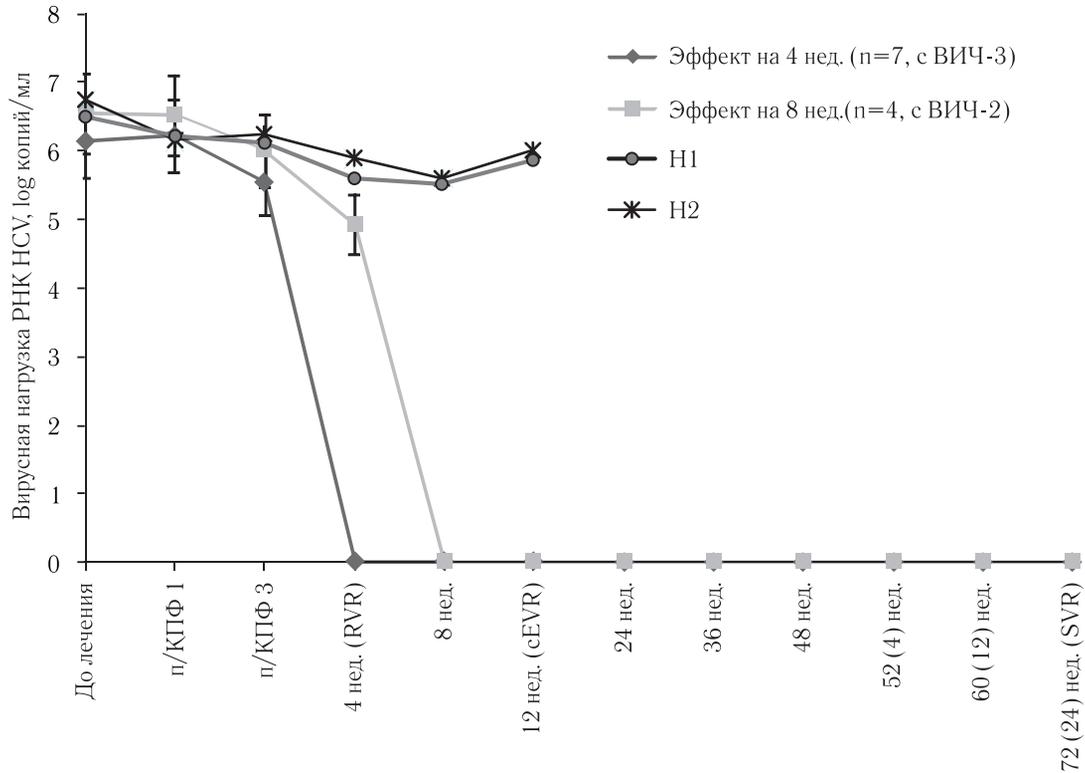


Рис. 9. Динамика вирусной нагрузки ВГС у пациентов, имевших положительный эффект от проведенной терапии (на 4-й нед. n = 7 (с ВИЧ — 3), на 8-й нед. n = 4 (с ВИЧ — 2) и не имевших (Н) положительного ответа на лечение (n=2) (по оси абсцисс цифры в скобках — недели после окончания медикаментозной терапии).

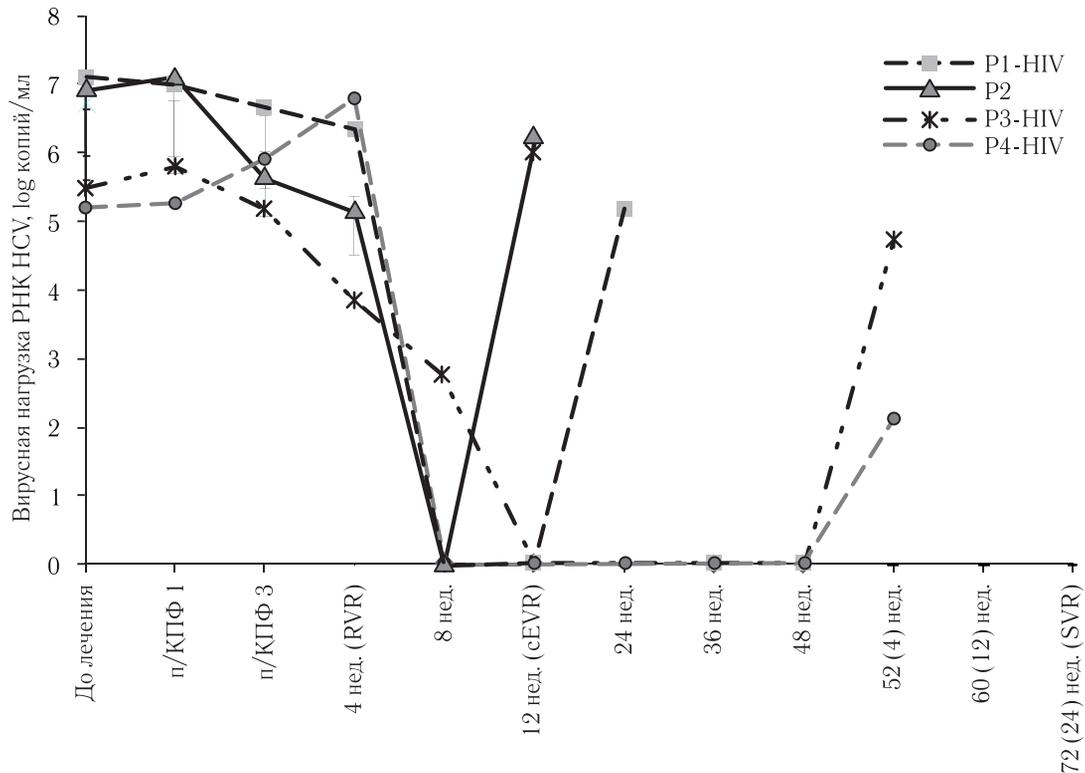


Рис. 10. Динамика вирусной нагрузки ВГС у пациентов, имевших рецидив (Р) в ходе периода наблюдения (n=4) (пунктиром выделены пациенты с коинфекцией ВГС и ВИЧ, по оси абсцисс цифры в скобках — недели после окончания медикаментозной терапии).

недель от начала лечения, у второго — через 24 недели, у двух — через 4 недели после окончания лечения.

Таким образом, терапия КПФ+ПегИФ+РВ оказалась эффективной у 11 (64,7%) из 17 пациентов, в том числе у 7 (63,6%) из 11 чел., у которых в анамнезе был рецидив и у 4 (66,6%) из 6, у которых в анамнезе эффект от терапии пегилированными интерферонами и рибавирином отсутствовал (рис. 11). Это почти в два раза выше прогнозируемой эффективности лечения [29].



Рис. 11. Достижение устойчивого вирусологического ответа (SVR) у пациентов после терапии КПФ+ПегИФ+РВ.

Из 9 пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ, вирус ВИЧ определялся в крови только у двух, исходно не получавших антиретровирусную терапию. Так как размер ВИЧ больше, чем ВГС и составляет около 100 нм, он также полностью удалялся из плазмы крови при перфузии ее через фракционер плазмы Evaflix 5A (рис. 12).

У одной пациентки (Ш.В.С.) содержание ВИЧ в плазме крови после 1-й процедуры КПФ увеличилось на 33%, а после 3-й — снизилось на 43% относительно уровня до начала лечения (рис. 13). У второй пациентки (Д.Е.О.) после первой процедуры КПФ динамика практически отсутствовала, а после третьей уровень РНК ВИЧ снизился на 92%. Подобная динамика на фоне полного удаления ВИЧ из плазмы крови в ходе перфузии ее через фракционер плазмы Evaflix свидетельствует о его выраженном перераспределении из тканей.

У всех пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ, длительно получающих АРВТ (7 чел.) во время терапии КПФ+ПегИФ+РВ РНК ВИЧ в крови не обнаруживалась. У пациентки (Ш.В.С.), исходно не получавшей АРВТ, в процессе наблюдения через 24 недели после начала КПФ+ПегИФ+РВ был зафиксирован рост вирусной нагрузки ВИЧ выше 106, потребовавший начала АРВТ, после чего ВИЧ в крови перестал определяться (рис. 13). У второй пациентки без

АРВТ с коинфекцией ВГС и ВИЧ (Д.Е.О.) до сих пор нет показаний (ни по уровню вирусной нагрузки по ВИЧ, ни по количеству CD4+ клеток) и, соответственно, необходимости в назначении АРВТ.

Заключение. Уровень нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ существенно ниже, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС. Развитие нейтропении на фоне терапии пегилированными интерферонами и рибавирином может являться препятствием для проведения комбиниро-

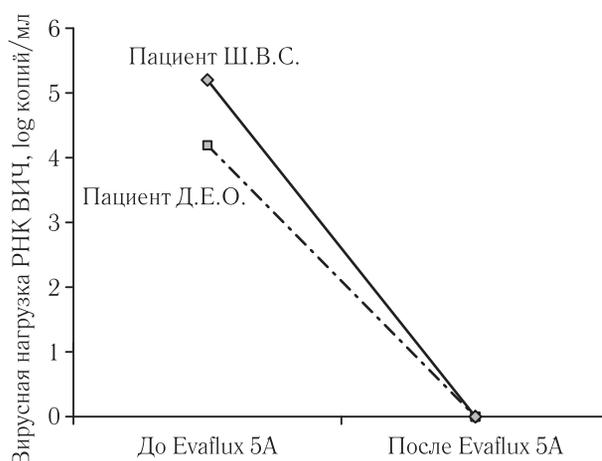


Рис. 12. Динамика РНК ВИЧ до и после фракционера плазмы Evaflix 5A (n=2).

ванного лечения, включающего курс каскадной плазмофильтрации. При каскадной плазмофильтрации с использованием фракционера плазмы Evaflix 5A из плазмы крови значимо удаляются крупные макромолекулы: липопротеиды, IgM, фибриноген. Большая часть мелких макромолекул, таких как альбумин, возвращается пациенту. Выраженное снижение после КПФ плазменных факторов свертывания крови делает необходимым тщательный отбор пациентов для КПФ и контроль коагуляционного потенциала крови после каждой КПФ.

При перфузии плазмы крови через фракционатор плазмы Evafilux 5A из нее полностью удаляются вирусы гепатита С и ВИЧ, что связано с существенным различием между размерами вирусов и порами фракционатора. Несмотря на эффективное удаление

и ВИЧ (62,5%). Доля пациентов с устойчивым вирусологическим ответом практически не отличалась от пациентов, имеющих в анамнезе рецидивы после терапии пегилированными интерферонами и рибавирином (63,6%), и пациентов, у которых эффект от

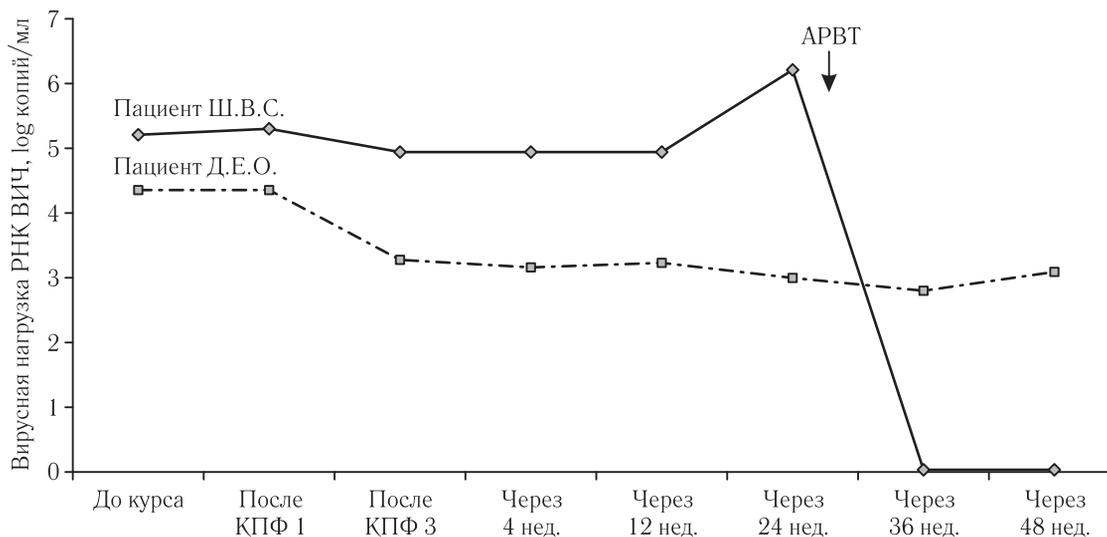


Рис. 13. Динамика вирусной нагрузки ВИЧ в ходе КПФ+ПЕГИФ+РВ у пациентов без АРВТ, (n=2).

вирусных частиц из плазмы крови в ходе КПФ их концентрация в плазме крови быстро возрастает, возможно за счет перераспределения из тканей и жидкостей организма.

Комплексная терапия вирусного гепатита С, включающая каскадную плазмофильтрацию и применение пегилированных интерферонов и рибавирина позволила получить устойчивый вирусный ответ у 64,7% пациентов, имеющих в анамнезе рецидивы после терапии пегилированными интерферонами и рибавирином, либо отсутствие эффекта от такой терапии. Это почти в два раза выше прогнозируемой эффективности лечения данной группы пациентов. Доля пациентов с устойчивым вирусологическим ответом практически не отличалась при моноинфекции ВГС (66,6%) и коинфекции ВГС

такой терапии отсутствовал (66,6%). Комплексная терапия вирусного гепатита С, включающая каскадную плазмофильтрацию и применение пегилированных интерферонов и рибавирина у пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ не ухудшает течение ВИЧ инфекции.

Представленные результаты подтвердили данные японских ученых (K.Fujiwaga и соавт, 2007) о повышении эффективности терапии вирусного гепатита С (генотип 1) пегилированными интерферонами и рибавирином посредством включения в программу лечения курса каскадной плазмофильтрации. Данные об использовании подобной тактики при коинфекции ВГС и ВИЧ представляются впервые. Для получения более убедительных результатов необходимо более крупное исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. Вирусные поражения печени: от болезни Боткина до современной инфекционной гепатологии // Медицинский академический журнал. — 2012. — Т. 12, № 2. — С. 7–18.
2. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю., Серебровская Л.В. Применение препарата фосфазид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С, получавших лечение ХГС // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 64–72.
3. ВИЧ-инфекция и хронические гепатиты: медицинский тематический архив / Под ред. Н.А.Белякова, А.Г.Рахмановой, В.В.Рассохина. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. — № 7. — 272 с.
4. Рахманова А.Г., Леонова О.Н. V Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням, 25–27 марта 2013 года // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 132–133.
5. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография. — К.: ВСИ «Медицина», 2010. — 272 с.

6. Benhamou Y, Bochet M., DiMartino V., Charlotte F., Azria F., Coutellier A., Vidaud M., Bricaire F., Opolon P., Katlama C., Poynard T. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients // The MULITIRC Group. *Hepatology*. — 1999. — Vol. 30. — P. 1054–1058.
7. Staples C.T., Rimland D., Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 29, № 1. — P. 150–154.
8. Zanetti A.R., Tanzi E., Paccagnini S., Principi N., Pizzocolo G., Caccamo M.L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV transmission // *Lancet*. — 1995. — Vol. 395. — P. 289–291.
9. Zeuzem S., Berg T., Moeller B., Hinrichsen H., Mauss S., Wedemeyer H., Sarrazin C., Huppe D. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C // *J. Viral. Hepat.* — 2009. — Vol. 16. — P. 75–90.
10. Thomas D.L., Villiano S.A., Riester K.A. et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study // *J. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 177. — P. 1480–1488.
11. Tovo P.A., Palomba E., Ferraris G., Principi N., Ruga E., Dallacasa P., Maccabruni A. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 25. — P. 1121–1124.
12. Lesens O., Deschenes M., Steben M., Steben M., Belanger G., Tsoukas C.M. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 179. — P. 1254–1258.
13. Darby S.C., Ewart D.W., Glangrande P.L., Spooner R.J., Rizza C.R., Dusheiko G.M., Lee C.A., Ludman C.N., Preston F.E. Mortality from liver cancer and liver disease in hemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Hemophilia Center Director's Organization // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 1425–1431.
14. Bica I., McGovern B., Dhar R., Stone D., McGowan K., Scheib R., Snyderman D.R. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32. — P. 492–497.
15. Медников Р.В., Рабинович В.И., Кижло С.Н., Кукушина М.В., Кабанова В.И., Романова С.Ю., Сизова Н.В., Соколов А.А. Оценка эффективности и безопасности каскадного плазмафереза при лечении хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции: Материалы междунар. конгр. (СПб, 8–10 октября 2012 г. «Женщина, ребенок и ВИЧ» / Под. ред. Н.А.Белякова. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. — С.75–76.
16. Piroth L., Duong M., Quantin C., Abrahamowicz M., Michardiere R., Aho L.S., Grappin M., Buisson M., Waldner A., Portier H., Chavanet P. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? // *AIDS*. — 1998. — Vol. 12. — P. 381–388.
17. Shiffman M.L., Esteban R. Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir? // *Liver International*. — 2012. — Vol. 32. — P. 54–60.
18. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 2417–2428.
19. Bacon B.R., Gordon S.C., Lawitz E., Marcellin P., Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F., Goodman Z.D., Sings H.L., Boparai N., Burroughs M., Brass C.A., Albrecht J.K., Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 1207–1217.
20. Sherman K.E., Flamm S.L., Afzal N.H., Nelson D.R., Sulkowski M.S., Everson G.T. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid virologic response: final results of phase 3 Illuminate study // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52, Suppl. — P. 401A.
21. Poordad F., McCone J. Jr, Bacon B.R., Savino Bruno, Manns M.P., Sulkowski M.S., Jacobson I.M., Reddy K. R., Goodman Z.D., Navdeep Boparai M.S DiNubile M.J., Sniukiene V., Brass C.A., Albrecht J.K., Bronowicki J.P. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 1195–1206.
22. Sakai A., Kaneko S., Matsushita E., Kobayashi K. Floating density of hepatitis C virus particles and response to interferon treatment // *J. Med. Virol.* — 1998. — Vol. 55. — P. 12–17.
23. Di Bisceglie A.M., Shiffman M.L., Everson G.T., Lindsay K.L., Everhart J.E., Wright E.C., Lee W.M., Lok A.S., Bonkovsky H.L., Morgan T.R., Ghany M.G., Morishima C., Snow K.K., Dienstag J.L. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2429–2441.
24. Di Perri G., Ralteri R., Bonora S., Sciandra M., Marcati P., Allegranzi B., Boffito M., Sinicco A & Concia E. Liver failure from HCV as the current leading cause of death in HIV-infected patients in Northern Italy // 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 4–8, 2001, Chicago, Ill, abstract 573.
25. Nakaji S., Yamamoto T. Membranes for therapeutic apheresis // *Therap. Apher.* — 2002. — Vol. 6. — P. 267–270.
26. Соколов А.А. Современные экстракорпоральные технологии: каскадная плазмафильтрация. — СПб., 2013. — 60 с.
27. Fujiwara K., Kaneko S., Kakumu S., Sata M., Hige S., Tomita E., Mochida S. The Virus Reduction Therapy Study Group Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load // *Hepatol. Res.* — 2007. — Vol. 37. — P. 701–710.

28. *Hidaka H., Okada T., Matsumoto H., Yoshino M., Nagaoka Y., Takeguchi F.* [Henoch-Schonlein purpura nephritis in a patient infected with the human immunodeficiency virus] // *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* — 2003. — Vol. 45. — P. 387–392.
29. *Asselah T., Marcellin P.* New direct-acting antivirals' combination for the treatment of chronic hepatitis C // *Liver Int.* — 2011. — Vol. 31, Suppl. 1. — P. 68–77.

Статья поступила 18.06. 2014 г.

Контактная информация *Медников Роман Викторович* trv1971.rm@gmail.com

Коллектив авторов:

Медников Роман Викторович — к.м.н., зав. отделения гравитационной хирургии крови Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, СПб, ул. Бумажная, д. 12, д.м.н., тел.: (812) 786-35-55;

Рабинович Владислав Ильич — д.м.н., врач Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия; 190103, СПб, ул. Бумажная, д. 12, д.м.н., тел.: (812) 786-35-55;

Кижло Светлана Николаевна — зав. первым инфекционным отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, СПб, ул. Бумажная, д. 12, д.м.н., тел.: (812) 786-35-55;

Соколов Алексей Альбертович — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л.Ваневского СЗГМУ им. И.И.Мечникова; с.н.с., начальник отделения Клинического Центра экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, (812) 329-71-35;

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; главный научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАН; руководитель Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-08-53.



О кафедре социально-значимых инфекций ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова

В августе 2013 г. Ученым Советом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского Университета принято решение об открытии кафедры социально-значимых инфекций на факультете последиplomного образования.

Клиническими базами для обучения являются СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»: поликлиническое отделение (наб. Обводного канала, д. 179), стационар (ул. Бумажная, д. 12), Городская туберкулезная больница № 2, Клиническая инфекционная больница им. С.П.Боткина, специалисты ЛПУ по вопросам материнства и детства.

Возглавляет кафедру академик РАН, профессор Беляков Николай Алексеевич. В ее составе работают профессора — Рахманова Аза Гасановна, Жолобов Владимир Евгеньевич, Степанова Елена Владимировна, Пантелеев Александр Михайлович, Ястребова Елена Борисовна. В педагогическом процессе участвуют 8 доцентов и 4 ассистента, являющиеся руководителями клиник и лабораторий и ведущими специалистами.

Основные направления деятельности кафедры — проведение учебных циклов дополнительного профессионального образования по проблеме ВИЧ-медицины, хронических гепатитов и других вирусных инфекций для врачей различных специальностей и клинических ординаторов, подготовка специалистов на рабочем месте, обучение клинических ординаторов-инфекционистов.

На 2014 год запланировано проведение 10 циклов тематического усовершенствования, 1 сертификационный цикл «Инфекционные болезни» и 6 циклов смежного обучения для клинических ординаторов на бюджетной основе (см. стр. 104).

Также возможно проведение обучения врачей на договорной основе как по инфекционным болезням, так и по вопросам ВИЧ-медицины.

Подробную информацию можно получить по

тел. (812) 407-83-32, т/факс (812) 251-08-53,
e-mail: zhgi@bk.ru, elena_yastrebova@inbox.ru,
а так же на сайте <http://www.spb-gmu.ru>.