

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ТРОМБОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, А.В. Шекуров

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Clinical significance blood platelet count in patients with chronic hepatitis C on the background of the various options combined antiviral therapy

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, A.V. Shekurov

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

Резюме. Целью настоящего исследования послужило изучение динамики содержания тромбоцитов в крови больных хроническим гепатитом С на фоне комбинированной противовирусной терапии стандартным или пегилированным интерфероном- α в сочетании с рибавирином. До лечения, а также на разных сроках комбинированной противовирусной терапии исследовались абсолютные показатели тромбоцитов крови у больных хроническим гепатитом С. Определялась зависимость между содержанием тромбоцитов на различных этапах противовирусной терапии и исходными клинико-лабораторными показателями (пол, возраст, индекс массы тела, генотип вируса, уровень вирусемии, активность АЛТ, степень фиброза), а также вариантом комбинированной терапии.

Установлено, что достоверное снижение уровня тромбоцитов у больных хроническим гепатитом С наблюдалось как на фоне лечения пегилированным, так и стандартным интерфероном- α в сочетании с рибавирином, (38,5% и 16,0%, соответственно, $p < 0,05$). Терапия пегилированным интерфероном- α по сравнению с лечением стандартным интерфероном- α сопровождалась статистически значимым выраженным снижением тромбоцитов, достигая максимума к 8 неделе лечения ($188,4 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, устойчивый вирусологический ответ достоверно чаще формировался у пациентов с более низкими значениями тромбоцитов крови к концу курса терапии. В ходе исследования были определены прогностические критерии, указывающие на возможное развитие тромбоцитопении на фоне противовирусной терапии: ИМТ $< 20 \text{ кг}/\text{м}^2$, возраст старше 45 лет.

Ключевые слова: хронический гепатит С, комбинированная терапия, интерферон- α , рибавирин, побочные эффекты, тромбоциты, тромбоцитопения.

Введение

НСV-инфекция представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено широким стабильно высоким уровнем заболеваемости и повсеместным распространением, а также колоссальными

Abstract. The purpose of this research is the study of the dynamics of platelet count in blood of patients with chronic hepatitis C on the background of the combined antiviral therapy with standard or pegylated interferon- α in combination with ribavirin. Prior to treatment, as well as at different stages of combined antiviral therapy were studied absolute numbers of blood platelets in patients with chronic hepatitis C. We determined the relationship between platelet counts at different stages of antiviral therapy and baseline clinical and laboratory parameters (age, sex, body mass index, genotype, level of viremia, ALT, fibrosis), as well as alternative combination therapy.

It is established that the significant decrease in platelet count in patients with chronic hepatitis C were observed as during treatment with pegylated or standard interferon- α in combination with ribavirin (38,5% and 16,0%, respectively, $p < 0,05$). Therapy with pegylated interferon- α treatment as compared with standard interferon- α was accompanied by a more pronounced decrease in platelets, peaking at 8 weeks of treatment ($188,4 \pm 3,9 \times 10^9/\text{l}$). In addition, we observed a direct correlation between the level of blood platelets and rate of sustained virologic response. The study identified prognostic criteria, indicating the possible development of thrombocytopenia on the background of antiviral therapy: BMI $< 20 \text{ kg}/\text{m}^2$, age over 45 years.

Key words: chronic hepatitis C, combination therapy, interferon- α , ribavirin, side effects, platelets, and thrombocytopenia.

экономическими затратами на диагностический и лечебный процессы [1]. Начало XXI века ознаменовано огромным интересом в повышении эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС). Создание пегилированного интерферона (ПИФН) и применение его в комбина-

ции с рибавирином (Р) позволило достигать элиминации вируса более чем у половины больных [2].

В настоящее время основным этиотропным методом лечения хронического гепатита С (ХГС) является комбинированная терапия стандартным интерфероном- α (ИФН- α) или пегилированным интерфероном- α (ПИФН- α) в сочетании с синтетическим аналогом нуклеозида – рибавирином. [2, 4, 8]. Несмотря на значительные успехи противовирусной терапии (ПВТ), у больных ХГС в процессе лечения могут возникать нежелательные явления, которые вынуждают либо уменьшить дозировку препаратов, либо вовсе прекратить лечение [3, 7]. Наиболее частые поводы для снижения дозы – депрессия, цитопения, нарушение тиреоидной функции [5, 10]. Развитие нежелательных гематологических явлений в ходе ПВТ ухудшает качество жизни больных, влияет на соблюдение врачебных рекомендаций пациентом и зачастую сопровождается снижением частоты формирования устойчивого вирусологического ответа (УВО) [6, 8]. Среди таких побочных эффектов немаловажное значение имеет развитие тромбоцитопении.

Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом С на фоне комбинированной противовирусной терапии встречается от 1 до 6% , при этом носит умеренный характер и не ассоциируется с геморрагическими осложнениями [11, 12, 13]. Тем не менее, снижение уровня тромбоцитов на фоне лечения в ряде случаев может служить основанием для изменения или прекращения ПВТ [15].

Данное нежелательное явление ПВТ обусловлено преимущественно токсическим эффектом препаратов интерферона на костный мозг, причем его развитие наблюдается чаще при использовании пролонгированных форм интерферона, что связано с длительным периодом активности ПИФН и, соответственно, более выраженным цитопатическим воздействием на тромбоцитарный росток кроветворения [11, 12]. Рибавирин, напротив, не оказывает негативного влияния на уровень циркулирующих тромбоцитов [13, 14]. Более того, параллельное использование рибавирина может уменьшить нежелательный тромбоцитопенический эффект интерферонов в результате вызываемого рибавирином реактивного тромбоцитоза [13, 14,]. Несмотря на негативное влияние препаратов ИФН- α на содержание тромбоцитов в периферической крови, в целом они не оказывают неблагоприятного воздействия на функцию этих клеток. Основное направление решения проблемы противовирусной терапии на фоне существующей или развившейся тромбоцитопении заключается в уменьшении дозы ИФН- α . Среди основных причин модификации противовирусного лечения тромбоцитопения занимает лишь третье место (12%), уступая анемии (50%), нейтропении (32%)

и опережая только депрессию (6%) [14]. В то же время необходимо отметить, что сокращение дозы или прекращение приема ИФН- α уменьшает шансы на достижение устойчивого вирусологического ответа [13]. При снижении числа тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется уменьшить дозу препарата, менее $25,0 \times 10^9/\text{л}$ – отменить препарат.

Таким образом, при проведении противовирусной терапии ХГС возможно появление такого нежелательного эффекта, как тромбоцитопения, в ряде случаев требующая коррекции дозы препаратов, тем самым снижая эффективность ПВТ.

Цель исследования – изучение динамики содержания тромбоцитов в крови больных ХГС на фоне комбинированной терапии стандартным или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 342 больных ХГС (анти-НСV «+», РНК НCV «+») в возрасте от 18 до 57 лет, в среднем $33 \pm 0,95$ года. Большинство обследованных являлись лицами мужского пола – 230 человек (67,3%), женщины составили 112 человека (32,7%). Все пациенты в зависимости от типа комбинированной терапии были распределены на 2 группы: 1 группа получала стандартный ИФН- α -2a и рибавирин – 126 человек (36,8%), состоящая из 32 человек с 1b генотипом, и 94 человека со 2/3 генотипами, соответственно; 2 группа – ПИФН- α -2a и рибавирин – 216 человек (63,2%), включая 119 больных с 1b генотипом и 97 человек с генотипами 2/3. Продолжительность терапии составила 24 – 48 недель в зависимости от генотипа НCV. Эффективность лечения оценивалась по устойчивому вирусологическому ответу через 24 недели после завершения ПВТ. Изучение количества тромбоцитов в крови проводилось до лечения и на этапах контроля противовирусной терапии (2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 недели мониторинга). Референтные значения тромбоцитов периферической крови были приняты в диапазоне от 180 до $300 \times 10^9/\text{л}$. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием ППП «Statistica for Windows 6,0»®. Следует отметить, что у этой категории пациентов отсутствовали признаки цирроза печени и болезней крови.

Результаты и обсуждение

При оценке содержания тромбоцитов в крови больных ХГС установлено, что перед началом лечения количество пациентов с уровнем тромбоцитов ниже нормы составляло 5,9% (20 человек). На фоне ПВТ этот показатель постепенно увеличивался и достигал максимума – 20,6% (70 человек) – к 24-й неделе (рис. 1.).

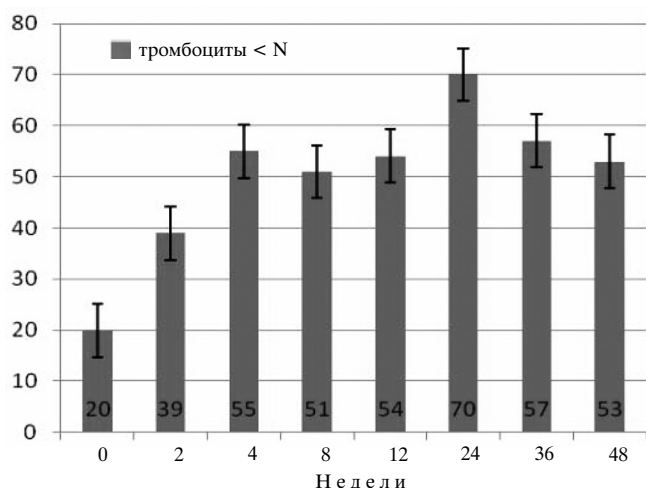


Рис. 1. Количество больных ХГС со сниженным уровнем тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии, n (абс.)

Как показано в табл. 1, количество больных ХГС с нормальным уровнем тромбоцитов на фоне ПВТ ПИФН-α по сравнению с лечением стандартным интерфероном достоверно меньше уже со 2-й недели мониторинга (65,2% и 98,2%, соответственно, $p < 0,05$).

В целом при оценке средних абсолютных значений тромбоцитов крови на фоне двух схем ПВТ, статистически значимое снижение наблюдалось также со 2-й недели терапии, при этом максимальное снижение отмечено на 12-й неделе и составило $219,0 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$, находясь в пределах физиологических колебаний (рис. 2).

Анализируя динамику абсолютных показателей тромбоцитов на этапах контроля ПВТ у больных ХГС в зависимости от типа применяемого интерферона, установлено, что наибольшее снижение тромбоцитов наблюдалось на фоне терапии ПИФН-α и Р к 8-й неделе мониторинга ($188,4 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$), а на фоне лечения ИФН-α и Р на 24-й неделе терапии ($232,3 \pm 3,3 \times 10^9/\text{л}$). Статисти-

чески значимые различия в изучаемых группах по уровню тромбоцитов крови перед началом ПВТ, на наш взгляд, возможно, связаны с длительностью течения инфекционного процесса у пациентов, получавших ПИФН-α и Р (фиброз > 2 по METAVIR у 65% пациентов на фоне терапии ПИФН-α и Р и 15% – ИФН-α и Р), а также более молодым возрастом пациентов, лечившихся ИФН-α и Р, по сравнению с больными, получавшими ПИФН-α и Р ($25 \pm 3,2$ и $37 \pm 2,6$ лет, соответственно, $p < 0,05$). Следует отметить, что при обоих вариантах ПВТ средние значения тромбоцитов крови не опускались ниже нормы (рис. 3).

По результатам нашего исследования УВО наблюдался у 213 больных ХГС, что в целом составило 62,3%. Частота формирования УВО в зависимости от схемы ПВТ и генотипа HCV представлена в табл. 2.

При анализе содержания тромбоцитов у больных ХГС к концу ПВТ, достигших и не достигших УВО, отмечены статистически значимые различия, как при использовании пегилированного, так и стандартного ИФН-α-2a в сочетании с рибавирином (табл. 3).

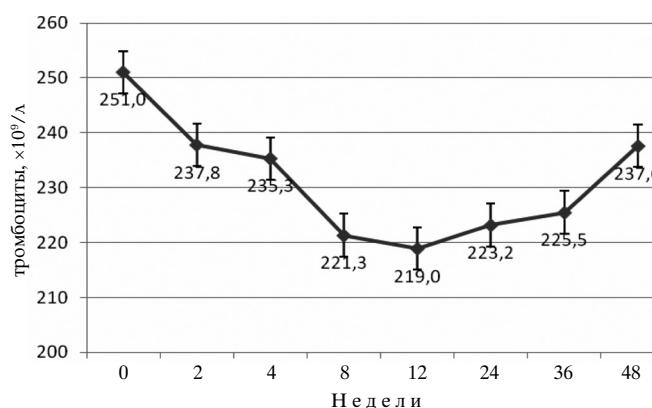


Рис. 2. Абсолютные значения тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС, (Т-тест для связанных переменных, $M \pm Se$, $\times 10^9/\text{л}$)

Таблица 1

Количество больных ХГС с нормальным и сниженным уровнем тромбоцитов на этапах противовирусной терапии стандартным и пегилированным ИФН-α, n (абс., %)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
		1	2	3	4	5	6	7	8
ИФН-α	Тромбоциты = N	126 100,0%	123 98,2%	119 94,6%	117 93,1%	116 92,3%	105 84,0%	118 94,1%	118 94,1%
	Тромбоциты < N	0 0,0%	3 1,8%	7 5,4%	9 6,9%	10 7,5%	21 16,0%	6 5,9%	6 5,9%
ПИФН-α	Тромбоциты = N	177 82,1%	140 65,2%	139 64,5%	138 64,3%	141 65,5%	133 61,5%	133 61,5%	144 66,7%
	Тромбоциты < N	39 17,9%	76 34,8%	77 35,5%	78 35,7%	75 34,5%	83 38,5%	83 38,5%	70 33,3%

* – $p < 0,05$ в группе с референтным значением тромбоцитов; ** – $p < 0,05$ в группе с значением тромбоцитов ниже нормы.

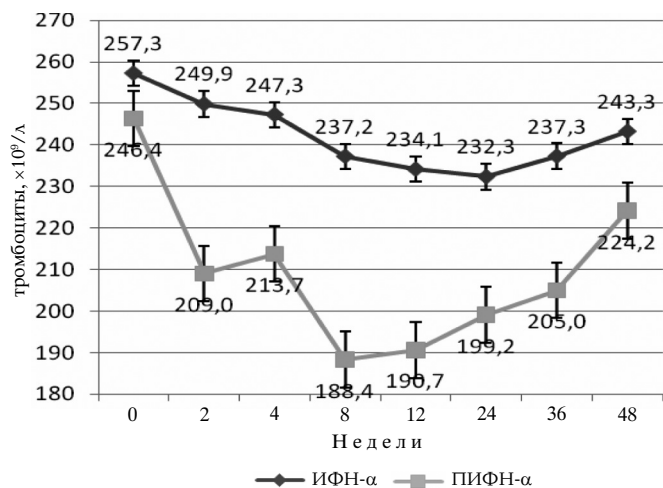


Рис. 3. Абсолютное содержание тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС с применением стандартного и пегилированного ИФН-α, (Т-тест для связанных переменных, $M \pm Se$, $\times 10^9/\text{л}$)

Таблица 2
Частота УВО в зависимости от генотипа ВГС и схемы ПВТ

Терапия (количество больных)	ИФН-α-2а + рибавирин n = 126		ПИФН-α-2а + рибавирин n = 216	
	1b (n = 32)	2/3а (n = 94)	1b (n = 119)	2/3а (n = 97)
УВО n (%)	5 (15,6%)	61 (64,9%)	54 (49,6%)	88 (90,7%)

Таблица 3
Абсолютное содержание тромбоцитов к концу ПВТ в зависимости от частоты формирования УВО при различных схемах ПВТ ХГС ($M \pm Se$, $\times 10^9/\text{л}$)

Показатель	ИФН-α-2а + рибавирин		ПИФН-α-2а + рибавирин	
	УВО «+»	УВО «-»	УВО «+»	УВО «-»
Тромбоциты	237,2 ± 4,7*	249,7 ± 4,9*	190,6 ± 3,8*	213,2 ± 4,2*

* p < 0,05.

Оценивая влияние исходных клинических и лабораторных данных у больных ХГС на частоту и выраженность изучаемых изменений, были проанализированы значения тромбоцитов периферической крови в зависимости от некоторых клиничко-лабораторных параметров. Так, перед началом терапии у мужчин уровень тромбоцитов был статистически значимо выше ($255,1 \pm 4,8 \times 10^9/\text{л}$), чем у женщин ($242,3 \pm 4,1 \times 10^9/\text{л}$), $p < 0,05$. Обращала на себя внимание разная динамика изменения изучаемого показателя. У мужчин минимальные значения тромбоцитов отмечались на 8-й неделе терапии ($219,7 \pm 5,2 \times 10^9/\text{л}$), а у женщин – на 24-й

($208,6 \pm 4,2 \times 10^9/\text{л}$), в то же время к 48-й неделе ПВТ средние значения тромбоцитов достоверно не различались, как у мужчин, так и у женщин (рис. 4).

На рис. 5 представлены средние значения тромбоцитов на этапах контроля ПВТ в зависимости от массы тела. Как видно, практически весь период наблюдения у лиц с ИМТ < 20 кг/м² показатели тромбоцитов статистически значимо были ниже, чем у пациентов с ИМТ ≥ 20 кг/м², $p < 0,05$ (рис. 5).

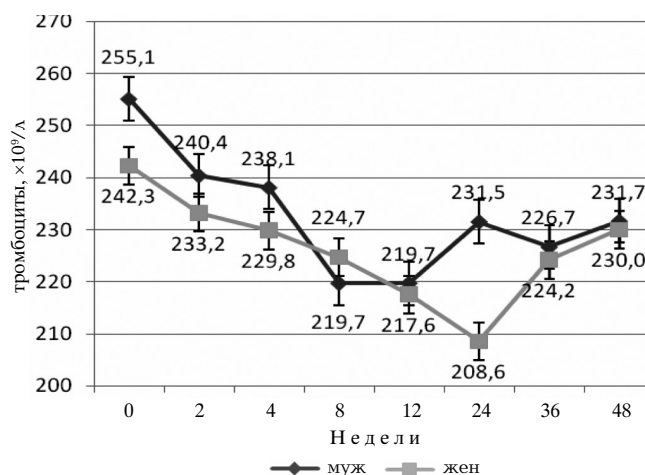


Рис. 4. Абсолютное содержание тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС мужчин и женщин (Т-тест для связанных переменных, $M \pm Se$, $\times 10^9/\text{л}$)

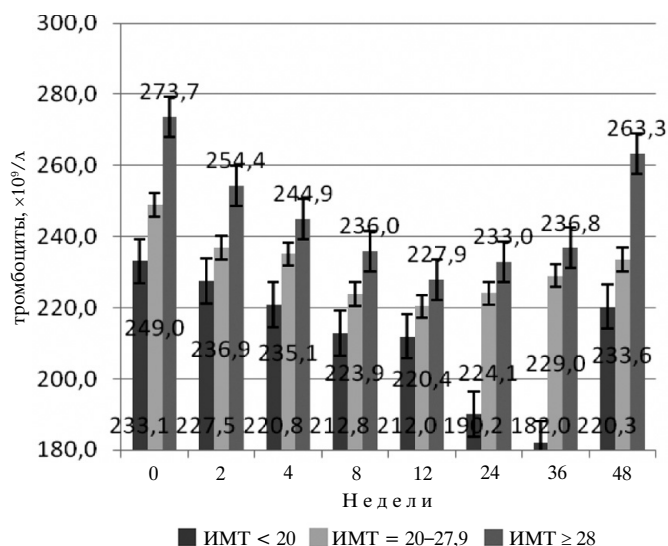


Рис. 5. Абсолютное содержание тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС в зависимости от ИМТ (Т-тест для независимых переменных, $M \pm Se$, $\times 10^9/\text{л}$)

Следующим этапом исследования было изучение тромбоцитов крови на фоне ПВТ в зависимости от возраста. На рис. 6 отражены изменения абсолютных показателей тромбоцитов на этапах контроля ПВТ у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет.

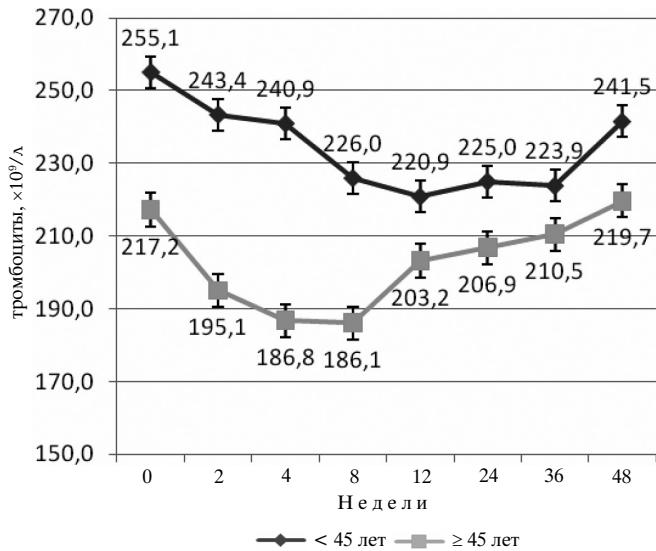


Рис. 6. Абсолютное содержание тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет (Т-тест для связанных переменных, $M \pm Se$, $\times 10^9/\text{л}$)

Перед началом лечения и весь период наблюдения отмечалось статистически значимое различие среди пациентов обеих возрастных групп. У больных ХГС младше 45 лет среднее значение тромбоцитов перед началом лечения составляло $255,1 \pm 5,0 \times 10^9/\text{л}$, а у пациентов старше 45 лет — $217,2 \pm 3,4 \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$). Минимальное среднее значение тромбоцитов у больных младше 45 лет составляло $220,9 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$ к 12-й неделе терапии, в то время как у пациентов старше 45 лет — $186,1 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$ и наблюдался уже на 8-й неделе терапии ($p < 0,05$).

На рис. 7 и 8 представлены абсолютные значения тромбоцитов на этапах контроля ПВТ стандартным и пегилированным ИФН-α у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет. При лечении стандартным ИФН-α у пациентов старше 45 лет (см. рис. 7) минимальное среднее значение тромбоцитов составило $220,0 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$ на 8-й неделе контроля, а у пациентов младше 45 лет — $231,8 \pm 2,2 \times 10^9/\text{л}$ на 24-й неделе. При этом снижение тромбоцитов ниже нормы на фоне ПВТ стандартным ИФН-α зафиксировано не было.

В то же время на фоне ПВТ ПИФН-α у пациентов старше 45 лет уже со 2-й недели терапии среднее содержание тромбоцитов регистрировалось ниже нормальных значений ($168,0 \pm 7,5 \times 10^9/\text{л}$), достигая своего минимума к 8-й неделе лечения

($152,2 \pm 7,1 \times 10^9/\text{л}$). У пациентов в возрасте до 45 лет тромбоциты крови регистрировались в пределах референтных величин, а их количество было достоверно меньше, чем в такой же возрастной группе больных ХГС, получавших ИФН-α (см. рис. 8).

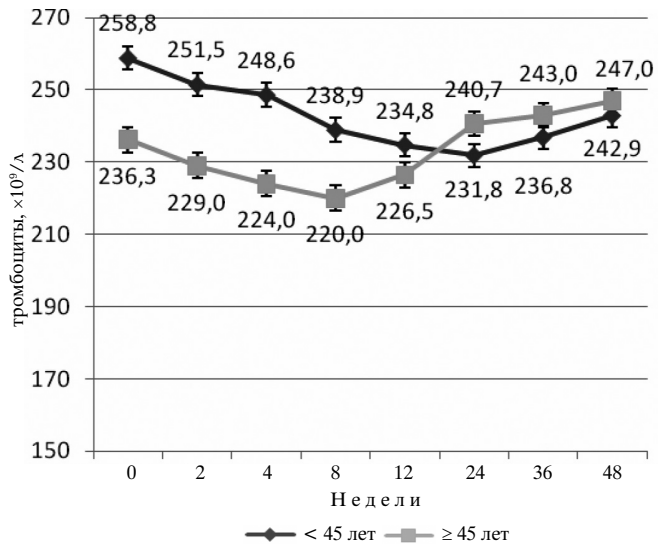


Рис. 7. Абсолютные значения тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии стандартным ИФН-α у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет, (Т-тест для связанных переменных, $M \pm Se$, $\times 10^9/\text{л}$)

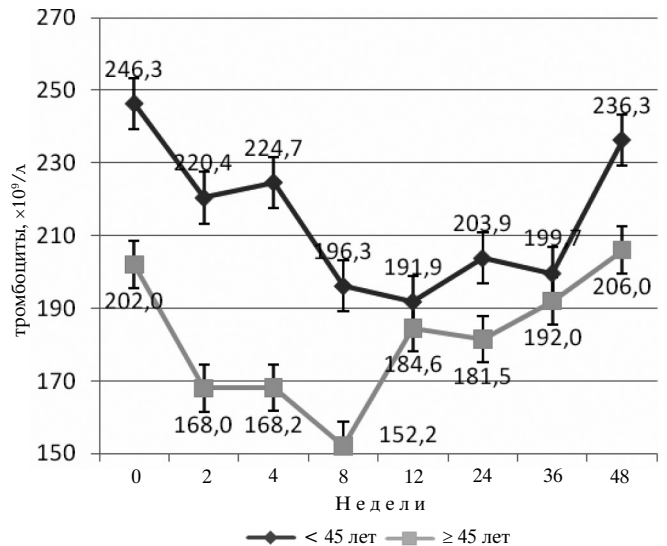


Рис. 8. Абсолютные значения тромбоцитов на этапах противовирусной терапии пегилированным ИФН-α у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет, (Т-тест для связанных переменных, $M \pm Se$, $\times 10^9/\text{л}$)

Следует отметить, что по другим изученным клиничко-лабораторным показателям (исходная активность АЛТ, ИГА и степень фиброза печени до лечения, уровень вирусемии) достоверных взаимосвязей с развитием тромбоцитопении на фоне противовирусной терапии не установлено.

Выводы

В результате анализа содержания тромбоцитов на фоне ПВТ больных ХГС установлено, что в целом, начиная со 2-й недели мониторинга, наблюдалось постепенное увеличение количества пациентов с тенденцией к тромбоцитопении, преимущественно за счет больных, получавших ПИФН- α и Р (максимум на 24-й неделе ПВТ: 16% на фоне ПВТ ИФН- α и Р, 38,5% при лечении ПИФН- α и Р, $p < 0,05$). При этом наблюдаемое достоверное различие исследуемого показателя в виде более глубокого тромбоцитопатического эффекта отмечалось на фоне ПВТ ПИФН- α и Р. В то же время, в целом, средние значения тромбоцитов в ходе мониторинга ПВТ не опускались нижних референтных величин, что может свидетельствовать о значительных восстановительных возможностях кроветворения у больных ХГС. Полученные в ходе исследования результаты дают возможность более оптимистично смотреть на такое часто сопутствующее комбинированной ПВТ нежелательное явление, как снижение тромбоцитов, необходимость коррекции которого в ряде случаев (особенно важно на ранних этапах ПВТ) необязательна. В этой связи крайне интересно, что по результатам настоящего исследования УВО чаще формировался у больных ХГС с более низкими значениями тромбоцитов крови к концу курса терапии. Подтверждением данной взаимосвязи между вирусологическим и цитопеническим эффектами ПВТ у больных ХГС могут являться результаты предыдущих наших исследований, по результатам которых УВО достоверно коррелировал с такими нежелательными явлениями комбинированной ПВТ, как анемия, лейко- и нейтропения [16].

Несмотря на оптимистические результаты исследования, в настоящее время, тромбоцитопения занимает существенную роль среди нежелательных явлений комбинированной ПВТ больных ХГС, и, безусловно, может являться причиной коррекции эффективных терапевтических доз противовирусных препаратов, что в свою очередь неблагоприятно отражается на результатах лечения. В этой связи в настоящей работе были установлены прогностические критерии, указывающие на высокую вероятность возникновения тромбоцитопении на фоне ПВТ: ИМТ < 20 кг/м² и возраст старше 45 лет.

Таким образом, в результате изучения динамики тромбоцитов крови на фоне ПВТ больных ХГС установлено, что снижение тромбоцитов наблюдалось достаточно часто, не оказывало значимого влияния на самочувствие пациентов. В то же время в ряде случаев данное нежелательное явление все же требует модификации стандартной схемы терапии больных ХГС. Однако, несмотря на это,

развитие данного нежелательного явления может рассматриваться в качестве одного из факторов раннего прогнозирования УВО. В этой связи полученные в ходе исследования результаты целесообразно использовать при планировании, а также мониторинге эффективности и безопасности этропной терапии больных ХГС.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев. — СПб.: Фолиант, 2003. — 192 с.
2. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 347: 975–982.
3. Manns, M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M.P. Manns, J.G. McHutchison, S.C. Gordon et al. // *Lancet.* — 2001. — V. 358. — P. 958–965.
4. Никитин, И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Никитин // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* — 2002. — № 6. — С. 11–16.
5. Яковлев, А.А. Гематологические нежелательные эффекты в процессе противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С / А.А. Яковлев, С.Л. Фирсов, А.В. Опалихина и др. // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* — 2010. — № 4. — С. 19–24.
6. Mark, A. Interferons play a central role in the natural defense and therapeutic management of hepatitis C: a review / A. Mark, R.N. Outzen // *Internet J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 5 (2).
7. Ong, J.P. Managing the hemotologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia / J.P. Ong, Z.M. Younossi // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2004. — Vol. 71, Suppl. 3. — P. S17–S21.
8. Sulkowski, M.S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy / M.S. Sulkowski // *Clin. Liver. Dis.* — 2005. — Vol. 9. — P. 601–616.
9. Pellicano, R. Autoimmune manifestation during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view / R. Pellicano, A. Smelide, S. Peyre et al. // *Minerva gastroenterol. dietol.* — 2005. — V. 51. — P. 55–61.
10. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peg interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G.L. Davis, J.B. Wong, J.G. McHutchison et al. // *Hepatology.* — 2003. — V.38. — P. 645–652.
11. Dieterich, D.T. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management / D.T. Dieterich, J.L. Spivak // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 37. — P. 533–541.
12. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 975–982.
13. Ong, J.P. Managing the hemotologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia / J.P. Ong, Z.M. Younossi // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2004. — Vol. 71, Suppl. 3. — P. S17–S21.
14. Poniachik, J. Management of adverse reactions to chronic hepatitis C treatment / J. Poniachik // *Annals. Hepatol.* — 2006. — Suppl. 1. — P. S67–68.

15. Spiegel, B.M. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment / B.M. Spiegel, Z.M. Younossi, R.D. Hays et al. // Hepatology, 2005. — Vol. 41. — P. 790–800.

16. Жданов, К.В. Лейкопения и нейтропения у больных хроническим гепатитом С на фоне различных вариантов комбинированной противовирусной терапии / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов и др. // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, №2. — С. 74–80.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. профессор, тел. 8(812)5429214, E-mail: ZhdanovKV@rambler.ru;

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. тел. 8(812)2923357, E-mail: gusevden-70@mail.ru;

Козлов Константин Вагимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. тел. 8(812)2923357, E-mail: kosttiak@mail.ru;

Шекуров Андрей Валерьевич — интерн клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)2923357, E-mail: schik391105@mail.ru.