

УДК [616.36-002.12:578.891]-085

Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита С

А.О. Бугверов

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Treatment and prophylaxis of hematological side effects of chronic hepatitis C antiviral therapy

A.O. Buyeverov

Цель обзора. Охарактеризовать преимущества применения лейкоцитарного интерферона α (ИФН- α) в отношении профилактики цитопений при противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС).

Основные положения. Гематологические нежелательные эффекты противовирусных препаратов представляют собой наиболее серьезное осложнение этиотропной терапии ХГС. При этом с применением ИФН- α прежде всего связано развитие нейтропении и тромбоцитопении. Основной подход к борьбе с гематологическими осложнениями предусматривает назначение гемопоэтических факторов при уже развившейся цитопении. Недостатки его заключаются в возможном запаздывании действия корректирующего препарата и повышении общей стоимости курсового лечения. Альтернативой при этом может быть выбор наиболее безопасного лекарственного средства, что оправдано, в первую очередь, у пациентов с исходно имеющимися цитопениями или демонстрировавшими таковые во время предшествующих курсов противовирусной терапии. В качестве такого лекарственного средства можно предложить лейкоцитарный ИФН- α «Альфаферон», эффективность которого, по крайней мере у больных ХГС с не 1-м генотипом, не ниже, а то и выше, чем у рекомбинантных аналогов. При назначении лейкоцитарного ИФН- α необходимость в поддерживающей терапии гемопоэтическими факторами возникает весьма редко, в случае же ее появления требуются существенно меньшие их дозы и длительность применения.

Заключение. Использование лейкоцитарного ИФН- α в составе противовирусной терапии ХГС отличается высокой эффективностью и безопасностью, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора у «трудных» категорий пациентов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, лейкоцитарный интерферон α , гематологические осложнения.

The aim of review. To characterize advantage of application of a leukocytic interferon α (IFN- α) for prophylaxis of cytopenia at antiviral therapy of chronic hepatitis C (CHC).

Original positions. Hematological undesirable effects of antiviral agents represent the most serious complication of etiological treatment of CHC. Thus development of neutropenia and thrombocytopenia is related first of all to application of IFN- α . The basic approach to cope with hematological complications includes prescription of hemopoietic factors at already developed cytopenia. Possible delay of correcting preparatory action and increase of the total treatment cost is disadvantage of this approach. Choice of the most safe medicine that is justified, first of all, at patients with initially present cytopenias or having those at previous courses of antiviral therapy may be an alternative. It is possible to offer leukocytic IFN- α «Alfaferon» As such a drug, which efficacy, at least in CHC patients with non-1-st genotype, is not lower, and even is higher, than that of recombinant analogues. At prescription of leukocytic IFN- α necessity in hemopoietic factors maintenance therapy develops rather rarely, in which case significantly lower doses and duration of treatment is required.

Conclusion. Application of leukocytic IFN- α within antiviral therapy of CHC is characterized by high efficacy and safety that allows to recommend it as a drug of choice at «difficult» categories of patients.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, leukocytic interferon α , hematological complications.

Неудачи этиотропной терапии *хронического гепатита С* (ХГС) могут быть обусловлены как объективными, так и субъективными причинами. Группа субъективных факторов весьма разнообразна и многочисленна, и ее детальный разбор не входит в задачи настоящей работы. Среди объективных причин можно выделить первичную резистентность вируса к противовирусным препаратам, совокупность осложняющих терапию факторов (высокая вирусемия, генотип 1 или 4, большая масса тела), наличие сопутствующих заболеваний и развитие нежелательных явлений, препятствующих проведению полного по длительности и совокупной дозировке лекарственных средств курса лечения. В числе побочных эффектов *противовирусной терапии* (ПВТ) ведущее место принадлежит гематологическим осложнениям — анемии, нейтропении, тромбоцитопении. Снижение количества эритроцитов, нейтрофильных лейкоцитов или тромбоцитов нередко достигает существенной выраженности, ухудшающей качество жизни и требующей временного или постоянного уменьшения доз препаратов. Результатом является сниженная приверженность к лечению, повышение вероятности проведения прерванного или редуцированного курса и, как следствие, низкая частота достижения устойчивого вирусологического ответа [1, 3, 13, 15, 19].

Анемия

Клинические исследования эффективности и безопасности ПВТ *интерфероном альфа* (ИФН- α) и рибавирином продемонстрировали среднюю степень снижения содержания гемоглобина на 26% от исходного. При этом его уровень менее 10 г/дл (как правило, клинически значимый) на фоне комбинированной ПВТ отмечается, согласно разным литературным источникам, у 7–32% пациентов. Быстрая отрицательная динамика показателей гемоглобина наблюдается преимущественно в течение первых 8 нед ПВТ. В качестве факторов риска развития анемии рассматриваются исходная концентрация гемоглобина ≤ 14 г/дл, сидеропения, возраст более 55 лет, женский пол. Механизм анемии при ПВТ ХГС связан главным образом со способностью метаболитов рибавирина накапливаться в эритроцитах, уменьшая продолжительность их жизни, и в меньшей степени — с миелосупрессивным действием ИФН- α [1, 15].

Анемия относится к числу основных нежелательных явлений ПВТ, ухудшающих качество жизни больных. Снижение уровня гемоглобина на 20% и более от исходного обычно ведет к повышенной утомляемости, одышке, снижению толерантности к физическим нагрузкам. Анемия выступает в качестве отягощающего фактора течения ишемической болезни сердца, хронического

нарушения мозгового кровообращения и обструктивной болезни легких [3].

Общепринятые рекомендации по редукции дозы рибавирина на 50% при снижении уровня гемоглобина менее 10 г/дл или на 2 г/дл от исходного значительно уменьшают вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа. Масштабными исследованиями установлено, что оптимальная доза рибавирина при инфицировании 1-м генотипом HCV составляет 15 мг/кг/сут, 2-м и 3-м генотипами — 13 мг/кг/сут [13]. В связи с этим с целью коррекции рибавирин-индуцированной анемии в последние годы все шире используются препараты человеческого рекомбинантного эритропоэтина α . Это позволяет не только поддерживать постоянную дозу рибавирина на протяжении всего курса ПВТ, но и существенно улучшить качество жизни пациентов. Пролонгированный аналог эритропоэтина — дарбопоэтин α при по крайней мере равной эффективности назначается намного реже (1 раз в 2 нед), однако данных по его применению при ХГС пока недостаточно [1].

Несмотря на обычно хорошую переносимость эритропоэтина, необходимо помнить о возможности развития тромбозов и апластической анемии, обусловленной образованием антиэритропоэтиновых антител [18]. Нельзя игнорировать также экономический аспект, связанный с высокой стоимостью коммерческих препаратов эритропоэтина.

Профилактика рибавирин-индуцированной анемии может заключаться в превентивном назначении эритропоэтина, применении аналогов рибавирина, замене последнего на другие противовирусные средства, назначении антиоксидантов [1, 5]. Исследование L-изомера рибавирина (лево-вирина) прекращено из-за его низкой противовирусной активности. Перспективы использования и оптимальные дозы пролекарства рибавирина — вирамидина, как и ингибиторов ферментов HCV, подлежат уточнению. Патогенетически обоснованное назначение антиоксидантов не продемонстрировало должной клинической эффективности.

Нейтропения

Снижение числа нейтрофилов в крови в процессе ПВТ наблюдается у 34–45% пациентов, причем при применении Пег-ИФН- α средняя степень нейтропении выше, чем при использовании стандартного ИФН- α . Механизм нейтропении при проведении ПВТ обусловлен миелосупрессивным действием ИФН- α [1, 12].

В ранних публикациях отмечалась ассоциация уменьшения количества нейтрофилов с повышением частоты инфекционных осложнений, что диктовало необходимость снижения дозы ИФН- α у 6–8% и Пег-ИФН- α у 18–21% больных. Однако дальнейшие исследования не подтвердили данную

корреляцию, в том числе на стадии цирроза печени [17]. Так, в ходе клинического исследования WIN-R развитие тяжелых бактериальных инфекций зарегистрировано только у 0,7% пациентов, при этом среднее число нейтрофилов и средняя степень их изменения не различались в группах с инфекционными осложнениями и без них. Имеются данные о роли низкой массы тела в качестве отрицательного прогностического фактора возникновения нейтропении.

Альтернативой снижению дозы Пег-ИФН- α или ИФН- α , которое сопряжено с уменьшением вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа (хотя и не столь выраженным, как при редукции дозы рибавирина), служит применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора — филграстима. С целью коррекции ИФН-индуцированной нейтропении он назначается в дозе 300 мкг 2–3 раза в неделю. Как правило, уже после первых инъекций количество нейтрофилов в крови резко возрастает до безопасного уровня, позволяющего завершить курс ПВТ с полными дозами препаратов [9, 12]. Вместе с тем следует принимать во внимание высокую стоимость филграстима, еще больше повышающую и без того серьезные материальные затраты на лечение.

Тромбоцитопения

Как и в случае с нейтропенией, снижение числа тромбоцитов (на 10–50% от исходного уровня) чаще наблюдается при ПВТ Пег-ИФН- α по сравнению с ИФН- α . Механизм тромбоцитопении представлен нарушением продукции тромбопоэтина, а также передачи сигнала от него к мегакариоцитам костного мозга. В некоторых случаях на первый план выходит иммуноопосредованная секвестрация мегакариоцитов в мононуклеарных фагоцитах, которая ведет к быстрому снижению их числа в течение первых 4–8 нед лечения [1, 10, 13].

Несмотря на рекомендации уменьшения дозы Пег-ИФН- α при падении числа тромбоцитов менее 50 тыс./мкл, взаимосвязь между количеством последних и вероятностью кровотечений отсутствует. В то же время у больных циррозом тромбоцитопения способствует манифестации или усугублению кровоточивости слизистых оболочек и образованию экхимозов. Иммуноопосредованная тромбоцитопения может обуславливать развитие тяжелого геморрагического синдрома, вплоть до жизнеугрожающих осложнений.

В качестве средств, повышающих количество тромбоцитов на фоне ПВТ ХГС, предложены интерлейкин-11 (опрельвекин) и фактор роста тромбоцитов (эльтромбопаг). Оба препарата находятся на стадии клинических исследований [14].

Таким образом, применение Пег-ИФН- α 2а и - α 2b как наиболее эффективных средств лечения ХГС сопряжено с развитием лейкопении и тромбоцитопении, которые, согласно международным рекомендациям, служат показанием к уменьшению дозы противовирусных препаратов. Последнее снижает вероятность достижения первичной конечной точки ПВТ — устойчивого вирусологического ответа. Дополнительное назначение корректирующих данные осложнения субстанций повышает и без того существенную стоимость лечения, а иногда ведет к возникновению новых нежелательных явлений. Особенно сложная ситуация возникает при необходимости назначения ПВТ пациенту с исходной 1–3-степеной цитопенией (как правило, это больные на стадии цирроза печени). Назначение Пег-ИФН- α ограничено высокой вероятностью усугубления цитопении и трудностью оперативного контроля побочных эффектов ввиду пролонгированного действия препарата. Во многих случаях в качестве рациональной альтернативной тактики может быть предложена ПВТ лейкоцитарным ИФН- α .

Согласно результатам многочисленных исследований, при использовании лейкоцитарного ИФН- α , продуцируемого клетками иммунной системы человека, отмечаются лучшая переносимость лечения и менее выраженный цитопенический синдром за счет уменьшения токсического действия на клетки костного мозга [2, 4, 6, 8, 11, 20]. Кроме того, опубликованы некоторые данные, хотя и немногочисленные, оценивающие частоту выработки специфических нейтрализующих антител к различным вариантам ИФН- α , в том числе к пегилированным [16]. Именно вследствие этого феномена, при устранении всех иных неблагоприятных факторов, ПВТ может оказаться несостоятельной. При этом установлено, что наименьшая частота образования нейтрализующих антител ассоциирована с использованием лейкоцитарного (нативного) ИФН- α . Более того, имеются сообщения о том, что повторные курсы высокими дозами лейкоцитарного ИФН- α предотвращают антителообразование и ведут к формированию устойчивого ответа [7, 16].

В России официально зарегистрирован и разрешен к использованию, в том числе для лечения хронических вирусных гепатитов, коммерческий препарат лейкоцитарного ИФН- α «Альфаферон». Он представлен, по крайней мере, 15 различными природными белками, которые в норме экспрессируются в организме при контакте лейкоцитов с чужеродными агентами, в первую очередь вирусами. Альфаферон производится посредством индукции вирусами синтеза и секреции ИФН- α культурой лейкоцитов человека. Различные подтипы лейкоцитарного ИФН- α различаются по таким биологическим эффектам, как противовирусная активность, стимуляция естественных киллеров,

подавление роста клеток. Это плеiotропное действие объясняет экспериментальные данные о том, что смесь подтипов ИФН- α , входящих в состав альфаферона, имеет большую биологическую активность по сравнению с монокомпонентными, в том числе рекомбинантными, интерферонами.

Целью ряда исследований последних лет явилось изучение эффективности, безопасности и переносимости ПВТ при комбинации лейкоцитарного ИФН- α и рибавирина у пациентов с исходной цитопенией, циррозом печени, непереносимостью Пег-ИФН- α , а также у не ответивших на стандартные схемы лечения.

В исследование Е. Janczewska-Kazek было включено 25 больных, получавших комбинированную терапию лейкоцитарным ИФН- α в дозе 3 MU 3 раза в неделю и рибавирином 1000–1200 мг/сут в зависимости от массы тела, у 15 из них диагностирована цирротическая стадия HCV-инфекции (класс А по Чайлду–Пью); у всех представителей этой подгруппы отмечалась выраженная тромбоцитопения, но без признаков геморрагического диатеза. Три пациента первоначально получали стандартную ПВТ, которая была прервана из-за развития нежелательных явлений. У 7 человек лечение лейкоцитарным ИФН- α назначено после неэффективного курса стандартной ПВТ с применением Пег-ИФН- α и рибавирина. У всех больных регулярно контролировалась сывороточная концентрация HCV РНК. Полный курс лечения составил 48 нед.

Побочные эффекты при применении лейкоцитарного ИФН- α регистрировались существенно реже, чем при стандартной ПВТ: гриппоподобный синдром — у 5 пациентов, депрессия — у 2, потеря волос — у одного. У 10 больных была редуцирована доза рибавирина в связи с развитием анемии. Важно подчеркнуть, что у 15 обследованных с исходной тромбоцитопенией существенного снижения числа тромбоцитов не наблюдалось. Среди пациентов с реакцией гиперчувствительности на введение рекомбинантного ИФН- α только у одного развились аллергические симптомы на лейкоцитарный ИФН- α , которые успешно контролировались антигистаминными препаратами и не потребовали отмены терапии. У 11 человек констатирован непосредственный, а у 3 — устойчивый вирусологический ответ. У этих больных исходно присутствовала тромбоцитопения и были отмечены реакции гиперчувствительности на фоне стандартной ПВТ [11].

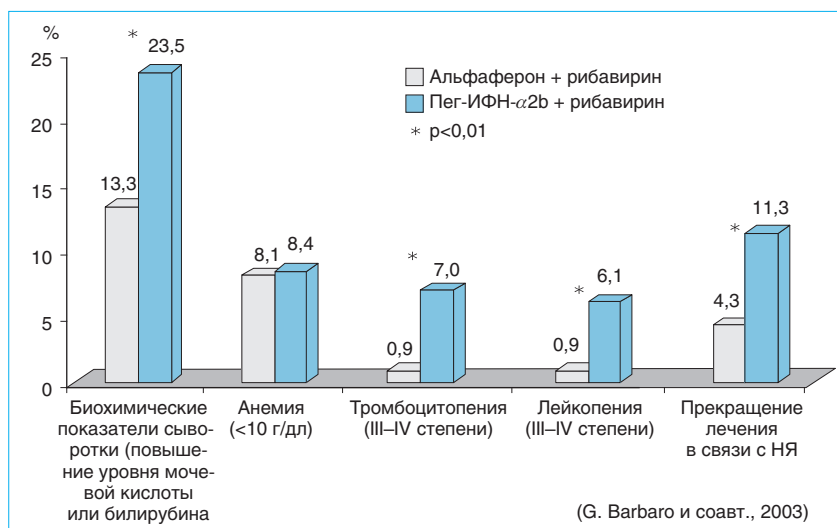
А. Benci и соавт. отметили, что у пациентов с исходной тром-

боцитопенией менее 140 тыс./мкл лечение лейкоцитарным ИФН- α в дозе 3 MU трижды в неделю на протяжении 12 мес сопровождалось весьма незначительным снижением количества тромбоцитов — на 10–20% от начального уровня. При достижении вирусологического ответа у большинства больных зафиксирован рост числа тромбоцитов уже в процессе ПВТ [6].

Аналогичные результаты продемонстрированы группой ученых, наблюдавшей наименьшее токсическое воздействие на костный мозг лейкоцитарного ИФН- α в сравнении с рекомбинантными аналогами [8].

Наиболее представительное по дизайну и количеству пациентов исследование лейкоцитарного ИФН- α выполнено G. Barbaго и соавт. В это мультицентровое, рандомизированное, контролируемое исследование сравнительной эффективности и безопасности лейкоцитарного и рекомбинантного ИФН- α было включено 423 пациента с ХГС — 210 и 213 человек соответственно. Оба препарата вводились в дозе 3 MU трижды в неделю в комбинации с рибавирином в течение 24 нед с последующим 48-недельным периодом наблюдения. В качестве первичной конечной точки исследования выбран профиль безопасности двух схем лечения; устойчивый ответ на ПВТ обозначен как вторичная конечная точка.

У пациентов, леченных лейкоцитарным ИФН- α , общее число нежелательных явлений терапии составило 259 случаев по сравнению с 441 в группе рекомбинантного ИФН- α 2b. При этом клинически значимые нейтропения и тромбоцитопения развились в первой группе лишь у 0,9% больных, в то время как во второй — у 7 и 6,1% соответственно (см. рисунок). Общее относительное количество случаев досрочного прекращения лечения между группами статистически достоверно различалось — 4 и 11% ($p=0,013$). Вместе с тем частота устойчиво-



Частота нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения рекомбинантным ИФН- α 2b и альфафероном

го вирусологического ответа в обеих группах была практически одинаковой (47 и 44%) [4].

Следует отметить, что особая сфера применения лейкоцитарного ИФН- α не ограничена больными с цитопениями. S. Bargiggia и соавт. исследовали эффективность и безопасность лейкоцитарного ИФН- α у 21 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника (11 с язвенным колитом и 10 с болезнью Крона). В контрольную группу включены 63 больных ХГС без сопутствующей патологии, сопоставимых по возрасту и полу. ИФН- α назначали всем пациентам в виде монотерапии по 6 МУ трижды в неделю на протяжении 12 мес. Результаты лечения в группах достоверно не различались: непосредственный ответ достигнут у 42 и 35%, устойчивый ответ у 24 и 18% соответственно ($p > 0,05$). Ни у одного пациента не отмечено серьезных побочных эффектов, в том числе гематологических. Ни в одном случае не наблюдался рецидив воспалительного заболевания кишечника в течение всего курса лечения и через 12 мес после его окончания [5].

Весьма сложна для ведения категория больных ХГС со смешанной криоглобулинемией. Этим пациентам нередко свойственны системные проявления, в частности поражения кожи, суставов, почек и периферических нервов, которые часто определяют клиническую картину болезни. ПВТ у них значительно менее эффективна, чем у основной популяции больных ХГС, и в ряде случаев это обусловлено образованием антител к рекомбинантному ИФН- α . М. Casato и соавт. выявили сывороточные антитела к ИФН- $\alpha 2a$ у 3 из 4 пациентов с HCV-инфекцией и смешанной криоглобулинемией, не ответивших на лечение. При этом ни у одного из тех, у кого был достигнут вирусологический ответ, нейтрализующих антител не обнаружено. Повторный курс ПВТ лейкоцитарным ИФН- α в дозе 1 МУ ежедневно длительностью от 8 до 15 мес привел к достижению ремиссии [7].

В России сравнительное исследование лейкоцитарного ИФН- α (I группа) и рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ (II группа) у пациентов со 2-м и 3-м генотипами HCV недавно выполнено группой под руководством И.Г. Никитина. Особенностью данного исследования явился высокодозовый режим применения препаратов — по 6 МУ ежедневно в течение 6 мес. Данная доза и режим введения были выбраны не случайно, поскольку авторы во многом ориентировались на аналогичные исследования за рубежом, где в качестве основного аргумента подобного терапевтического режима рассматривалось его максимальное приближение к профилю пегилированных интерферонов. Частота устойчивого вирусологического ответа у всех включенных в исследование больных составила соответственно 16/23 (69%) в I группе и 15/25 (60%) во II группе ($p < 0,05$). При этом во

II группе отмечено существенное снижение качества жизни пациентов уже на 3-й неделе лечения (Quality whorsening points достиг $25,6 \pm 1,5$ балла и сохранялся в этих пределах до конца курса терапии), в то время как у больных I группы 20-балльный лимит был преодолен к 6-й неделе лечения (Quality whorsening points $20,8 \pm 1,3$ балла), а к 12-й неделе этот показатель в среднем не превышал 16 баллов. Клинически значимые гематологические осложнения ПВТ наблюдались у 4 пациентов I группы и у 9 — II группы. Сделан вывод, что применение лейкоцитарного ИФН- α «Альфаферона» в составе комбинированного лечения пациентов с не 1-м генотипом HCV ассоциировано с достаточно высоким уровнем переносимости, клинической эффективности и безопасности, а также достоверно меньшей частотой развития побочных эффектов по сравнению с генно-инженерным аналогом [2].

Заключение

Гематологические нежелательные эффекты противовирусных препаратов представляют собой наиболее серьезное осложнение этиотропной терапии ХГС. При этом с применением ИФН- α связано развитие лейкопении (нейтропении) и тромбоцитопении, тогда как анемия в основном является результатом побочного действия второго необходимого компонента ПВТ — рибавирина. Существуют два принципиально различных, однако не альтернативных подхода к борьбе с этими осложнениями. Первый предусматривает решение проблемы «по мере возникновения», т. е. назначение соответствующих гемопоэтических факторов при уже развившейся цитопении. Недостатки его заключаются в возможном запаздывании корректирующего действия и в повышении общей стоимости курсового лечения. Второй подход состоит в выборе наиболее безопасного лекарственного средства, что оправдано, в первую очередь, у пациентов с исходно имеющимися цитопениями или демонстрировавшими таковые во время предшествующих курсов ПВТ. В качестве такого лекарственного средства можно предложить лейкоцитарный ИФН- α «Альфаферон», эффективность которого, по крайней мере у больных ХГС с не 1-м генотипом, не ниже, а то и выше, чем у рекомбинантных аналогов. Что касается профиля безопасности, включающего не только гематологические, но и другие осложнения (депрессия, гриппоподобный синдром, диспепсия и т. д.), то данный препарат может быть признан безусловным лидером. При назначении лейкоцитарного ИФН- α необходимость в поддерживающей терапии гемопоэтическими факторами возникает весьма редко, а в случае ее появления требуются существенно меньшие их дозы и длительность применения.

Список литературы

1. Бурневич Э.З. Коррекция и профилактика гематологических нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита С // Гепатологический форум. — 2006. — № 2. — С. 15–22.
2. Никитин И.Г., Гогова Л.М., Байкова И.Е. и др. Человеческий лейкоцитарный альфа-интерферон в комбинации с терапией больных хроническим гепатитом С, инфицированных не 1-м генотипом вируса // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. — 2009. — № 1. — С. 33–37.
3. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 231–264.
4. Barbaro G., Grisorio B., Fruttaldo L. et al. Good safety profile and efficacy of leucocyte interferon- α in combination with oral ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C // Biodrugs. — 2003. — Vol. 17. — P. 433–439.
5. Bargiggia S., Thorburn D., Anderloni A. et al. Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22. — P. 209–215.
6. Benci A., Caremani M., Tacconi D. et al. Thrombocytopenia in patients with HCV-positive chronic hepatitis: efficacy of leucocyte interferon- α treatment // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — Vol. 57. — P. 17–19.
7. Casato M., Antonelli G., Maggi F. et al. Resistance to recombinant alpha interferon therapy in idiopathic mixed cryoglobulinemia: reduction of remission by natural alpha interferon both in antibody-positive and negative patients // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. — 1994. — Vol. 8. — P. 56–59.
8. Colombatto P., Oliveri F., Leandro G. et al. Platelet and white blood cell counts during therapy with different types of alpha interferon in patients with chronic viral hepatitis // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 29. — P. 441–447.
9. Farmer D. et al. Filgrastim for the neutropenia associated with combination therapy in chronic hepatitis C // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128 (suppl. 2). — P. 1583.
10. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 975–982.
11. Janczewska-Kazek E., Pisula A., Kukla M. et al. Therapy with natural leucocyte interferon and ribavirin in «difficult to treat» patients infected with HCV // Exp. Clin. Hepatol. — 2006. — Vol. 2. — P. 31–35.
12. Koirala J., Gandotra S.D., Rao S. et al. Granulocyte colony-stimulating factor dosing in pegylated interferon alpha-induced neutropenia and its impact on outcome of anti-HCV therapy // J. Viral Hepat. — 2007. — Vol. 14. — P. 782–787.
13. Manns M.P., McHutchinson J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 958–965.
14. McHutchinson J.G., Afdal N., Shiffman M.L. et al. Efficacy and safety of eltrombopag, an oral platelet growth factor, in subjects with HCV associated thrombocytopenia: preliminary results from a phase II dose-ranging study // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44 (suppl. 2). — P. 745.
15. Porubcin S., Schröter I., Kristian P., Pellová A. Haematologic adverse effects of treatment of chronic viral hepatitis B and C // Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek. — 2008. — Vol. 14. — P. 74–78.
16. Santantonio T., Milella M., Antonelli G., Scagnolari C. Neutralizing antibodies to interferon alpha in a chronic hepatitis C patient non-responder to pegylated interferon // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 45. — P. 758–761.
17. Soza A., Everhart J.E., Ghany M.G. et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — P. 1273–1279.
18. Stravitz R.T., Chung H., Sterling R.K. et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia due to epoetin alfa during antiviral therapy of chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 1415–1419.
19. Sulkowski M.S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy // Clin. Liver Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 601–616.
20. Toccaceli F., Rosati S., Scuderi M. et al. Leukocyte and platelet lowering by some interferon types during viral hepatitis treatment // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45. — P. 1748–1752.