

СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Пройдаков М.А.

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, e-mail: d_dontcov@mail.ru

Актуальной проблемой применения комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С остается развитие целого ряда нежелательных явлений. Особое место среди них занимают цитопенические синдромы системы крови, такие как анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Развитие вышеуказанных гематологических осложнений значительно снижает приверженность пациентов к лечению и является серьезным лимитирующим фактором достижения устойчивого вирусологического ответа. Прежде всего, это обусловлено тем, что четкие прогностические критерии такого рода нежелательных явлений комбинированной противовирусной терапии хронической HCV-инфекции на сегодняшний момент не разработаны. Представленные способы прогноза анемии, нейтропии и тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С, получающих препараты интерферона- α и рибавирина, базируются на методе многофакторного корреляционного анализа. Полученные математические модели позволяют с высокой вероятностью прогнозировать у больных хроническим гепатитом С формирование гематологических осложнений проводимого противовирусного лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, гематологические осложнения, прогноз.

METHODS OF PREDICTING HEMATOLOGICAL COMPLICATIONS OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Ambalov I.M., Dontsov D.V., Proydakov M.A.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: d_dontcov@mail.ru

An important problem of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C remains the development of a number of adverse events. A special place among them belongs to cytopenia blood system, such as anemia, neutropenia and thrombocytopenia. The development of the above-mentioned hematological complications significantly decreases patient adherence to treatment, and is a serious limiting factor in achieving sustained virologic response. First of all, this is due to the fact that a clear prognostic criteria of such adverse events of combination antiviral therapy of chronic HCV-infection to date not been developed. The present methods of anemia forecast, neutropenia, and thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C treated with interferon- α and ribavirin drugs, based on the method of multivariate correlation analysis. These mathematical models allow to predict with high probability in patients with chronic hepatitis C the formation of hematological complications of antiviral treatment.

Keywords: chronic hepatitis C, antiviral therapy, hematological complications, forecast.

Хронический гепатит С (ХГС) представляет собой одну из наиболее глобальных проблем общественного здравоохранения. Согласно имеющимся литературным данным, в мире насчитывается более 130 млн человек, страдающих ХГС, что составляет около 3 % населения всей планеты. Ежегодно от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы – неблагоприятных исходов этого заболевания, на земном шаре умирает свыше миллиона жителей [8, 9].

Применение комбинированной противовирусной терапии (КПТ) с использованием препаратов интерферона- α и рибавирина позволяет добиться у многих пациентов полной элиминации возбудителя хронической HCV-инфекции [7]. Тем не менее серьезной

проблемой при этом остается формирование у целого ряда больных ХГС так называемых нежелательных явлений КПП [2], среди которых особое место занимают гематологические осложнения. Развитие выраженных КПП-ассоциированных анемии, нейтропении и тромбоцитопении приводит к снижению терапевтических доз применяемых противовирусных препаратов, либо даже к их полной отмене [6].

К сожалению, сколь-нибудь эффективные способы прогноза данных НЯ в настоящее время отсутствуют. Вышеуказанное обстоятельство и послужило побудительным мотивом для выполнения сотрудниками кафедры инфекционных болезней РостГМУ ряда исследований, направленных на детальное изучение у больных ХГС особенностей патогенеза КПП-ассоциированных анемии, нейтропении и тромбоцитопении [1, 3, 4, 5].

При этом одной из стратегических задач нашей работы явилась разработка запланированных способов прогноза развития гематологических осложнений КПП у больных ХГС еще до назначения им противовирусного лечения.

Цель исследования – на основе интегративного использования цитоморфологических, биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических данных разработать эффективные способы прогноза гематологических осложнений КПП у больных ХГС.

Материалы и методы. В исследование было включено 228 больных ХГС, имевших показания к КПП. Генотип HCV 1a встречался у 3,5 %, 1b – 51,3 %, 3a – 28,9 % и 2a – 16,2 % человек. Вирусная нагрузка (ВН) у 30,3 % пациентов составила $<3 \times 10^5$ МЕ/мл, у 46,1 % – 3×10^5 - 6×10^5 МЕ/мл и у 23,7% $>6 \times 10^5$ МЕ/мл. Всем испытуемым была назначена КПП: 51,3 % пациентов получали рибавирин в сочетании с препаратами пегилированного интерферона- α (ИНФ- α), а 48,7 % – «короткими» ИНФ- α . Полностью закончили курс КПП 163 человека, устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 155 пациентов.

Развитие анемии в ходе КПП было зафиксировано у 39,0 % пациентов: у 14,0 % она была легкой (Hb 10,0-11,9 г/дл), у 19,3 % – умеренной (Hb 8,0-9,9 г/дл) и у 5,7 % – тяжелой (Hb $<8,0$ г/дл) степени. Нейтропения в процессе лечения отмечалась у 48,3 % больных ХГС: у 12,7 % – она была легкой (АЧН $1,0$ - $1,3 \times 10^9$ /л), у 17,5 % – умеренной (АЧН $0,75$ - $0,99 \times 10^9$ /л) и у 18,0 % – тяжелой (АЧН $<0,74 \times 10^9$ /л) степени. Тромбоцитопения развилась у 30,3 % пациентов: у 16,2 % – легкой (PLT $75,0$ - $150,0 \times 10^9$ /л), у 10,5 % – умеренной (PLT $50,0$ - $74,9 \times 10^9$ /л) и у 3,5 % – тяжелой (PLT $<50,0 \times 10^9$ /л) степени.

Для разработки способа прогноза гематологических осложнений КПП был использован метод многофакторного корреляционного анализа, в частности построение множественных линейных и логистических регрессий.

Результаты. Приступая к разработке **способа прогноза КПП-ассоциированной анемии**, мы изучили характер ассоциативных связей минимального уровня Hb (Hb_{min}),

зафиксированного у больных ХГС за весь период лечения, с рядом исходных (то есть до начала КПП) показателей.

Как показал линейный коэффициент корреляции Пирсона (r), величина Hb_{min} имеет у больных ХГС сильную прямую связь с исходными уровнями Hb ($r=0,82$) и RBC ($r=0,76$), а также – сильную обратную связь с концентрацией внеэритроцитарного Hb (ВЭГ) ($r=-0,76$) и эндогенного эритропоэтина (ЕРО) ($r=-0,89$). Согласно же U-критерию Манна – Уитни, средние значения Hb_{min} у женщин были достоверно ниже, нежели у мужчин ($p<0,001$).

Дальнейший анализ прогностической значимости исходных параметров осуществляли путем построения множественных линейных регрессий с оценкой основных характеристик их качества (R^2 – коэффициент детерминации; MAPE – средняя абсолютная ошибка прогнозируемого признака (%); p – уровень значимости модели). Итогом выполненной работы явился ряд многофакторных моделей линейной регрессии, позволяющих определять у больных ХГС прогнозируемое значение Hb_{min} . Наиболее прогностически значимые из них представлены на табл. 1.

Таблица 1

Многофакторные модели линейной регрессии для прогнозируемого значения Hb_{min} у больных ХГС

Многофакторные модели линейной регрессии	R2	MAPE (%)	p
$Hb_{min} = -3,98 - (0,03 \times GPX^a) + (0,15 \times F^b) + (1,06 \times Hb_{исходн}^c)$	0,71	6,2	<0,001
$Hb_{min} = -3,95 - (1,05 \times 10^{-6} \times VH^d) + (0,64 \times CAT^e) + (1,12 \times Hb_{исходн}^c)$	0,72	6,1	<0,001
$Hb_{min} = -3,99 - (0,02 \times ВЭГ^f) + (0,21 \times F^b) + (1,01 \times Hb_{исходн}^c)$	0,73	6,0	<0,001
$Hb_{min} = -3,96 - (0,01 \times ЕРО^g) + (0,18 \times F^b) + (1,03 \times Hb_{исходн}^c)$	0,74	5,9	<0,001
$Hb_{min} = -3,94 - (1,15 \times 10^{-6} \times VH^d) + (1,07 \times Hb_{исходн}^b) + (1,52 + 0,01 \times SNP^h)$	0,75	5,7	<0,001
$Hb_{min} = -3,97 - (1,1 \times 10^{-6} \times VH^d) + (0,16 \times F^b) + (1,05 \times Hb_{исходн}^c)$	0,75	5,7	<0,001

Примечание: a – уровень активности глутатионпероксидазы эритроцитов* (усл. ед./г Hb); b – показатель средней эластичности печени по данным непрямо́й эластометрии* (кПа); c – концентрация Hb в крови* (г/дл); d – уровень вирусной нагрузки* (МЕ/мл); e – уровень активности каталазы эритроцитов* (мКат/г Hb); f – концентрация ВЭГ в плазме крови* (ммоль/л); g – сывороточная концентрация эндогенного ЕРО* (мЕд/мл); h – $SNP=1$ для лиц с отсутствием однонуклеотидной мутации 3'UTR,718C/T(rs713041) гена $GPX4$, $SNP=0$ для лиц с наличием однонуклеотидной мутации 3'UTR,718C/T(rs713041) гена $GPX4$.
* – перед началом КПП.

Учитывая высокий уровень R^2 и простоту определения исходных параметров, при разработке способа прогноза анемии у больных ХГС, получающих КПП (Патент РФ №2577446, 2015 г.), наиболее оптимальной для применения в практической медицине была признана модель:

прогнозируемое значение $Hb_{\min} = -3,97 - (1,1 \times 10^{-6} \times VH) + (0,16 \times F) + (1,05 \times Hb_{\text{исходн}})$,

где VH – исходный уровень вирусной нагрузки (МЕ/мл), F – показатель средней эластичности печени по данным непрямой эластометрии (кПа) и $Hb_{\text{исходн}}$ – концентрация Hb в крови ($\times 10^{12}/л$) перед началом КПТ.

В соответствии с указанным способом полученные прогнозируемые значения $Hb_{\min} < 12,0$ г/дл свидетельствуют с достоверностью $p < 0,05$ о наличии высокого риска развития анемии у больных ХГС, получающих противовирусную терапию. Причем расчетные значения Hb_{\min} от 11,9 г/дл до 10,0 г/дл позволяют прогнозировать развитие легкой, от 9,9 г/дл до 8,0 г/дл – умеренной и $< 8,0$ г/дл – тяжелой степени анемии.

Для повышения точности прогноза тяжелых форм КПТ-ассоциированной анемии в дополнение к линейным моделям были введены модели логистической регрессии. Результаты построения указанного вида регрессии получили вид следующего уравнения:

$$P_A = \text{logit} [107,3 - (8,65 \times Hb_{\text{исходн}}) + (2,01 \times S)];$$

$$\text{пороговый уровень вероятности} = 0,12,$$

где P_A – вероятность развития тяжелой степени КПТ-ассоциированной анемии; logit – logit-преобразование модели; $Hb_{\text{исходн}}$ – концентрация Hb в крови перед началом КПТ (г/дл); $S=1$ для лиц мужского пола, $S=0$ для лиц женского пола. Проведенный ROC-анализ позволил подтвердить высокую значимость данной модели: Area Under Curve (AUC) составила 0,974.

Разработка у больных ХГС **способа прогноза КПТ-ассоциированной нейтропении** также базировалась на методах корреляционно-регрессионного анализа.

С помощью линейного коэффициента корреляции Пирсона (r) было установлено, что минимальный уровень абсолютного числа нейтрофилов ($АЧН_{\min}$), зафиксированный у больных ХГС за весь период КПТ, имеет сильную прямую связь с исходными уровнями АЧН ($r=0,93$) и WBC ($r=0,90$), а также – сильную обратную связь с исходной концентрацией колониестимулирующего фактора гранулоцитов (G-CSF) ($r=-0,70$). Согласно H-критерию Краскала – Уоллиса, наиболее низкие значения показателя $АЧН_{\min}$ отмечались у пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV ($p < 0,05$). В соответствии с U-критерием Манна – Уитни, более высокий уровень $АЧН_{\min}$ имели лица, получавшие «короткие» ИФН- α ($p < 0,001$).

При построении множественных линейных регрессий был получен ряд многофакторных моделей, позволяющих с высокой вероятностью определять у больных ХГС прогнозируемое значение $АЧН_{\min}$ (табл. 2).

Многофакторные модели линейной регрессии для прогнозируемого значения $AЧН_{\min}$ у
больных ХГС

Многофакторные модели линейной регрессии	R2	MAPE (%)	p
$AЧН_{\min} = 0,007 + (0,06 \times SNP^a) + (1,9 \times 10^{-7} \times ВН^b) - (0,02 \times G-CSF^c) + (0,7 \times AЧН_{\text{исходн}}^d)$	0,83	15,3	<0,001
$AЧН_{\min} = 0,008 + (0,09 \times ИФН^e) + (1,8 \times 10^{-7} \times ВН^b) - (0,02 \times G-CSF^c) + (0,68 \times AЧН_{\text{исходн}}^d)$	0,85	14,9	<0,001
$AЧН_{\min} = 0,008 + (0,07 \times \text{genHCV}^f) + (1,9 \times 10^{-7} \times ВН^b) - (0,02 \times G-CSF^c) + (0,68 \times AЧН_{\text{исходн}}^d)$	0,87	14,5	<0,001
$AЧН_{\min} = 0,007 + (0,06 \times SNP^a) + (1,9 \times 10^{-7} \times ВН^b) - (0,08 \times F^g) + (0,67 \times AЧН_{\text{исходн}}^d)$	0,88	12,7	<0,001
$AЧН_{\min} = 0,007 + (0,07 \times \text{genHCV}^f) + (1,9 \times 10^{-7} \times ВН^b) - (0,08 \times F^g) + (0,67 \times AЧН_{\text{исходн}}^d)$	0,89	11,9	<0,001

Примечание: *a* – SNP=1 для лиц с отсутствием гетерозиготного варианта (G/C) однонуклеотидной мутации G911C (rs201991840) гена R к G-CSF, SNP=0 для лиц с наличием гетерозиготного варианта (G/C) однонуклеотидной мутации G911C (rs201991840) гена R к G-CSF; *b* – уровень вирусной нагрузки* (МЕ/мл); *c* – сывороточная концентрация эндогенного G-CSF* (пг/мл); *d* – абсолютное число нейтрофилов в крови* ($\times 10^9$ /л); *e* – ИФН=1 для пациентов, принимающих пегилированные ИФН- α , ИФН=0 для пациентов, принимающих «короткие» ИФН- α ; *f* – genHCV=1 для пациентов с 1-м генотипом HCV, genHCV=0 для пациентов со 2-м и 3-м генотипами HCV; *g* – показатель средней эластичности печени по данным непрямо́й эластометрии* (кПа).

* – перед началом КППТ.

Оптимальным сочетанием высокого уровня R2 и минимальной трудоемкости определения исходных параметров характеризовалась в данном случае модель:

$$\text{прогнозируемое значение } AЧН_{\min} = 0,007 + (0,07 \times \text{genHCV}) + (1,9 \times 10^{-7} \times ВН) - (0,08 \times F) + (0,67 \times AЧН_{\text{исходн}}),$$

где genHCV=1 для пациентов с 1-м генотипом HCV, genHCV=0 для пациентов со 2-м и 3-м генотипами HCV; ВН – исходный уровень вирусной нагрузки (МЕ/мл); F – показатель средней эластичности печени по данным непрямо́й эластометрии (кПа) и $AЧН_{\text{исходн}}$ – абсолютное число нейтрофилов в крови ($\times 10^9$ /л) перед началом КППТ.

Именно поэтому при разработке способа прогноза нейтропении у больных ХГС, получающих КППТ (Патент РФ №2570342, 2015 г.), представленная модель была выбрана как наиболее удобная для практического применения.

В соответствии с указанным способом полученные прогнозируемые значения $AЧН_{\min}$ $< 1,3 \times 10^9$ /л свидетельствуют с достоверностью $p < 0,05$ о наличии высокого риска развития нейтропении у больных ХГС, получающих противовирусную терапию. Причем расчетные значения $AЧН_{\min}$ от $1,3 \times 10^9$ /л до $1,0 \times 10^9$ /л позволяют прогнозировать развитие легкой, от $0,99 \times 10^9$ /л до $0,75 \times 10^9$ /л – умеренной, от $0,74 \times 10^9$ /л до $0,5 \times 10^9$ /л – тяжелой и $< 0,5 \times 10^9$ /л – крайне тяжелой степени нейтропении.

С целью более точного определения у больных ХГС риска развития тяжелых форм КПТ-ассоциированной нейтропении дополнительно был использован метод логистической регрессии, итогом которого явилось построение следующей математической модели:

$$P_N = \text{logit} [1,01 - (2,11 \times \text{WBC}_{\text{исходн}}) + (0,91 \times F)];$$

$$\text{пороговый уровень вероятности} = 0,31,$$

где P_N – вероятность развития тяжелой и крайне тяжелой степени КПТ-ассоциированной нейтропении; logit – logit -преобразование модели; $\text{WBC}_{\text{исходн}}$ – содержание лейкоцитов в крови перед началом КПТ ($\times 10^9/\text{л}$); F – исходный показатель средней эластичности печени по данным непрямо́й эластометрии (кПа). Проведенный ROC-анализ подтвердил высокую значимость данной модели: $\text{AUC}=0,9651$.

При разработке **способа прогноза КПТ-ассоциированной тромбоцитопении** мы изучили характер ассоциативных связей минимального уровня тромбоцитов (Tr_{min}), зафиксированного у больных ХГС за весь период КПТ, с рядом исходных показателей.

Проведенный корреляционный анализ выявил у пациентов сильную прямую связь Tr_{min} с исходным уровнем тромбоцитов в крови (PLT) ($r=0,65$) и умеренную обратную связь с уровнем ВН ($r=-0,35$). В соответствии с U-критерием Манна – Уитни, достоверно более высокие значения Tr_{min} отмечались у лиц, получавших «короткие» ИФН- α ($p<0,05$).

Максимально значимые многофакторные модели линейной регрессии, позволяющие определять у больных ХГС прогнозируемое значение Tr_{min} , представлены на табл. 3.

Таблица 3

Многофакторные модели линейной регрессии для прогнозируемого значения Tr_{min} у больных ХГС

Многофакторные модели линейной регрессии	R2	MAPE (%)	p
$\text{Tr}_{\text{min}} = -55,1 - (0,55 \times \text{THPO}^a) + (132,3 \times \text{SNP}^b) + (0,64 \times \text{PLT}_{\text{исходн}}^c)$	0,48	19,7	<0,001
$\text{Tr}_{\text{min}} = -55,3 - (3,41 \times 10^{-5} \times \text{ВН}^d) + (131,2 \times \text{SNP}^b) + (0,62 \times \text{PLT}_{\text{исходн}}^c)$	0,51	19,3	<0,001
$\text{Tr}_{\text{min}} = -74,8 - (0,54 \times \text{THPO}^a) + (12,58 \times F^e) + (0,6 \times \text{PLT}_{\text{исходн}}^c)$	0,56	17,3	<0,001
$\text{Tr}_{\text{min}} = -74,9 - (3,4 \times 10^{-5} \times \text{ВН}^d) + (12,56 \times F^e) + (0,61 \times \text{PLT}_{\text{исходн}}^c)$	0,56	17,3	<0,001

Примечание: a – сывороточная концентрация эндогенного тромбозина* (пг/мл); b – $\text{SNP}=1$ для лиц с отсутствием однонуклеотидной мутации 515W/L (rs121913615) гена MPL, $\text{SNP}=0$ для лиц с наличием однонуклеотидной мутации 515W/L (rs121913615) гена MPL; c – содержание тромбоцитов в крови* ($\times 10^9/\text{л}$); d – уровень вирусной нагрузки* (МЕ/мл); e – показатель средней эластичности печени по данным непрямо́й эластометрии* (кПа).

* – перед началом КПТ.

Сочетание высокого уровня R2 и практической доступности используемых параметров позволило нам при разработке способа прогноза тромбоцитопении у больных ХГС, получающих КПТ (Патент РФ №2567818, 2015 г.), остановиться на модели:

$$\text{прогнозируемое значение } \text{Tr}_{\min} = -74,9 - (3,4 \times 10^{-5} \times \text{ВН}) + (12,56 \times \text{F}) + (0,61 \times \text{PLT}_{\text{исходн}}),$$

где ВН – исходный уровень вирусной нагрузки (МЕ/мл), F – показатель средней эластичности печени по данным непрямой эластометрии (кПа) и $\text{PLT}_{\text{исходн}}$ – содержание тромбоцитов в крови ($\times 10^9/\text{л}$) перед началом КПТ.

В соответствии с указанным способом полученные прогнозируемые значения $\text{Tr}_{\min} < 150,0 \times 10^9/\text{л}$ свидетельствуют с достоверностью $p < 0,05$ о наличии высокого риска развития тромбоцитопении у больных ХГС, получающих противовирусное лечение. Причем расчетные значения Tr_{\min} от $75,0 \times 10^9/\text{л}$ до $150,0 \times 10^9/\text{л}$ позволяют прогнозировать развитие легкой, от $50,0 \times 10^9/\text{л}$ до $75,0 \times 10^9/\text{л}$ – умеренной и $< 50,0 \times 10^9/\text{л}$ – тяжелой степени тромбоцитопении.

В процессе построения нелинейных логистических регрессий, выполненного с целью определения у больных ХГС риска возникновения тяжелой степени КПТ-ассоциированной тромбоцитопении, наиболее информативными прогностическими параметрами оказались исходное содержание тромбоцитов в крови и, в отличие от линейных моделей, пол пациента:

$$PT = \text{logit} [130,7 - (0,79 \times \text{PLT}_{\text{исходн}}) - (1,93 \times S)];$$

$$\text{пороговый уровень вероятности} = 0,54,$$

где PT – вероятность развития тяжелой степени КПТ-ассоциированной тромбоцитопении; logit – logit-преобразование модели; $\text{PLT}_{\text{исходн}}$ – содержание тромбоцитов в крови перед началом КПТ ($\times 10^9/\text{л}$); S=1 для лиц мужского пола, S=0 для лиц женского пола. Графические характеристики ROC-кривой подтвердили высокую значимость данной модели: AUC=0,9965.

Заключение. Предложенные способы прогноза гематологических осложнений КПТ у больных ХГС позволяют с высокой вероятностью определять ожидаемые в ходе противовирусной терапии значения Hb_{\min} , АЧН_{\min} и Tr_{\min} , а также оценивать риск развития тяжелых форм анемии, нейтропении и тромбоцитопении. При этом разработанные модели логистической регрессии, обладающие более высокой чувствительностью, рекомендуется использовать в качестве скринингового теста для определения у больных ХГС риска развития тяжелых форм гематологических осложнений КПТ. Многофакторные же модели линейной регрессии характеризуются более высокой специфичностью, а потому их целесообразно применять на следующем этапе прогностической процедуры для исключения возможных ложноположительных результатов.

Список литературы

1. Амбалов Ю.М., Донцов Д.В., Пройдаков М.А. и др. Анемия у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3; <http://www.science-education.ru/117-13272> (03.06.2014).
2. Амбалов Ю.М., Дубина Н.В., Донцов Д.В. и др. Роль комбинированной противовирусной терапии в патогенезе нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хроническим гепатитом С // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 14-19.
3. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М. Способ прогноза интерферон-рибавирининдуцированной нейтропении у больных хроническим гепатитом С // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 3. – С. 67-69.
4. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Мамедова Н.И. Нейтропения у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5; <http://www.science-education.ru/119-14759> (03.10.2014).
5. Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Пройдаков М.А. и др. Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. Клинические проявления. Особенности патогенеза // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 59.
6. Berry L., Irving W. Predictors of hepatitis C treatment response: what's new? // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2014. – Vol. 12, № 2. – P. 183-191.
7. Flisiak R., Jaroszewicz J., Parfieniuk-Kowerda A. Emerging treatments for hepatitis C // Expert Opinion on Emerging Drugs. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 461-475.
8. Kartashev V., Doring M., Nieto L. et al. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions // Journal of Clinical Virology. – 2016. – Vol. 81. – P. 82-89.
9. Suarez A., Redmond D. Desired Social Distance From People Who Have Hepatitis C Virus: An Exploration Among Staff in Health Care, Dentistry, Drug Treatment, and Tattoo/Body Piercing // Substance Use & Misuse. – 2014. – Vol. 49, № 4. – P. 466-474.