

Манапова Э.Р.¹, Фазылов В.Х.¹, Гурьянова С.В.^{2,3}

ЦИТОПЕНИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНОТИПОМ 1

¹ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань;

² ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, 117997, г. Москва;

³ АО «Пептек», 117997, г. Москва

Среди основных причин неэффективности противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС), препятствующей проведению адекватного и полного курса лечения ИФН- α и рибавирином, — развитие нейтропении (НП) и тромбоцитопении (ТП). В настоящее исследование были включены 63 пациента (59% мужчин и 41% женщин) с ХГС, ранее не получавших ПВТ, все с генотипом 1 вируса гепатита С (ВГС-1), из них с генотипом 1a — 15 пациентов, с 1b — 42, с генотипами 1a + 1b — 6. Возраст пациентов составил $33,8 \pm 0,7$ года, срок инфицирования — $6,1 \pm 0,8$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $22,4 \pm 1,02$. Показано, что при назначении Пег-ИФН- α в комбинации с рибавирином достоверное снижение числа лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов преобладало у пациентов с ВГС-моноинфекцией генотипа 1b в стадиях F0 - F2 (2,8—8,6 кПа) по шкале METAVIR. При развитии среднетяжелой ранней (до 12-й недели ПВТ) и для профилактики поздней (после 12-й недели лечения) НП назначение иммуностропного препарата глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) в дозе 1 мг 2 раза в день в течение 20 дней у пациентов с ХГС (генотип 1b) с фиброзом менее F3 достоверно стимулировало лейкопоз, повышало число нейтрофилов и тромбоцитов, что позволяло не снижать дозы ИФН и повысить эффективность ПВТ. Таким образом, впервые представлены достоверные доказательства эффективности ГМДП в коррекции НП и ТП у больных ХГС (генотип 1b), что свидетельствует о целесообразности включения этого препарата в состав ПВТ.

Ключевые слова: хронический гепатит С; генотип 1; мурамилпептид; ликопид; глюкозаминилмурамилдипептид; пегилированный интерферон альфа; рибавирин.

Для цитирования: Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Гурьянова С.В. Цитопении и их коррекция при противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с генотипом 1. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(4): 174-178.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-174-178>

Manapova E.R.¹, Fazyllov V.Ch.¹, Guryanova S.V.^{2,3}

CYTOPENIAS AND THEIR CORRECTION DURING ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C IN PATIENTS WITH GENOTYPE 1

¹ Kazan State Medical University, Kazan, 420012, Russian Federation;

² Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, 117997, Russian Federation;

³ JSC Peptek, Moscow, 117997, Russian Federation

The main reason for the ineffectiveness of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C that impedes full and adequate treatment of IFN- α and ribavirin is the development of neutropenia and thrombocytopenia. The present study included 63 patients (59% men and 41% women) with chronic hepatitis C that did not previously receive antiviral therapy. All patients had HCV genotype-1 (15 patients with genotype 1a; 42 people, with genotype 1b; 6 patients, with genotypes (1a + 1b)). The patients' age was 33.8 ± 0.7 years, with term of infection 6.1 ± 0.8 years. It was shown that in the case of treatment with Peg-IFN-alpha in combination with ribavirin, a significant decrease in the number of white blood cells, neutrophils and platelets prevailed in patients with HCV-monoinfected genotype 1b in the F0-F2 stages (2,8-8,6 kPa) at METAVIR. With the development of moderate "early" (less than 12 weeks of antiviral therapy) and for the prevention of "late" (more than 12 weeks of treatment) neutropenia, appointment of immune medicine likopid (glucosaminylmuramyl dipeptide) at a dosage of 1 mg, 2 times a day for 20 days, in patients with chronic hepatitis C (genotype 1b) with <F3 fibrosis significantly stimulates leucopoiesis and increases the number of neutrophils and platelets, which makes it possible to avoid reduction of the dose of interferon and to increase the efficiency of the antiviral therapy. Thus, for the first time experimental evidence is presented for the effectiveness of medicinal likopid correction of neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C (genotype 1), which indicates the feasibility of introducing likopid into the antiviral therapy.

Key words: chronic hepatitis C; genotype 1; muramyl peptide; likopid; glucosaminylmuramyl dipeptide; pegylated interferon alpha; ribavirin.

For citation: Manapova E.R., Fazyllov V.Ch., Guryanova S.V. Cytopenias and their correction during antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with genotype 1. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2017; 62(4): 174-178. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-174-178>

For correspondence. Elvira R. Manapova, MD, Department of infectious diseases, Kazan State Medical University, Kazan, 420012, Russian Federation. E-mail: elveram@yandex.ru

Information about authors:

Manapova E.R., <http://orcid.org/0000-0003-4300-4602>

Fazyllov V.Ch., <http://orcid.org/0000-0003-4333-6316>

Guryanova S.V., <http://orcid.org/0000-0001-6186-2462>

Для корреспонденции: Манапова Эльвира Равиловна, д-р мед. наук, кафедра инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань. E-mail: elveram@yandex.ru

Acknowledgments. Independent research presented in this work received no basic funding.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20 December 2016
Accepted 28 February 2017

Согласно последним европейским рекомендациям [1], все наивные и пролеченные пациенты с компенсированным и декомпенсированным заболеванием печени, вызванным вирусом гепатита С (ВГС), без противопоказаний должны рассматриваться как кандидаты на терапию. Несмотря на внедрение в международную практику безинтерфероновых схем лечения хронического гепатита С (ХГС) с их назначением на непродолжительный срок, меньшим количеством нежелательных явлений (НЯ) и высоким показателем достижения стойкого вирусологического ответа (СВО), их доступность на современном этапе для пациентов в России ограничена из-за высокой стоимости. В настоящее время в практической медицине комбинация пегилированного интерферона альфа (Пег-ИФН- α) и рибавирина по-прежнему широко используется [2—5], хотя и не является международным стандартом лечения. Усилия по сокращению заболеваемости и смертности от ХГС были исторически ограничены низким уровнем СВО при генотипе 1 у лиц, получавших Пег-ИФН- α и рибавирин [6]. Причиной неэффективности противовирусной терапии (ПВТ) ХГС, препятствующей проведению адекватного и полного курса лечения ИФН- α и рибавирином, также является развитие гематологических НЯ: при достижении определенной степени выраженности они могут снижать качество жизни, приверженность к ПВТ, что повышает вероятность снижения доз препаратов, перерывов и отмены лечения, а это крайне нежелательно, особенно если речь идет о генотипе 1 вируса, и как следствие приводит к низкой частоте достижения СВО [7, 8]. При этом именно с применением ИФН- α прежде всего связано развитие нейтропении (НП) и тромбоцитопении (ТП) во время проведения ПВТ [9]. НП послужила поводом для модификации доз у 18—21% больных при применении Пег-ИФН- α и рибавирина согласно критериям, рекомендованным к широкому клиническому применению [10, 11]. Данные исследований показали, что в период комбинированного лечения Пег-ИФН- α и рибавирином содержание тромбоцитов уменьшалось приблизительно у 20—30% пациентов; ТП с уровнем менее 50 000 кл/мкл встречалась в 5% случаев при терапии Пег-ИФН- α и рибавирином [12, 13]. Таким образом, поиск рациональных фармакологических методов коррекции НП и ТП как перед началом, так и в процессе ПВТ остается актуальным.

Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) — препарат Ликопид® («ПЕПТЕК», Россия, регистрационный номер ЛС-001438) — представляет собой полусинтетический аналог мурамилпептидов с дополнительным сахарным остатком (N-ацетилглюкозамин) и обладает выраженной иммуномодулирующей [14—16] и гемопозитической активностью [17], обусловленной его способностью индуцировать секрецию макрофагами гемостимулирующих цитокинов, в частности колониестимулирующих факторов и интерлейкина-1 (ИЛ-1). В условиях экспериментальной цитопении применение ГМДП положительно влияет на состояние кроветворения у мышей и позволяет получать статистически значимо более высокие показатели лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов [18].

Клинических работ, посвященных исследованию влияния ГМДП на показатель тромбоцитов, до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования — оценить значение развития цитопений (лейкопении, НП, ТП) как НЯ при ПВТ Пег-ИФН- α -2а и рибавирином у пациентов с ВГС-инфекцией (генотип 1) и корректирующую эффективность ГМДП.

Материал и методы

В исследование были включены 63 пациента (59% мужчин и 41% женщин) с ХГС, ранее не получавших ПВТ, все с генотипом ВГС-1, из них с генотипом 1а — 15 пациентов, с 1b — 42, с генотипами 1а + 1b — 6. Возраст пациентов составил $33,8 \pm 0,7$ года, срок инфицирования — $6,1 \pm 0,8$ года, индекс массы тела (ИМТ) — $22,4 \pm 1,02$. Исходные показатели определялись высокой вирусной нагрузкой РНК ВГС (более 400 000 МЕ/мл) у 39 (62%) пациентов; уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) $76,82 \pm 7,84$ ед/л, у мужчин $66,1 \pm 7,37$ ед/л и $45 \pm 4,26$ ед/л у женщин. Пациенты находились в стадиях F0—F2 (диапазон 2,8—8,6 кПа) по шкале METAVIR.

Основные критерии исключения из исследования: выраженная сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, эндокринной системы, почек, легких и т. д.), аутоиммунные и другие хронические декомпенсированные системные заболевания, микст-гепатиты, цирроз печени, а также фиброз более F3 (по результатам фиброэластометрии или пункционной биопсии), алкоголизм или прием спиртных напитков, психоактивных веществ, НП < 1500 кл/мкл, ТП < 90 тыс. кл/мкл, низкая концентрация гемоглобина (для женщин менее 120 г/л, для мужчин менее 130 г/л).

Все пациенты получали Пег-ИФН- α -2а (180 мкг/нед) и рибавирин с учетом массы тела (800—1200 мг/сут). Исследование проводилось на базах консультативного гепатологического центра Республиканской инфекционной клинической больницы, Республиканского центра по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИДом г. Казани. Клинико-лабораторный мониторинг проводился до лечения, на 4, 24 и 48-й неделе терапии, а также через 24 нед после окончания лечения. ГМДП назначали в таблетках по 1 мг 2 раза в день сублингвально в течение 20 дней под контролем общего анализа крови (ОАК) с лейкоформулой 1 раз в неделю.

Математическую обработку статистических данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007. Использовали параметрические методы оценки результатов: вычисление средней арифметической (M) и ее средней ошибки (m). Различия между сопоставляемыми группами по избранным критериям оценивали по t -критерию Стьюдента. Достоверность изменений признавали при вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Качественные величины описывали по частоте встречаемости (в %).

Результаты

В результате исследования СВО получен у 51 (81%) пациента, отсутствие ответа на ПВТ зафиксировано у 8 (13%), рецидив заболевания — у 4 (6%) пациентов.

Таблица 1

Показатели лейкоцитов у пациентов с ХГС до, в течение и через 24 нед после ПВТ Пег-ИФН-α-2а и рибавирином

Показатель	До лечения	4 нед лечения	24 нед лечения	48 нед лечения	24 нед наблюдения
Общее количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	6,0 ± 0,19	3,0 ± 0,12***	3,0 ± 0,16***	3,0 ± 0,18***	5,94 ± 0,28
Количество лейкоцитов в зависимости от генотипа ВГС, ×10 ⁹ /л:					
1a	5,9 ± 0,27	3,6 ± 0,52*	3,15 ± 0,75*	3,0 ± 0,97*	5,8 ± 0,12
1b	5,8 ± 0,24	3,2 ± 0,16*	2,84 ± 0,18*	3,0 ± 0,21*	6,0 ± 0,9
1a + 1b	5,6 ± 0,29	3,3 ± 0,94*	2,44 ± 0,52*	3,0 ± 0,59*	5,7 ± 0,8

Примечание. * — $p < 0,001$ — показатели сравнительной достоверности по отношению к исходным данным до лечения.

Таблица 2

Показатели тромбоцитов у пациентов с ХГС до, в течение и через 24 нед после ПВТ Пег-ИФН-α-2а и рибавирином

Показатель	До лечения	4 нед лечения	24 нед лечения	48 нед лечения	24 нед наблюдения
Общее количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	246,0 ± 8,2	181,1 ± 8,8**	171,5 ± 8,0**	159,0 ± 9,96**	234,0 ± 8,1
Количество тромбоцитов в зависимости от генотипа ВГС, ×10 ⁹ /л					
1a	249,5 ± 15,77	188,6 ± 11,7**	187,2 ± 15,20**	168,5 ± 15,99**	246,6 ± 12,12
1b	235,4 ± 12,71	164,9 ± 10,17**	146,0 ± 11,71**	151,1 ± 11,65**	246,0 ± 7,9*
1a + 1b	248,25 ± 8,50	214,0 ± 11,3**	158,0 ± 12,76**	174,6 ± 13,81**	247,67 ± 13,8

Примечание. * — $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ — показатели сравнительной достоверности по отношению к исходным данным до лечения.

Антинуклеарные аутоантитела в крови пациентов ($n = 63$) не обнаружены: уровни антимикросомальных ($n = 60$) и антимитохондриальных аутоантител ($n = 60$) не превышали значений у здоровых лиц — соответственно $3,78 \pm 1,4$ ед/л ($10,3 \pm 2,1$) и $5,69 \pm 1,02$ МЕ/мл ($8,2 \pm 1,2$) без статистических различий в показателях подтипов генотипа 1 ВГС.

У пациентов до начала лечения среднее количество лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови не отличалось ($p > 0,05$) от уровня у здоровых лиц (табл. 1, 2). Число лейкоцитов на 4, 24 и 48-й неделе снижалось на 50% ($p < 0,001$) по сравнению с данными до начала ПВТ. На фоне ПВТ лейкопения наблюдалась с ранних сроков (4 нед), показатели сохранялись достоверно ($p < 0,001$) сниженными в течение всего лечения с нормализацией к 6 мес ($p < 0,001$) после его окончания. При генотипах 1b и 1a + 1b по сравнению с данными при 1a уровни лейкоцитов были достоверно ($p < 0,01$) ниже на 24-й неделе ПВТ.

В нашем исследовании в процессе ПВТ легкая степень ($1-1,3 \cdot 10^3$ /мкл) НП определялась у 27% пациентов, средняя ($0,75-0,99 \cdot 10^3$ /мкл) и тяжелая ($0,5-0,75 \cdot 10^3$ /мкл) — у 35%, крайне тяжелая (менее $0,5 \cdot 10^3$ /мкл) — у 4,5% пациентов.

У пациентов, получавших Пег-ИФН-α-2а и рибави-

рин, исходные показатели тромбоцитов ($246 \pm 8,2 \cdot 10^9$ /л), которые достоверно не отличались от уровня у здоровых лиц ($245 \pm 7,7 \cdot 10^9$ /л), снижались с 4-й недели ПВТ и сохранялись достоверно низкими ($p < 0,001$) в течение всего лечения с нормализацией к 6 мес после его окончания. Во все сроки ПВТ наблюдалось достоверное ($p < 0,001$) снижение количества тромбоцитов от 26 до 35% по сравнению с данными до начала лечения.

При генотипе 1b ($p < 0,01$) и по сравнению со значениями других генотипов уровни тромбоцитов были достоверно ($p < 0,01$) ниже исходно и на протяжении комбинированного лечения (рис. 1).

В нашем исследовании основным критерием использования препарата Ликопид была среднетяжелая степень НП. ГМДП назначали в таблетках по 1 мг 2 раза в день сублингвально в течение 20 дней под контролем ОАК с лейкоформулой 1 раз в неделю. Следует отметить, что все пациенты, у которых было отмечена среднетяжелая степень НП, имели генотип 1b ВГС. Во время и после курса лечения НЯ, непереносимости и гипертермических реакций не наблюдалось. У пациентов с ХГС, находившихся на ПВТ после курса ГМДП (табл. 3), наблюдалось увеличение уровня лейкоцитов и повышение ($p < 0,001$) количества нейтрофилов.

У пациентов, получавших ГМДП для коррекции

Таблица 3

Динамика показателей периферической крови у пациентов с ХГС (генотип 1b) при ПВТ, до и после курса лечения ГМДП

Показатель, 10 ³ /мкл	Здоровые лица ($n = 52$)	Пациенты с ХГС на фоне ПВТ		p между группами
		до назначения ГМДП ($n = 22$)	после курса ГМДП ($n = 22$)	
		1	2	
Лейкоциты	5,55 ± 0,28	2,01 ± 0,23 *	2,37 ± 0,34 *	—
Нейтрофилы	3,21 ± 0,087	0,70 ± 0,08 *	1,74 ± 0,06 *	2—3 — $p < 0,001$

Примечание. * — $p < 0,001$ в сравнении с уровнем у здоровых лиц.

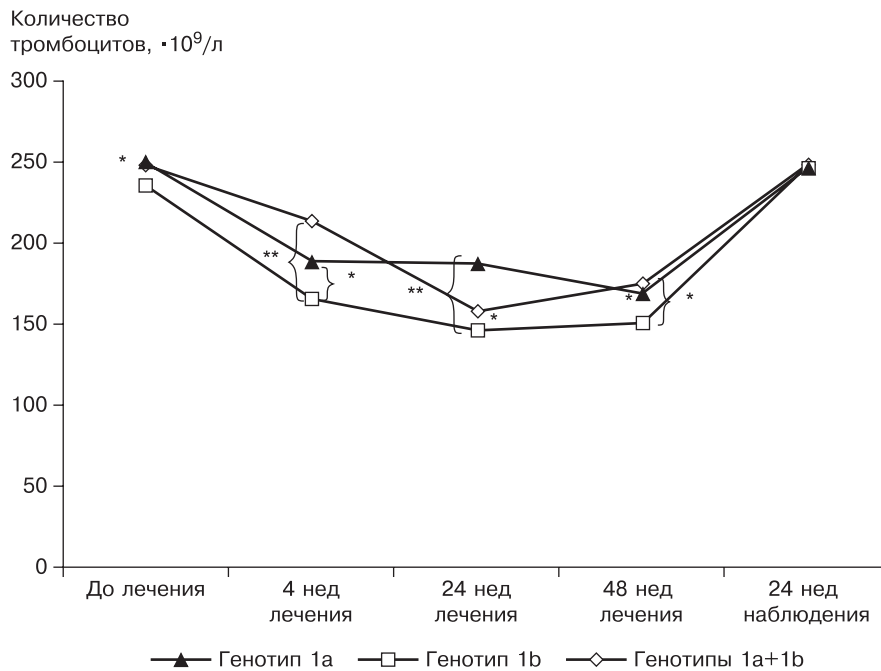


Рис. 1. Динамика показателей тромбоцитов у пациентов с ХГС до, в течение и через 24 нед после ПВТ Пег-ИФН- α -2а и рибавирином в зависимости от генотипа ВГС.

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — при сравнении показателей тромбоцитов со значениями генотипов ВГС на фоне лечения и наблюдения.

НП, показатели тромбоцитов были достоверно ($p < 0,01$) выше количества тромбоцитов у пациентов, не получавших ГМДП (рис. 2).

Обсуждение

Успех лечения во многом определяется достижением быстрого вирусологического ответа (БВО) или снижением уровня РНК ВГС в крови в первые месяцы терапии.

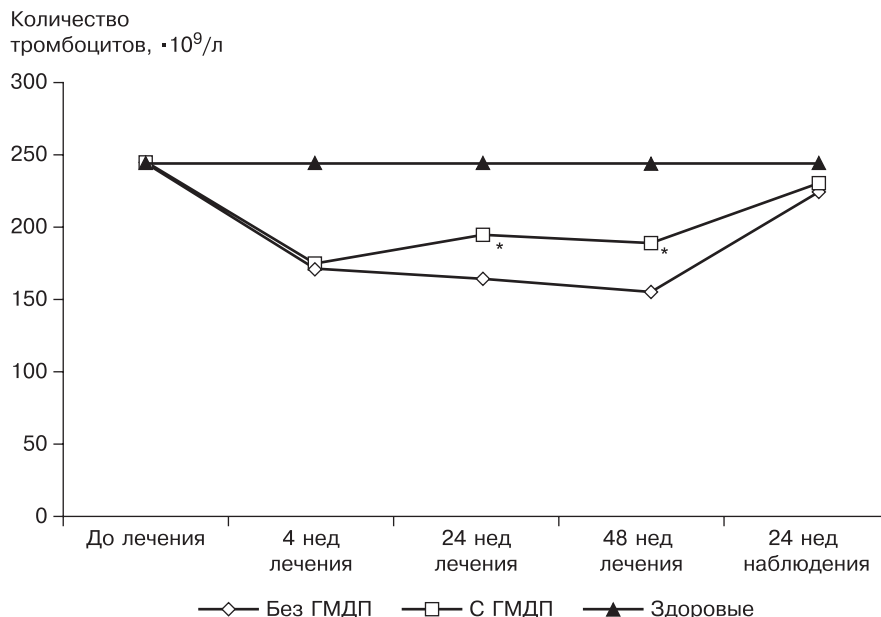


Рис. 2. Динамика уровня тромбоцитов под действием ликопида у пациентов с ХГС (генотип 1b), проходящих ПВТ (Пег-ИФН- α и рибавирин).

* — $p < 0,001$ — при сравнении групп пациентов, получавших и не получавших ГМДП.

Этому способствуют адекватно назначенные дозы и кратность приема препаратов для поддержания супрессии вирусной репликации, но возникающие в ранние сроки цитопении препятствуют сохранению запланированного режима. С целью коррекции НП пациентам в начале лечения (1—4-й месяцы ПВТ) назначали ГМДП, так как именно в ранние сроки наблюдалось развитие НП. ГМДП производится путем химического синтеза, что обуславливает его низкую стоимость в сравнении с препаратами цитокинового ряда. ГМДП имеет более длительный период полувыведения и позволяет таким образом уменьшать кратность приема, характеризуется низкой токсичностью, отсутствием выраженных НЯ при энтеральном пути введения (per os или сублингвально). Известен факт стимуляции активности моноцитов/макрофагов, в результате чего ГМДП воздействовал на все три основных звена иммунитета: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет.

В патогенезе ТП выделяют 2 основных механизма: повышенное разрушение тромбоцитов и нарушение их образования. Повышенное разрушение тромбоцитов связано с синдромом гиперспленизма и аутоиммунными расстройствами. Нарушение образования тромбоцитов ассоциируется с подавлением костномозгового кроветворения, а также со снижением активности уровня тромбопоэтина. Подавление костномозгового кроветворения является одной из частых причин ТП при вирусных заболеваниях печени вследствие прямого действия вирусов или в результате противовирусного лечения [19]. По нашему мнению, положительное влияние ГМДП на число тромбоцитов обусловлено его гемопоэтической активностью: в работе И.Е. Андрияновой и соавт. [18] у животных в условиях экспериментальной цитопении также наблюдалось статистически значимо более высокое количество тромбоцитов уже после первого введения ГМДП в контрольной группе.

Таким образом, при назначении Пег-ИФН- α в комбинации с рибавирином достоверное снижение числа лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов преобладает у пациентов с ВГС-моноинфекцией генотипа 1b в стадиях F0—F2 (2,8—8,6 кПа) по шкале METAVIR. При развитии среднетяжелой ранней (до 12-й недели ПВТ) и для профилактики поздней (после 12-й недели лечения) НП назначение ГМДП пациентам с ХГС (генотип 1b) с фиброзом менее F3 стимулирует лейкопоз, достоверно повышает число нейтрофилов и тромбоцитов, что позволяет не снижать дозы ИФН и повысить эффективность ПВТ.

Финансирование. Данное исследование являлось инициативным и было лишено базовой экономической поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1—3, 6, 8, 10—13, 19
см. REFERENCES)

4. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2011.
5. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина С.Л., Максимов И.В., Маев И.В. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2014.
7. Бурневич Э.З. Коррекция и профилактика гематологических нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита С. *Гепатологический форум*. 2006; (2): 15-22.
9. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. *Вирусные гепатиты и холестатические заболевания*. Пер. с англ. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
14. Иванов В.Т., Хаитов Р.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Липид (глюкозаминилмурамилдипептид) - новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунологической недостаточностью. *Иммунология*. 1996; (2): 4-6.
15. Мещерякова Е.А., Гурьянова С.В., Макаров Е.А., Андропова Т.М., Иванов В.Т. Структурно-функциональное исследование глюкозаминилмурамоилпептидов. Влияние химической модификации N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамоилдипептида на его иммуномодулирующие свойства *in vivo* и *in vitro*. *Биоорганическая химия*. 1991; 17(9): 1157-65.
16. Попова Л.Л. *Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург; 2009.
17. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Мангушева Я.Р., Ткачева С.В. Коррекция нейтропении и нарушений функциональной активности нейтрофилов при проведении противовирусной терапии хронического гепатита С. *Инфекционные болезни*. 2012; 10(1): 80-3.
18. Андриянова И.Е., Филимонова Г.И., Андропова Т.М. Влияние иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида на кроветворение мышей с экспериментальной цитопенией. *Радиобиология*. 1992; 32(4): 566-70.
1. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Hepatology*. 2015; 62(3): 932-54.
2. Wang X., Gao F., Yuan G., Shi K., Huang Y., Chen Y., et al. Ten-year follow-up analysis of chronic hepatitis C patients after getting sustained virological response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy. *J. Viral. Hepat.* 2016; 23(12): 971-6.
3. Pafundi P.C., Parrella A., Iossa D., Molaro R., Battimelli C., Falco E., et al. Viability of pegIFN α -RBV for CHC in the direct acting antiviral era: a practical algorithm between efficacy and cost containment. *J. Chemother.* 2016; (8): 1-8.
4. Enaleeva D.Sh., Fazylov V.Kh., Sozinov A.S. *Chronic Viral Hepatitis B, C and D: a Guide for Physicians [Khronicheskie virusnye gepatity B, C i D: rukovodstvo dlya vrachej]*. Moscow: MEDpress-Inform; 2011. (in Russian)
5. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina S.L., Maksimov I.V., Maev I.V. *Viral Hepatitis. Clinic, Diagnostics, Treatment [Virusnye gepatity. Klinika, diagnostika, lechenie]*. Moscow: GEOTAR-MED; 2014. (in Russian).
6. McHutchison J.G., Everson G.T., Gordon S.C., Jacobson I.M., Sulkowski M., Kauffman R., et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(18): 1827-38.
7. Burnevich E.Z. Correction and prevention of hematological adverse events during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Gepatologicheskii forum*. 2006; (2): 15-22. (in Russian)
8. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clin. Liver. Dis.* 2005; 9(4): 601-16.
9. Schiff E.R., Sorrell M.F., Maddrey W.C. *Schiff's Diseases of the Liver*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
10. Hadziyannis S.J., Koskinas J.S. Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes. *Hepatology Res.* 2004; 29(3): 129-35.
11. Pockros P.J., Carithers R., Desmond P., Dhumeaux D., Fried M.W., Marcellin P., et al. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99(7): 1298-305.
12. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R., Smith C., Marinos G., Gonçales F.L., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(13): 975-82.
13. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C., Rustgi V.K., Shiffman M., Reindollar R., et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358(9286): 958-65.
14. Ivanov V.T., Khaitov R.M., Andronova T.M., Pinegin B.V. Lipid (glucosaminylmuramyl dipeptide) - a new domestic highly effective immunomodulator for the treatment and prevention of diseases associated with secondary immune deficiency. *Immunologiya*. 1996; (2): 4-6. (in Russian)
15. Meshcheryakova E.A., Gur'yanova S.V., Makarov E.A., Andronova T.M., Ivanov V.T. Structure- function investigation of glucosaminylmuramylpeptides. Influence of chemical modification of the N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide (GMDP) on its immunomodulatory properties *in vivo* and *in vitro*. *Bioorganicheskaya khimiya*. 1991; 17(9): 1157-65. (in Russian)
16. Popova L.L. *Clinical-pathogenetic substantiation of the strategy and tactics of immunotherapy for chronic viral hepatitis C*: Diss. St. Petersburg; 2009. (in Russian)
17. Fazylov V.Kh., Manapova E.R., Mangusheva Ya.R., Tkacheva S.V. Correction of neutropenia and disorders of neutrophil functional activity during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Infektsionnye bolezni*. 2012; 10(1): 80-3. (in Russian)
18. Andriyanova I.E., Filimonova G.I., Andronova T.M. Effect of immunomodulator glyukozaminilmuramildipeptida on the blood of mice with experimental cytopenia. *Radiobiologiya*. 1992; 32(4): 566-70. (in Russian)
19. Weksler B.B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26(Suppl. 1): 13-9.

Поступила 20.12.16

Принята в печать 28.02.17