

# АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

## КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ HCV-АСОЦІЙОВАНИХ ПОЗАПЕЧІНКОВИХ ПРОЯВІВ ГЕМАТОЛОГІЧНОГО ХАРАКТЕРУ

Ю.Ю. Рябоконт

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

В роботі проаналізовано 6 випадків позапечінкових проявів хронічного гепатиту С гематологічного характеру, які були діагностовані одночасно при виявленні хронічного гепатиту С та поєднувалися зі змішаною криоглобулінемією. HCV-асоційована В-клітинна неходжкінська лімфома була виявлена у хворих інфікованих HCV 1b генотипу, морфологічно характеризувалася як крупноклітинна або як зріла з маргінальної зони селезінки. В-клітинна неходжкінська лімфома у хворих на хронічний гепатит С поєднувалася не лише зі змішаною криоглобулінемією, а й з іншими позапечінковими проявами.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, гематологічні позапечінкові прояви.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ HCV-АССОЦИИРОВАННЫХ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА

Ю.Ю. Рябоконт

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

В работе проанализировано 6 случаев внепеченочных проявлений хронического гепатита С гематологического характера, которые были диагностированы одновременно при выявлении хронического гепатита С и сочетались со смешанной криоглобулинемией. HCV-ассоциированная В-клеточная неходжкинская лимфома была выявлена у больных, инфицированных 1b генотипом HCV, морфологически характеризовалась как крупноклеточная или как зрелая из маргинальной зоны селезенки. В-клеточная неходжкинская лимфома у больных хроническим гепатитом С сочеталась не только со смешанной криоглобулинемией, но и с другими внепеченочными проявлениями.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, гематологические внепеченочные проявления.

## CLINICAL FEATURES OF HCV-ASSOCIATED EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF HEMATOLOGICAL NATURE

Y. Y. Riabokon

Zaporizhzhia state medical university, Zaporizhzhia, Ukraine

In this article, 6 cases of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C of hematological nature, which were diagnosed simultaneously with identification of chronic hepatitis C and combined with mixed cryoglobulinemia, have been analyzed. HCV-associated B-cell non-Hodgkin's lymphoma was identified in patients infected with HCV 1b genotype, which was morphologically characterized as large cellular or mature in the marginal zone of the spleen. B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C was combined not only with mixed cryoglobulinemia, but also other extrahepatic manifestations.

**Key words:** chronic hepatitis C, extrahepatic hematologic manifestations.

**Вступ.** Хронічний гепатит С (ХГС) на сьогодні розглядають як системний інфекційний процес, при якому не виключається можливість залучення у патологічний процес різних органів і систем [1]. Якщо роль HCV є доведеною як провідного етіологічного чинника у розвитку змішаної кріоглобулінемії [2], то для позапечінкових проявів гематологічного характеру є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників [3]. Незважаючи на той факт, що позапечінкові прояви ХГС гематологічного характеру реєструються відносно нечасто, на сьогодні існують чіткі докази ролі HCV як етіологічного чинника у формуванні В-клітинної неходжкінської лімфоми (НХЛ) та імунної тромбоцитопенії [3, 4].

Епідеміологічні дослідження доводять, що ризик розвитку В-клітинної НХЛ у хворих на ХГС в 2 рази вищий, ніж у загальній популяції [5]. До того ж, сучасні популяційні дослідження

демонструють, що у хворих на HCV-асоційовану НХЛ, летальний результат хвороби настає майже вдвічі швидше, ніж у пацієнтів з НХЛ, які не інфіковані цим вірусом [6]. Провідною ланкою в багатосхідчастому патогенезі розвитку злоякісних HCV-асоційованих лімфом є лімфотропність вірусу та можливість його тривалої реплікації у В-лімфоцитах людини. Генетичний матеріал HCV виявляється в геномі пухлинних клітин В-клітинної НХЛ, що підтверджує участь вірусу в формуванні цієї патології [7]. Вважається, що внаслідок тривалої персистенції HCV у В-лімфоцитах периферичної крові виникає транслокація з переміщенням гена Bcl-2 з 18-ої хромосоми в регіон 14-ої хромосоми, яка відповідальна за синтез тяжких ланцюгів імуноглобулінів, що призводить до підвищеної експресії продукту гена Bcl-2. При цьому доведено, що онкогенна роль білка Bcl-2 полягає в ін-

гібуванні процесів апоптозу та накопиченні неопластичних лімфоцитів [8, 9]. Додатковим підтвердженням ролі HCV у формуванні В-клітинних НХЛ є ефективність противірусного лікування: повна ремісія лімфоми реєструвалася лише у HCV-інфікованих пацієнтів після курсу інтерферонотерапії, тоді як у хворих на НХЛ без інфікування HCV ефекту від лікування інтерферонами не було [9, 10].

Імунна тромбоцитопенія при ХГС є відносно нечастим ураженням системи крові. За результатами сучасних досліджень HCV вважають причинним фактором продукції антитромбоцитарних автоантитіл, при цьому за відсутністю гіперспленізму та зниження продукції тромбопоєтину, головним механізмом розвитку HCV-асоційованої тромбоцитопенії є саме автоімунний [11]. Крім того, HCV, що реплікується в клітинах-попередниках гемопоєзу, пригнічує продукцію тромбоцитів у кістковому мозку [12]. Отримані дані свідчать про можливість позитивного ефекту противірусного лікування HCV-асоційованої тромбоцитопенії, зокрема у випадках тромбоцитопенії, що резистентна до глюкокортикоїдів [13].

**Мета дослідження.** Проаналізувати клінічні особливості позапечінкових проявів гематологічного характеру у хворих на ХГС.

**Матеріал та методи.** За період 2008–2016 рр. в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні позапечінкові прояви гематологічного характеру були діагностовані у 6 хворих на ХГС. Вік

хворих коливався від 19 до 60 років, чоловіків було 2, жінок – 4. Всім пацієнтам було визначено вміст змішаних кріоглобулінів в сироватці крові спектрофотометричним методом. Отримані дані опрацьовані методами варіаційної статистики.

#### **Результати та їх обговорення.**

За результатами спостережень, В-клітинна НХЛ розвинулася у 5 хворих на ХГС, а імунну тромбоцитопенію було діагностовано лише в 1 пацієнта. Проте слід зазначити, що позапечінкові прояви гематологічного характеру виникали у хворих на ХГС лише при наявності ознак змішаної кріоглобулінемії з підвищенням вмісту змішаних кріоглобулінів у сироватці крові від 3,5 до 4,8 опт. од, а в ряді випадків – наявності ще й інших позапечінкових проявів.

Аналіз 5-ти випадків HCV-асоційованої В-клітинної НХЛ показав, що зазначений позапечінковий прояв було діагностовано у 1 чоловіка та у 4 жінок, вік хворих коливався від 29 до 60 років. У всіх В-клітинну НХЛ та ХГС діагностовано одночасно протягом одного місяця обстеження з моменту первинного звернення за медичною допомогою. За 3-8 місяців до підтвердження діагнозу хворі відзначали виражену слабкість (5), тяжкість в лівому підребер'ї (2), тривалий субфебрилітет (2), збільшення розмірів шийних лімфатичних вузлів (3), наявність геморагічного васкуліту (1), пітливість (2), зниження маси тіла (1).

У всіх хворих діагноз В-клітинної НХЛ було підтверджено при морфологічному дослідженні. В 2-х випадках з

урахуванням наявності спленомегалії (збільшення розмірів селезінки на 10-12 см) було проведено спленектомію, а при морфологічному дослідженні тканини селезінки гістологічна картина та імунофенотип відповідали зрілій В-клітинній НХЛ з маргінальної зони селезінки. В обох цих пацієнтів ХГС був обумовлений 1b генотипом HCV.

В інших 3-х пацієнтів з урахуванням превалювання збільшення лімфатичних вузлів (як периферичних так і внутрішніх, що підтверджували результати комп'ютерної томографії) проведено їх біопсію, за результатами морфологічного дослідження яких було діагностовано В-клітинну (крупноклітинну) НХЛ. У всіх хворих HCV-RNA виявлялася в сироватці крові, за результатами генотипування виявлено 1b генотип HCV.

Одночасно у всіх хворих було відзначено збільшення розмірів печінки на 1-4 см, що підтверджували результати УЗД, а також наявність дифузних змін паренхіми печінки, збільшення розмірів селезінки (3), ознаки портальної гіпертензії з розширенням селезінкової вени (3). За результатами біопсії печінки (1) або фібротесту (2) у хворих був наявний фіброз печінки F 2-3 ступеня виразності та активність запального процесу А 1-2.

За результатами біохімічних досліджень, у всіх хворих відзначено виражену мезенхімально-запальну реакцію, про що свідчив підвищений від 5,4 до 27,0 од. показник тимолової проби; при цьому активність АлАТ у всіх хворих була підвищеною, але не перевищувала 3-х норм; вміст загаль-

ного білірубину виявився підвищеним до 32,0-45,0 мкмоль/л у двох пацієнтів. Виражений лімфоцитоз (70%) встановлено лише в 1 пацієнта.

У хворих на ХГС HCV-асоційована В-клітинна НХЛ поєднувалася з ознаками змішаної кріоглобулінемії у всіх пацієнтів, клінічною маніфестацією геморагічного кріоглобулінемічного васкуліту (1), вперше виявленого цукрового діабету 2-го типу (1) та червоного плоского лишая (1).

**Клінічне спостереження № 1.** Хвора Ч., 1981 р. н. (карта стаціонарного хворого № 5407). ХГС (HCV-RNA, 1b генотип) та В-клітинна НХЛ були діагностовані одночасно в 2008 році. З анамнезу стало відомо, що за 2 місяці до проходження профілактичного огляду в 2008 році, у пацієнтки з'явилися скарги на слабкість, підвищену втому, субфебрилітет, тяжкість у лівому підребер'ї. На момент проходження медичного огляду з приводу працевлаштування було звернено увагу на наявність анемії (еритроцити –  $2,2 \times 10^{12}/л$ ; вміст гемоглобіну – 110 г/л), вираженого лімфоцитозу (70%) та збільшеної ШОЕ (75 мм/год), у зв'язку з чим хвора була спрямована до гематолога. При огляді у гематологічному відділенні (стаціонарне лікування, жовтень – грудень 2008 р.) відзначена блідість шкірних покривів, наявність телеангіектазій, збільшення розмірів живота за рахунок спленомегалії, що займала черевну порожнину аж до малого таза. Розміри печінки були збільшені на 1 см, при пальпації відзначалася її щільно-еластична консистенція. В стаціонарі були під-

тверджені виявлені гематологічні зміни: еритроцити –  $2,0 \times 10^{12}/л$ ; вміст гемоглобіну – 73 г/л, лімфоцитоз 72 %, тромбоцитопенія –  $95 \times 10^9/л$ , збільшена ШОЕ – 68 мм/год. В пунктаті кісткового мозку відзначено еритропоез по нормобластному типу, гранулоцитарний росток без особливостей, мегакаріоцити виявлені в функціонально активному стані. Кількість лімфоцитів була збільшена до 40% (в нормі 1-12 %). При біохімічному дослідженні виявлено підвищення показника тимолової проби до 27,0 од. на тлі незмінених: вмісту білірубину та активності АлАТ у сироватці крові. Проведене УЗД підтвердило значне збільшення розмірів селезінки (на 9 см), незначне збільшення розмірів печінки (до 1 см) та наявність дифузних змін ехогенності печінкової паренхіми. За результатами УЗД у воротах селезінки виявлені збільшені до 10-12 мм в діаметрі лімфатичні вузли, а також поодинокі портальні лімфовузли до 5-7 мм.

З урахуванням вищезазначених змін хвора була обстежена на маркери вірусних гепатитів. За результатами цього дослідження було діагностовано “Хронічний гепатит С (anti-HCV IgG+, anti-HCVcor IgM+, HCV-RNA+, 1b генотип), мінімальної активності”. В сироватці крові виявлялися змішані кріоглобуліни, 3,8 опт. од.

Проте для визначення генезу спленомегалії та гематологічних змін була проведена спленектомія з подальшим гістологічним та імуногістохімічним дослідженням тканини селезінки. Морфологічно показано, що в лімфо-

їдних фолікулах селезінки структура частково порушена, виявлено інфільтрацію В-клітин маргінальної зони з розповсюдженням на міжфолікулярні простори і частково синуси. Імуногістохімічне дослідження показало позитивну мембранну реакцію на CD20 пухлинних лімфоцитів. **Висновок:** гістологічна картина та імунофенотип відповідають зрілій В-клітинній НХЛ з маргінальної зони селезінки.

В подальшому хвора неодноразово отримувала курси поліхіміотерапії. Зберігалися виражена слабкість, тяжкість у правому підребер'ї, пітливість, активність АлАТ у сироватці крові в межах 1,6–3,1–1,8 ммоль/год.л, показник тимолової проби залишався також високим і коливався в межах 25,0–15,6 од. Були збільшені розміри печінки на 1,5 см, з'явилися множинні телеангіектазії. В гемограмі залишалася виражена анемія: еритроцити –  $2,3 \times 10^{12}/л$ ; вміст гемоглобіну – 76 г/л, лімфоцитоз в межах 58 – 64 %, збільшилася кількість тромбоцитів до  $184 – 205 \times 10^9/л$ , зберігалася збільшена ШОЕ – 68 мм/год.

Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої Ч., 1981 р.н., зріла В-клітинна НХЛ і ХГС зі змішаною кріоглобулінемією були діагностовані одночасно. Маніфестація захворювання з ураження селезінки та В-клітинна НХЛ з маргінальної зони селезінки свідчать про високу імовірність асоціації НХЛ з хронічною HCV-інфекцією.

За даними літератури відомо, що у хворих на ХГС з наявністю змішаної кріоглобулінемії в 40 % випадків

у кістковому мозку виявлено моноклональну В-клітинну лімфопроліферацію [14]. Клональна експансія В-лімфоцитів як в інфільтратах печінки так і в лімфатичних вузлах і кістковому мозку може вважатися початком розвитку В-клітинної НХЛ, яку більшість дослідників асоціюють з інфікуванням HCV та розвитком змішаної кріоглобулінемії. У літературі вказується на певні відмінності HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ від неходжкінських лімфом без інфікування HCV. Так, більшість HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ є екстранодальними, характерна значна частота маніфестації захворювання з ураженням селезінки, печінки, лімфатичних вузлів нижче діафрагми. Первинне ураження селезінки виявляється в дебюті захворювання у 65 % хворих, печінки – у 45 %, лімфатичного кільця Пирогова – у 20 % пацієнтів. На відміну від HCV-асоційованої В-клітинної НХЛ, у групі хворих з НХЛ без інфікування HCV частота зазначених вище уражень не перевищує 19% [15]. HCV-асоційовані лімфоми – це периферичні В-клітинні пухлини: фолікулярна лімфома, лімфома маргінальної зони, дифузна крупноклітинна і лімфоплазмоцитарна лімфоми. Незалежно від гістологічного варіанта лімфоми морфологічна характеристика всіх HCV-асоційованих В-клітинних НХЛ характеризується наявністю лімфоїдних пухлинних клітин моноцитоподібної форми з вираженою базофільністю цитоплазми, розщепленими ядрами з наявністю в них 1-2 нуклеол [16].

За період спостереження імунна тромбоцитопенія була виявлена лише в 1 хворого на ХГС. З урахуванням рідкості цього гематологічного позапечінкового прояву ХГС, наводимо випадок HCV-асоційованої тромбоцитопенії, яка була діагностована одночасно з виявленням ХГС.

**Клінічне спостереження № 2.** Хворий П., 1992 р. н. був переведений до стаціонарного відділення гепатологічного центру КУ "ОІКЛ" ЗОР (карта стаціонарного хворого № 7433) з гематологічного відділення КУ "ОКЛ" ЗОР 09.11.2011 р. (карта стаціонарного хворого № 16356). З анамнезу захворювання стало відомо, що маніфестною формою вірусного гепатиту пацієнт раніше не хворів. У 2002 році була проведена аденоїдектомія. Протягом останніх 2-х років страждав на часто рецидивний хронічний верхньощелепний синусит, лікувався регулярно у відділенні оториноларингології, неодноразово проводилися пункції гайморових пазух. З кінця 2009 року пацієнт почав відчувати слабкість, зниження працездатності, кровоточивість ясен, періодично турбувала тяжкість у правому підребер'ї. В жовтні 2011 р. був госпіталізований у відділення оториноларингології для проведення планового оперативного втручання з приводу скривлення носової перегородки. У гемограмі тромбоцитопенія до  $29 \times 10^9/\text{л}$ , у зв'язку з чим був переведений до гематологічного відділення КУ "ОКЛ" ЗОР 17.10.2011 року. Підтверджено наявність тромбоцитопенії до  $30 \times 10^9/\text{л}$  (17.10.2011) при незмінених інших параметрів ге-

мограми. За результатами мієлограми: клітинність кістковомозкового пунктату помірна; еритропоез по нормобластному типу; гранулоцитарний ріст без особливостей; мегакаріоцити всіх ступенів зрілості з відшнуровуванням тромбоцитів. Дослідження антитіл до двоспиральної дезоксирибонуклеїнової кислоти та антинуклеарних антитіл показало негативний результат. У хворого діагностовано ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру, що потребувало призначення “пульс-терапії”. Проте поглиблене обстеження пацієнта показало наявність синдрому цитолізу печінкових клітин, активність АлАТ в межах 1,75-3,6 ммоль/год.л при нормальному рівні загального білірубину та показника тимолової проби, що було протипоказанням до такого лікування. Пацієнту було призначено терапію глюкокортикоїдами в звичайних дозах, а саме – медрол по 32 мг 2 рази на добу, потім по 32 мг на добу, етамзілат, аспаркам, мультисорб, гептрал. Однак лікування з включенням глюкокортикоїдів залишалося без позитивного ефекту, зберігалася тромбоцитопенія до  $24 \times 10^9/\text{л}$  (07.11.2011). При подальшому поглибленому обстеженні виявлено методом ІФА anti-HCV (31.10.2011). УЗД органів гепатобіліарної системи показало відсутність збільшення розмірів селезінки, однак відмічено ознаки дифузних змін ехогенності печінки. Було діагностовано ХГС.

У подальшому 09.11.2011 року пацієнта переведено до гепатологічного центру КУ “ОІКЛ” ЗОР. Діагноз ХГС був підтверджений виявленням anti-

HCV IgG, anti-HCVcore, HCV-RNA, маркерів інших вірусних гепатитів не знайдено. Дослідження крові на антитіла до вірусу імунодефіциту людини дало негативний результат. При динамічному обстеженні була підтверджена помірна активність запального процесу в печінці – активність АлАТ склала 3,2 ммоль/год.л, рівень загального білірубину – 28,2 мкмоль/л. Вміст змішаних кріоглобулінів у сироватці крові склав 4,2 опт. од. В інфекційному стаціонарі була продовжена терапія глюкокортикоїдами, проводилася дезінтоксикаційна та гепатопротективна терапія. На тлі такого лікування відзначена чітка тенденція до збільшення числа тромбоцитів крові, кількість яких на 09.12.2011 року склала  $58 \times 10^9/\text{л}$ .

В цього хворого переконливий епідеміологічний анамнез про можливе парентеральне зараження з подальшим виявленням ХГС; маніфестація клінічних проявів саме з геморагічних ознак при мінімально вираженій печінковій симптоматиці; низький рівень ефективності кортикостероїдної терапії при корекції тромбоцитопенії; виявлення маркерів ХГС, що характеризують активність вірусної реплікації. Виключення інших факторів розвитку виявленої тромбоцитопенії дають змогу припускати асоціацію імунної тромбоцитопенії саме з хронічною HCV-інфекцією.

Наведене клінічне спостереження демонструє випадок HCV-асоційованої імунної тромбоцитопенії, що є нечастим позапечінковим проявом ХГС. При цьому захворюван-

ня маніфестувало саме геморагічним синдромом при незначно виражених печінкових проявах гепатиту та при відсутності ознак цирозу печінки.

Дані сучасної медичної літератури також свідчать про рідкість цього позапечінкового прояву ХГС. Епідеміологічні дані чітко підтверджують значно вищу частоту виявлення імунної тромбоцитопенії у HCV-інфікованих, порівняно з HCV-негативними пацієнтами [13]. Пояснення щодо патогенезу розвитку HCV-асоційованої імунної тромбоцитопенії стосуються обговорення двох провідних механізмів: доказаними є аутоімунні порушення з продукцією антитромбоцитарних аутоантитіл [11] та обговорюється безпосередня дія вірусу HCV з урахуванням виявлення HCV-RNA в тромбоцитах й мегакаріюцитах [17].

## Висновки.

1. Позапечінкові прояви ХГС гематологічного характеру були діагностовані при виявленні ХГС, проте у всіх випадках виявлені й ознаки змішаної кріоглобулінемії.

2. HCV-асоційована В-клітинна НХЛ була виявлена у хворих, інфікованих HCV 1b генотипу, морфологічно характеризувалася як крупноклітинна або як зріла з маргінальної зони селезінки. В-клітинна НХЛ у хворих на ХГС поєднувалася не лише зі змішаною кріоглобулінемією, а й з іншими позапечінковими проявами, зокрема з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та червоним плоским лишаєм.

## Література

1. Вірусні гепатити і рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, О. В. Рябокони, В. С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.
2. The cryoglobulinaemias / M. Ramos-Casals, J. H. Stone, M. C. Cid [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 348-360.
3. Zignego A. L. Extrahepatic manifestation of hepatitis C virus infection / A. L. Zignego, A. Craxi // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P. 611-636.
4. Surrogate markers of B-cell non-Hodgkins lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia vasculitis / G. Geri, B. Terrier, O. Semoun [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 2177-2180.
5. Non-Hodgkin lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection / A. S. Duberg, M. Nordstrom, A. Torner [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – P. 652-659.
6. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010 / R. D. Allison, X. Tong, A.C. Moorman [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 63. – P. 822-828.
7. Morgensztern D. Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma in South Florida and review of the literature. USA / D. Morgensztern, M. Rosado, O. Silva // *Leuk. Lymphoma*. – 2004. – Vol. 45 (12). – P. 2459-2464.
8. Musto P. Hepatitis virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association / P. Musto // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79 (9). – P. 5477-5488.



9. Knight G. B. Detection of WA B-cells in hepatitis C virus infection: a potential prognostic marker for cryoglobulinemic vasculitis and B-cell malignancies / G. B. Knight, L. Gao, L. Gagnani // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62 (7). – P. 2152-2159.

10. Geri G. Surrogate markers of B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with hepatitis C virus-related cryoglobulinemia vasculitis / G. Geri, B. Terrier, O. Semoun // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69 (12). – P. 2177-2180.

11. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection / S. Aref, T. Sleem, N. El Menshawy [et al.] // *Hematology.* – 2009. – Vol. 14. – P. 277-281.

12. Panzer S. Is there an increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? A review / S. Panzer, E. Seel // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2003. – Vol. 153. – P. 417-420.

13. Rajan S. K. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura / S. K. Rajan, B. M. Espina, H. A. Liebman // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 129. – P. 818-824.

14. Kitabayashi K. Primary hepatic non-Hodgkin's lymphoma in a patient with chronic hepatitis C: report of a case / K. Kitabayashi, T. Hasegawa, K. Ueno // *Japan Surg Today.* – 2004. – Vol. 34 (4). – P. 366-369.

15. Шерстнев В. М. Клинические особенности диффузной В-крупноклеточной лимфомы у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С / Автореф. дис...канд.мед.н. – 14.00.05. – Внутренние болезни. – Москва, 2009. – 22 с.

16. Sanjose S. Role of hepatitis C virus infection in malignant lymphoma in Spain / S. Sanjose, A. Nieters, J. J. Goedert // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 111 (1). – P. 81-85.

17. Hepatitis C virus associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study / A. J. Almedia, M. Campos-de-Magalhaes, M. Y. Okawa [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2004. – Vol. 83. – P. 434-440.