

10. Филенко Б.М. Плоскоклеточный рак легень з ороговінням: мітотичний режим та проліферативна активність / Б.М. Филенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2014. – Вип. 4 (48), Т.14. – С. 236-239.
11. Проскурня С.А. Особливості митотичного режиму при плоскоклеточному раке легкого по даним біопсійного матеріала / С.А. Проскурня, І.І. Сидоренко, А.П. Гасюк // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Том 10, №4. – С. 121.
12. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // J. Cell Physiol. – 2000. – Vol. 182 (3). – P. 311–322.
13. Travis W. D. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors / W. D. Travis, E. Brambilla, A. G. Nicholson et al. // Journal of Thoracic Oncology. – 2015. – Vol.10, № 9. – P. 1243-1260.
14. Viale G. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer / G. Viale, M.M. Regan, M.G. Mastropasqua et al. // J. Natl Cancer Inst. – 2009. – Vol. 100 (3). – P. 207–212.
15. Yerushalmi R. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential / R. Yerushalmi, R. Woods, P.M. Ravdin et al. // Lancet Oncol. – 2010. – Vol. 11 (2). – P. 174–183.

Реферати

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ВИСОКО- ТА НИЗЬКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПЛОСКОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

Проскурня С.А., Совгіря С.М., Филенко Б.М., Ройко Н.В.

Згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я одним з варіантів епітеліальних пухлин легень є плоскоклеточний рак, який має різні ступені диференціювання, що безпосередньо впливає на ефективність лікування і подальший прогноз захворювання. Мета цієї роботи полягала у вивченні гістологічних особливостей і діагностичної значущості імуногістохімічного маркера проліферації Ki - 67 при плоскоклеточному раку легень різних ступенів диференціювання. Для досягнення поставленої мети ми використали операційний і біопсійний матеріал 50 хворих плоскоклеточним раком легень. Для імуногістохімічного дослідження використали первинні моноклональні антитіла до Ki - 67 (клон SP6, LabVision). Позитивна імуногістохімічна реакція з антитілами до Ki - 67 проявлялася коричневим забарвленням ядер клітин різної інтенсивності.

В ході роботи виявлена загальна закономірність експресії маркера проліферації Ki - 67 при плоскоклеточному раку легень. Висока проліферативна активність спостерігається в пухлинних комплексах низькодиференційованого плоскоклеточного раку легень, що характеризується інтрануклеарною експресією від 48% до 95% клітин. Зниження здатності клітин до ділення змінюється у напрямі надбання клітинами цитодиференціальних ознак, що проявлялося незначною експресією маркера Ki - 67 в 5-20% клітин.

Ключові слова: плоскоклеточний рак легень, імуногістохімія, Ki-67.

Стаття надійшла 12.08.2017 р.

FEATURES OF THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF WELL DIFFERENTIATED AND POORLY DIFFERENTIATED SQUAMOUS CELL LUNG CANCER

Proskurnya S.A., Sovhyria S.M., Filenko B.N., Royko N.V.

According to the World Health Organization classification, one of the modifications of the epithelial tumors of the lungs is squamous cell cancer, which has different degrees of differentiation that directly influences the effectiveness of treatment and further prognosis for the disease. The paper was aimed at the study of the histological features and diagnostic significance of the immunohistochemical Ki-67 proliferation marker in squamous cell lung cancer of different degrees of differentiation. To achieve the objective of the investigation, we used surgical and biopsy material of 50 patients with squamous cell lung cancer. Primary monoclonal antibodies to the Ki-67 (SP6 clone, LabVision) have been used for immunohistochemical study. Positive immunohistochemical reaction with antibodies to the Ki-67 has been revealed with the brown coloring of cell nuclei of varying intensity.

The investigation showed a general pattern of the Ki-67 proliferation marker expression in the squamous cell lung cancer. High proliferative activity has been observed in the tumoral complexes of poorly differentiated squamous cell lung cancer, which is characterized by the intranuclear expression of 48% to 95% of the cells. The lowering of the cells' ability to mitosis is changing in the direction of acquiring the citodifferential signs, revealed by the insignificant expression of the Ki-67 marker in 5-20% of the cells.

Keywords: squamous cell cancer, immunohistochemistry, Ki-67 marker.

Рецензент Старченко І.І.

DOI 10.26724 / 2079-8334-2017-3-61-63-67

УДК 16.36-002-085.281.8-037

І. М. Сизова

ВІУЗ України «Українська медична стоматологічна академія», г. Полтава

АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

e-mail: isizof@gmail.com

Проведен анализ клинико-генетических предикторов эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С пегилированными интерферонами и рибавирином. В результате исследования уточнены и расширены представления о предикторах низкой эффективности данной схемы лечения: подтверждены общепризнанные – 1 генотип ВГС, возраст старше 40 лет, стадия фиброза печени F3-F4 по шкале METAVIR и определены дополнительные – лейкопения, уровни гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы превышающие верхнюю границу нормы, быстрый темп прогрессирования фиброза печени и «мутантная» аллель 299Gly гена TLR4. Определено, что при наличии указанных предикторов у пациентов с хроническим гепатитом С частота достижения стойкого вирусологического ответа достоверно ниже, чем при их отсутствии, что указывает на нецелесообразность назначения этим больным двойной противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, гены, предикторы, противовирусная терапия.

Лечение хронического гепатита С (ХГС) является одной из важнейших проблем гепатологии, что связано с его высоким удельным весом в структуре хронических заболеваний печени во всем мире. На сегодняшний день противовирусная терапия (ПВТ) ХГС пегилированными интерферонами (PEG-IFN) и рибавирином (RBV) остается утвержденным и внедренным стандартом лечения, который рекомендован как мировыми, так и национальными протоколами [5, 8].

Индивидуальный подход к назначению ПВТ, повышение приверженности пациентов к лечению, своевременная профилактика и коррекция нежелательных явлений повышают ее эффективность, которая составляет от 40 до 80% [6, 7]. Внедрение в практику новых стратегий ПВТ дало возможность значительно повысить эффективность лечения ХГС и сократить его сроки. Однако, их применение недостаточно изучено у ряда субпопуляций пациентов, может вызывать резистентность, а ряд перспективных препаратов не зарегистрированы в Украине [1]. До начала лечения прогноз эффективности ПВТ базируется на изучении предикторов, которые подразделяются на факторы хозяина и вируса.

Наиболее значимыми являются генотип вируса гепатита С (ВГС), полиморфизм гена IL28B, стадия фиброза печени (ФП) и уровень вирусной нагрузки (ВН) [3-4, 6, 7]. К другим, менее значимым факторам, которые способны снижать эффективность ПВТ, относят: возраст старше 40 лет, мужской пол, не европеоидную расу, ожирение, инсулинорезистентность, низкую активность сывороточных аминотрансфераз [6, 7].

В последнее время ведется активный поиск генетических детерминант организма хозяина, обуславливающих эффективность ПВТ ХГС. В частности, изучается полиморфизм генов TLR4 и TLR7, которые представляют особый интерес с точки зрения изучения данного заболевания – одноцепочечная вирусная РНК, структурные и неструктурные белки ВГС являются их лигандами, то есть именно эти гены запускают иммунные механизмы врожденного иммунитета при взаимодействии с ВГС [10, 12].

Мнения исследователей относительно эффективности ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV у больных с полиморфизмами Asp299Gly гена TLR4 и Gln11Leu гена TLR7 противоречивы. Так, M. Peric и соавт., О.А. Голубовская связывают «мутантный» генотип Asp299Gly гена TLR4 с неблагоприятным ответом на лечение [2, 12], однако в работе M. Emonds подобного влияния не выявлено [9]. Результаты исследования E. Schott и соавт. описывают корреляцию полиморфизма Gln11Leu гена TLR7 с низкой эффективностью ПВТ у женщин [13], что подтверждает работа S. A. Taghavi и соавт., но без гендерной зависимости этого факта [14], тогда как Г. М. Дубинская и соавт. указывают на отсутствие влияния данного полиморфизма на эффективность двойной схемы ПВТ [2]. Поскольку обоснование выбора схемы ПВТ ХГС и сроков ее назначения в отношении каждого больного с ХГС является залогом благоприятного результата, актуальным является исследование, которое позволит определить клинико-генетические предикторы эффективности лечения данного заболевания и индивидуализировать подход его назначению.

Целью работы было определить клинико-генетические предикторы эффективности двойной ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV.

Материал и методы исследования. Для достижения поставленной цели проведено исследование, в которое вошли 123 больных, завершивших курс ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV и 24-недельный срок наблюдения [5, 7]. Среди них мужчин – 76 (61,8%), женщин – 47 (38,2%), возрастом от 20 до 63 лет, средний – $40,91 \pm 0,87$. В зависимости от эффективности лечения пациенты были разделены на тех, кто достиг – 74 (60,2%) и не достиг – 49 (39,8%) устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Программа обследования включала оценку жалоб и анамнестических данных, которые получали при опросе и детальном анализе медицинской документации, физикальный осмотр, общеклиническое исследование периферической крови, определение биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние печени, генотипа ВГС, ВН, стадии ФП по METAVIR, расчет темпа прогрессирования ФП, генетические исследования.

Полиморфный участок Asp299Gly TLR4 генотипировали методом ПЦР с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров на амплификаторе «Терцик»; полиморфный участок Gln11Leu TLR7 – методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Распределение генотипов исследуемых генов оценивалось на предмет соответствия равновесию Харди-Вайнберга (HWE) с использованием критерия χ^2 (http://gen-exp.ru/calculator_or.php, <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>), при $p > 0,05$ равновесие выполняется.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы SPSS 23.0 (США). Ассоциации между отдельными показателями оценивали методом простой логистической регрессии с расчетом показателя отношения шансов (OR), 95% доверительного интервала (CI) и уровня значимости (p). При $OR > 1$ – шансы наступления прогнозируемого события возрастают, при $OR < 1$ – снижаются. Зависимая переменная (достижение УВО) была проранжирована: 1 – да (признак имеет место), 0 – нет. В качестве потенциальных предикторов рассматривался ряд бинарных переменных, которые также соответственно ранжировались.

Достоверность различий качественных результатов определяли путем анализа таблиц сопряженности с помощью точного теста Фишера и критерия χ^2 в зависимости от исходных условий анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$, при $p < 0,1$ отмечали тенденцию к достоверности различий.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе проведения генетического обследования выявлены как «дикие» (Asp299Asp TLR4, Gln11Gln TLR7), так и «мутантные» генотипы (TLR4 Asp299Gly, Gln11Leu и Leu11Leu TLR7) исследуемых генов. Частота выявления и анализ распределения генотипов на предмет соответствия HWE у пациентов с УВО и без него представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение генотипов генов TLR4 и TLR7

Больные	Ген	Генотип	N.O., абс. число (%)	N.E., абс. число (%)	HWE, χ^2 , d.f.=1
УВО, n=74	TLR4	Asp299Asp	67 (90,5)	67,17 (90,8)	0,18 (p=0,67)
		Asp299Gly	7 (9,5)	6,67 (9,0)	
		Gly299Gly	0 (0,0)	0,17(0,2)	
Без УВО, n=49		Asp299Asp	37 (75,5)	37,73 (77,0)	0,95 (p=0,33)
		Asp299Gly	12 (24,5)	10,53 (21,5)	
		Gly299Gly	0 (0,0)	0,73 (1,5)	
УВО, n=74	TLR7	Gln11Gln	58 (78,4)	57,09 (77,2)	0,97 (p=0,32)
		Gln11Leu	14 (18,9)	15,81 (21,4)	
		Leu11Leu	2 (2,7)	1,09 (1,5)	
Без УВО, n=49		Gln11Gln	42 (85,7)	42,25 (86,2)	0,29 (p=0,59)
		Gln11Leu	7 (14,3)	6,50 (13,3)	
		Leu11Leu	0 (0,0)	0,25 (0,5)	

Примечание. N.O. – наблюдаемые частоты генотипов; N.E. – ожидаемые частоты генотипов; критерий χ^2 – использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия HWE; d.f. – число степеней свободы.

Как видно из табл. 1, распределение генотипов обоих исследуемых генов отвечало HWE, что свидетельствует о репрезентативности выборки и корректности определения вариантных маркеров.

В дальнейшем, учитывая отсутствие среди обследованных носителей «мутантного» гомозиготного генотипа Gly299Gly гена TLR4, а также низкую частоту генотипа Leu11Leu гена TLR7, что делало невозможным статистическое обобщение, при оценке влияния генетических факторов обследованные объединялись по признаку наличия или отсутствия «мутантных» аллелей 299Gly TLR4 и 11Leu TLR7.

В качестве потенциальных предикторов эффективности ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV до ее начала было рассмотрено и оценено 39 переменных, которые включали общеклинические показатели и генетические маркеры. По каждой из них проводился простой логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 2.

В результате проведенного анализа среди 39 потенциальных предикторов эффективности ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV определены 8 наиболее значимых, которые снижают вероятность достижения УВО: подтверждены такие общепризнанные факторы риска, как 1 генотип ВГС ($OR=0,16$ [95% CI 0,06-0,41], $p=0,000$), возраст >40 лет ($OR=0,38$ [95% CI 0,18-0,80], $p=0,012$) и стадия ФП F3-F4 по шкале METAVIR ($OR=0,27$ [95% CI 0,12-0,59], $\gamma=0,001$) [69, 85, 88, 122], а также выявлены дополнительные – лейкопения ($OR=0,22$ [95% CI 0,07-0,62], $p=0,004$), уровни гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы $>ВГН$ ($OR=0,28$ [95% CI 0,13-0,61], $p=0,001$ и $OR=0,02$ [95% CI 0,001-0,50], $p=0,015$ соответственно), быстрый темп прогрессирования ФП ($OR=0,34$ [95% CI 0,16-0,72], $p=0,005$) и носительство «мутантной» аллели 299Gly гена TLR4 ($OR=0,32$ [95% CI 0,11-0,88], $p=0,029$).

Относительно такой переменной, как ожирение отмечена тенденция к достоверности ассоциаций ($OR=0,41$ [95% CI 0,15-1,13], $p=0,086$).

Как показали данные индивидуального сравнительного анализа, частота УВО при ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV у больных с наличием вышеперечисленных предикторов оказалась достоверно ниже, чем при их отсутствии и составляла менее 50%: при 1 генотипе ВГС – 46,8% (при 2 и 3 – 84,1%, $p=0,000$), среди пациентов в возрасте >40 лет – 49,2% (в возрастной категории ≤40 – 71,7%, $\chi^2=6,46$, $p=0,011$), у больных с лейкопенией – 30,0% (при ее отсутствии – 66,0%, $p=0,005$), при наличии уровней гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы >ВГН – 46,0% и 0,0% (у обследованных с нормальными уровнями данных показателей – 75,0% и 64,9%, $\chi^2=10,76$, $p=0,001$ и $p=0,000$ соответственно), у пациентов с ФП F3-F4 – 41,7% (при определении стадий ≤F2 – 72,0%, $\chi^2=11,23$, $p=0,001$), при наличии быстрого темпа прогрессирования ФП – 47,5% (при медленном темпе – 72,6%, $\chi^2=8,04$, $p=0,005$), у носителей аллели 299Gly гена TLR4 – 36,8% (при ее отсутствии – 64,4%, $p=0,039$).

Таблица 2

Анализ ассоциаций клиничко-генетических предикторов с эффективностью ПВТ ХГС

Факторы риска и их ранги	Наличие у больных (ранг 1), абс. число (%)		OR [95% CI]	p
	СВВ, (n=74)	Без СВВ, (n=49)		
Факторы вируса				
1 генотип ВГС	37 (50,0)	42 (85,7)	0,16 [0,06-0,41]	0,000
Высокая ВН	35 (47,3)	23 (46,9)	1,01 [0,49-2,091]	0,969
Факторы хозяина				
Мужской пол	44 (59,5)	32 (65,3)	0,77 [0,36-1,64]	0,514
Возраст >40 лет	31 (41,9)	31 (65,3)	0,38 [0,18-0,80]	0,012
Ожирение, ИМТ ≥ 30 кг/м ²	8 (10,8)	11 (22,4)	0,41 [0,15-1,13]	0,086
Сопутствующая патология ЖКТ	65 (87,8)	47 (95,9)	0,30 [0,06-1,48]	0,143
Сопутствующая эндокринная патология	11 (14,9)	7 (14,3)	1,04 [0,37-2,92]	0,929
Сопутствующая патология соединительной ткани	2 (2,7)	1 (2,0)	1,33 [0,11-15,11]	0,816
Внепеченочные поражения в целом, в том числе:	8 (10,8)	9 (18,4)	0,53 [0,19-1,50]	0,239
- сахарный диабет II типа;	2 (2,7)	5 (10,2)	0,24 [0,04-1,31]	0,101
- аутоиммунный тиреоидит;	5 (6,8)	5 (10,2)	0,63 [0,17-2,33]	0,406
- геморрагический васкулит.	1 (1,4)	1 (2,1)	0,65 [0,04-10,76]	0,760
Астено-невротический синдром	67 (90,5)	42 (85,7)	1,59 [0,52-4,87]	0,412
Синдром вегетативной дисфункции	33 (44,6)	17 (34,7)	1,51 [0,71-3,19]	0,275
Абдоминально-болевой синдром	53 (71,6)	33 (67,3)	1,22 [0,56-2,67]	0,613
Диспепсический синдром	42 (56,8)	27 (55,1)	1,06 [0,51-2,21]	0,856
Желтушный синдром	20 (27,0)	15 (30,6)	0,80 [0,37-1,85]	0,666
Эритропения	3 (4,1)	2 (4,1)	0,99 [0,16-6,17]	0,994
Снижение гемоглобина	10 (13,5)	7 (14,3)	0,93 [0,33-2,65]	0,903
Лейкопения	6 (8,1)	14 (28,6)	0,22 [0,07-0,62]	0,004
Лейкоцитоз	2 (2,7)	1 (2,0)	1,33 [0,11-15,11]	0,816
Лимфопения	2 (2,7)	2 (4,1)	0,65 [0,08-4,79]	0,675
Лимфоцитоз	20 (27,0)	11 (22,4)	1,27 [0,55-2,97]	0,576
Моноцитоз	3 (4,1)	5 (10,2)	0,37 [0,08-1,63]	0,190
Ускорение СОЭ	2 (2,7)	4 (8,2)	0,31 [0,05-1,77]	0,190
Тромбоцитопения	43 (58,1)	34 (69,4)	0,61 [0,28-1,31]	0,207
Тромбоцитоз	1 (1,4)	0 (0,0)	2,02 [0,08-50,61]	0,668
Уровень цитолитической активности:	42 (56,8)	22 (44,9)	1,61 [0,77-3,33]	0,199
- аланин-аминотрансфераза до 3 ВГН				
- аланин-аминотрансфераза >3 ВГН	21 (28,4)	19 (38,8)	0,62 [0,29-1,34]	0,230
Аспаргат-аминотрансфераза > ВГН	59 (79,7)	39 (79,6)	1,00 [0,41-2,47]	0,985
Гамма-глутамилтранспептидаза > ВГН	29 (39,2)	34 (69,4)	0,28 [0,13-0,61]	0,001
Общий билирубин > ВГН	16 (21,6)	15 (30,6)	0,62 [0,27-1,42]	0,263
Щелочная фосфатаза > ВГН	0 (0,0)	9 (18,4)	0,02 [0,001-0,50]	0,015
Стадия ФП F3-F4	20 (27,0)	28 (57,1)	0,27 [0,12-0,59]	0,001
Быстрый темп прогрессирования ФП	29 (39,2)	32 (65,4)	0,34 [0,16-0,72]	0,005
Внешние факторы				
Употребление алкоголя > 40 г/сутки	12 (16,2)	13 (26,5)	0,53 [0,22-1,29]	0,168
Табакокурение	15 (20,3)	10 (20,4)	0,99 [0,40-2,43]	0,985
Генетические факторы				
Аллель 299Gly гена TLR4	7 (9,5)	12 (24,7)	0,32 [0,11-0,88]	0,029
Аллель 11Leu гена TLR7	16 (21,6)	7 (14,3)	1,65 [0,62-4,37]	0,310

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

Висновки

1. Уточнені і розширені представлення про предиктори низької ефективності ПВТ ХГС PEG-IFN+RBV: підтверджені общепризнанні – 1 генотип ВГС (OR=0,16 p=0,000), вік >40 років (OR=0,38, p=0,012), стадія ФП F3-F4 за шкалою METAVIR (OR=0,27 p=0,001) і визначені додаткові – лейкопенія (OR=0,22, p=0,004), рівні гамма-глутамілтранспептидази та щелочної фосфатази >ВГН (OR=0,28, p=0,001 і OR=0,02, p=0,015 відповідно), швидкий темп прогресування ФП (OR=0,34, p=0,005) і «мутантна» алель 299Gly гена TLR4 (OR=0,32, p=0,029).
2. При наявності предикторів низької ефективності у пацієнтів з ХГС частота досягнення УВО при ПВТ PEG-IFN+RBV достовірно нижче, ніж при їх відсутності і становить менше 50%, що вказує на нецелесообразність призначення цим хворим подвійної ПВТ ХГС.

Список літератури

1. Golubovskaya O. A. Nereshennyye problemy i novyye gorizonty v lechenii hronicheskogo gepatita S / O. A. Golubovskaya // *Gepatologiya*. – 2015. – No. 4. – S. 6-14.
2. Dubynska H. M. Vplyv polimorfizmu heniv TLR4 ta TLR7 na efektyvnist protyvirusnoi terapii khronichnoho hepatytu S / H. M. Dubynska, L. M. Syzova, T. I. Koval [ta in.] // *Hepatolohiia*. 2016. No.2 (32) S. 48-54.
3. Zaytsev I. A. Prognozirovanie rezultatov protivovirusnoy terapii bolnykh hronicheskim virusnym gepatitom S / I. A. Zaytsev // *Gepatologiya*. – 2013. – N 2. – S. 4-13.
4. Rekomendatsii po diagnostike i vedeniyu vzroslykh bolnykh gepatitom S // RZhGGK. – 2013. – T. 23. No. 2. – S. 41-70.
5. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. «Virusnyi hepatyt S u doroslykh» (Nakaz MOZ Ukrainy №729 vid 18.07.2016)
6. Fedorchenko S. V. Hronicheskaya HCV-infektsiya: monografiya / S. V. Fedorchenko // – K.: Meditsina, - 2010. – 272 s.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *Journal of hepatology*. – 2013. – Vol. 60. – P. 392-420.
8. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 // *Journal of hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – P. 153-194.
9. Emonts M. Polymorphisms in immune response genes in infectious diseases and autoimmune diseases / M. Emonts // – Erasmus University Rotterdam, - 2008. – 372 p.
10. Howell J. Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment // J. Howell, P. Angus, P. Gow [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol. 28 (5). – P. 766-776.
11. Kawai T. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity / T. Kawai, S. Akira // *Immunity*. – 2011. – Vol. 34. – № 5. – P. 637-650.
12. Peric M. Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 4 in chronically infected hepatitis C patients from north-east Croatia / M. Peric, Z. Bosnjak, B. Sarkanj [et al.] // *Archives of virology*. – 2015. – Vol. 160 (1). – P. 297-304.
13. Schott E. Association of TLR7 single nucleotide polymorphisms with chronic HCV-infection and response to interferon-based therapy / E. Schott, H. Witt, K. Neumann [et al.] // *Journal of viral hepatitis*. – 2008. – Vol. 15 (1). – P. 71-78.
14. Taghavi S. A. Relation between C.32 A>T polymorphism in TLR7 and response to treatment in chronic HCV-infection / S. A. Taghavi, H. Damangir, E. Kamali Sarvestani [et al.] // *Armaghan Danesh*. – 2009. – Vol. 14 (2). – P. 105-116.

Реферати**АНАЛІЗ ПРЕДИКТОРІВ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С**

Сизова Л. М.

Проведений аналіз клініко-генетичних предикторів ефективності протівірусної терапії хронічного гепатиту С пегільованими інтерферонами та рибавірином. В результаті дослідження уточнені та розширені уявлення щодо предикторів низької ефективності даної схеми лікування: підтверджені загальноновизнані – 1 генотип ВГС, вік старше 40 років, стадія фіброзу печінки F3-F4 за шкалою METAVIR і визначені додаткові – лейкопенія, рівні гама-глутамілтранспептидази та лужної фосфатази вищі за верхню межу норми, швидкий темп прогресування фіброзу печінки та «мутантна» алель 299Gly гена TLR4. Визначено, що при наявності вказаних предикторів у пацієнтів із хронічним гепатитом С частота досягнення стійкої вірусологічної відповіді достовірно нижче, ніж при їхній відсутності, що вказує на недоцільність призначення цим хворим подвійної протівірусної терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, гени, предиктори, протівірусна терапія.

Стаття надійшла 6.08.2017 р.

ANALYSIS OF PREDICTORS OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C

Sizova L. M.

The analysis of clinical and genetic predictors of the effectiveness of antiviral therapy of chronic hepatitis C with pegylated interferons and ribavirin was carried out. The study refined and extended ideas about the predictors of low efficacy of this regimen: confirmed recognized – 1 genotype HCV (over 40 years of age, the stage of liver fibrosis F3-F4 by METAVIR scale and identified additional – leukopenia, levels of gamma-glutamyltranspeptidase and alkaline phosphatase above the upper limit of the norm, the rapid rate of liver fibrosis progression and the «mutant» 299Gly allele of the TLR4 gene. Determined that the presence of these predictors in patients with chronic hepatitis C the frequency of achievement of sustained virologic response were significantly lower than in their absence, indicating the inappropriateness of assignment this sick dual antiviral therapy.

Key words: chronic hepatitis C, genes, predictors, antiviral therapy.

Рецензент Запорожець Т.М.