POLYPLOIDY AND OTHER CHROMOSOMAL ABNORMALITIES OF THE IN VITRO STIMULATED PERIPHERAL BLOOD CELLS IN PRIMARY MYELOFIBROSIS

R. Yu. Lozynskyy

State Institution "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lviv

Summary. *Karyotype of G-CSF-stimulated peripheral blood cells from patients with idiopathic myelofibrosis is characterized by a wide range of cytogenetic abnormalities, which varies from the aberrations of individual chromosomes to polyploidy. These changes may reveal new pathogenetic mechanisms of idiopathic myelofibrosis and may become a prognostic marker for diagnostic and monitoring of the disease.*

Key words: *idiopathic myelofibrosis, G-CSF, karyotype.*

Три гени, які найчастіше зазнають мутацій при хронічних BCR-ABL-негативних мієлопроліферативних новоутвореннях: JAK2, CALR і MPL, – виявляються в понад 90% всіх хворих з ідіопатичним мієлофіброзом (ІМ) [1] й есенціальною тромбоцитемією (ЕТ), та в 95-100% хворих на справжню поліцитемію. Однак, мутаційний статус не відображає всю картину генетичних змін при ІМ. Так, попри те, що ІМ й ЕТ мають дуже схожий спектр відомих мутацій, їх клінічний перебіг суттєво відрізняється, дозволяючи виділяти ці захворювання як окремі нозології. Механізми, які лежать в основі патогенної чи антионкогенної дії мутацій тих чи інших генів при ІМ не цілком зрозумілі. Можна припустити, що хоча б у частини хворих перебіг захворювання визначається не лише моногенними мутаціями, а патологічними змінами на інших рівнях організації генетичного апарату. Таким чином, пошук мутацій в окремих генах є, хоча й корисним діагностичним і дослідницьким підходом, все ж необхідні додаткові наукові інструменти для розуміння принципів розвитку та прогресування ІМ.

Каріотипування дозволяє побачити зміни цілого геному на хромосомному рівні та комбінації цих змін в окремих мітотично активних клітинах. Несприятливі цитогенетичні зміни в кістковому мозку (КМ) при ІМ визначаються як комплексний каріотип або 1-2 аномалії, такі як +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, або перебудови 11q23 [2]. Тим не менше, патологічний процес при ІМ не обмежується КМ. Частина уражених хворобою незрілих кровотворних клітин-попередники, зокрема стовбурових, переходять в периферичну кров [3] і можуть колонізувати інші органи, такі як печінка та селезінка.

Мета. Виявлення особливостей каріотипу мієлоїдних клітин периферичної крові (КПК) для удосконалення методів діагностики та моніторингу перебігу ідіопатичного мієлофіброзу.

Матеріали і методи досліджень. Дослідна група складалася з 28 хворих з симптоматичним ІМ. У групі було 12 чоловіків і 16 жінок. Шість хворих раніше не лікувалися, 18 отримували гідроксисечовину, а ще 4-м проводилася терапія рекомбінантним людським інтерфероном-альфа-2b (ІФН). Препарати з цитотоксичною дією, такі як гідроксисечовина та ІФН зупинялися за 3–7 діб до забору зразків крові. КПК культивували з рекомбінантним людським гранулоцитарним-колоніестимулюючим фактором (Г-КСФ) філграстимом і поживним середовищем у всіх 28 пацієнтів. У перших 5 пацієнтів цитогенетичне дослідження було проведено як з, так і без Г-КСФ. Використовували G-метод диференціального забарвлення. У кожного хворого аналізувалося 12-20 метафаз під світловим мікроскопом.

Результати та їх обговорення. Мітотична активність в досліджених зразках з додаванням Г-КСФ була достатньо високою, щоб отримати метафази для цитогенетичного аналізу в 20 (71%) пацієнтів з ІМ, навіть якщо при пункції кісткового мозку не вдавалося отримати матеріал для цитогенетичного дослідження. У 8-ми хворих достатньої кількості метафаз в зразках виявлено не було, в тому числі у всіх 4 хворих, які лікувалися ІФН. Відсутність мітотичної активності в КПК ІФН-передлікованих хворих потребує перевірки серед більшої кількості пацієнтів, для підтвердження, чи дійсно ІФН краще гальмує еволюцію патологічних клонів при ІМ, порівняно з гідроксисечовиною. У хворих не спостерігалося наростання симптомів захворювання під час паузи у лікуванні перед цитогенетичним дослідженням.

У жодному зі зразків, які не стимулювалися Г-КСФ не виявлено мітотичної активності, тому лише у 5 хворих каріотип досліджувався без використання цього цитокіна. Хромосомні аномалії були виявлені в крові 10 хворих (4 чоловіків і 6 жінок). Решта 10 хворих мали нормальний каріотип. Поліклональність спостерігалася у всіх пацієнтів з цитогенетичними аномаліями.

У 3-х хворих були виявлені тетраплоїдні метафази, й у всіх випадках ці аномалії були клональними. Поява поліплоїдних клонів може бути пов'язана з внутрішнім захисним механізмом, спрямованим на збереження патологічних мутованих клонів, оскільки при наростанні плоїдності збільшується кількість копій наявних у клітині генів. На рисунку 1 зображено поліплоїдну метафазну пластинку жінки 72 років, з попередньо виявленою мутацією JAK2V617F. Попри наявність тетраплоїдного клона, виявленого в кількості 3 метафаз, у хворої домінував клон з нормальним каріотипом.

Спектр аномалій каріотипу включав також трисомії або моносомії хромосом 8 та 9, делеції та транслокації хромосоми 1, делеції 5q і 20q. Також повторювалися моносомії хромосом 5, 7, 11, 12, 19 і 21. Перебудована хромосома 1 виявлялася в додаткових копіях в одному випадку.

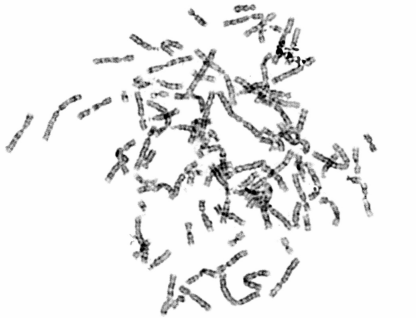

Рис. 1. **Поліплоїдна метафазна пластинка хворої МВБ, 72 р. Каріотип: 46,XX[9]/92,XXXX[3].**

Висновки

1. Значна частина хромосомних аномалій КПК збігаються з тими, що виявлялися в культурах КМ у дослідженнях інших авторів. Отже, цитогенетичне дослідження КПК, може доповнювати цитогенетичне дослідження КМ, отриманого пункційним шляхом.
2. Дослідження периферичної крові може допомогти лікарю отримати дані щодо наявності цитогенетичних аномалій у хворого на ІМ навіть за умови недостатньої кількості матеріалу при пункції хворого з вираженим фіброзним заміщенням КМ, що може мати діагностичну цінність.
3. Широкий спектр цитогенетичних порушень в КПК у окремих пацієнтів може відображати високий потенціал циркулюючих мієлоїдних клітин продукувати генетично відміні дочірні клітин, які можуть бути стійкими до лікування.
4. Поява поліплоїдизації в окремих хворих з ІМ може вказувати на наявність додаткових механізмів виживання та прогресування патологічних клонів.
5. Зміни числа хромосом або аберації хромосом 1, 9 і 11 можуть бути пов'язані з профілями прояву генів MPL, JAK2 і CALR відповідно. Подальші дослідження необхідні, щоб встановити роль конкретних цитогенетичних аномалій для діагностики та моніторингу ІМ в еру молекулярної генетики.

Література

1. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR or MPL in primary myelofibrosis / E. Rumi, D. Pietra, C. Pascutto [et al.] [Електронний ресурс] // Blood. – 2014. – Режим доступу: http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-578435
2. Tefferi, A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management / A. Tefferi // Am. J. Hematol. – 2011. – № 12. – P. 1018–1026.
3. Constitutive mobilization of CD34 cells into the peripheral blood in idiopathic myelofibrosis may be due to the action of a number of proteases / M. Xu, E. Bruno, J. Chao [et al.] // Blood. – 2005. – № 11. – P. 1699–1705.

УДК 616.15 + 616-002.828-084-085

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ІНВАЗИВНИХ МІКОЗІВ У ГЕМАТОЛОГІЇ

Л. М. Лукавецький[1], В. Є. Жуковець[2], М. І. Сімонова[1], Т. О. Зозуля[1], Л. О. Везденко[1], С. В. Примак[1]

[1]ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів
[2]Комунальний заклад охорони здоров'я «Харківський обласний клінічний онкологічний диспансер»

Резюме. *Сучасна хіміотерапія гематологічних захворювань неможлива без адекватної супровідної терапії, в тому числі протигрибкової. Важливою клінічною проблемою сучасної гематології є ризик розвитку поверхневих та глибоких грибкових інфекцій, які переважно викликаються грибами роду Candida і Aspergillus, хоча протягом останніх років спостерігається розширення спектру збудників мікозів. У статті розглянуто принципи первинної та вторинної профілактики грибкових уражень. Також наведено дані літератури щодо ефективності деяких сучасних протигрибкових препаратів, таких як ітраконазол, вориконазол, флуконазол, позаконазол та ін.*

Ключові слова: *гематоонкологічні захворювання, мікози, протигрибкова терапія.*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ В ГЕМАТОЛОГИИ

Л. М. Лукавецкий[1], В. Е. Жуковец[2], М. И. Симонова[1], Т. О. Зозуля[1], Л. О. Везденко[1], С. В. Примак[1]

[1]ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», Львов
[2]Коммунальное учреждение здравоохранения «Харьковский областной клинический онкологический диспансер»

Резюме. *Современная химиотерапия гематологических заболеваний невозможна без адекватной сопроводительной терапии, в том числе противогрибковой. Важной клинической проблемой современной гематологии является риск развития поверхностных и глубоких грибковых инфекций, которые в основном вызываются грибами рода Candida и Aspergillus, хотя в последние годы наблюдается расширение спектра возбудителей микозов. В статье рассмотрены принципы первичной и вторичной профилактики грибковых поражений. Также приведены данные литературы об эффективности некоторых современных противогрибковых препаратов, таких как итраконазол, вориконазол, флуконазол, позаконазол и др.*

Ключевые слова: *гематоонкологические болезни, микозы, противогрибковая терапія*

MODERN APPROACHES TO PROPHYLAXIS OF INVASIVE MYCOSES IN HAEMATOLOGY

L. M. Lukavetskyy[1], V. Ye. Zhukovets[2], M. I. Simonova[1], T. O. Zozulya[1], L. O. Vezdenko[1], S. V. Prymak[1]

[1]SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, NAMS of Ukraine», Lviv
[2]Municipal healthcare institution «Kharkiv Regional Clinical Oncology Center»

Summary. *Advanced chemotherapy of hematological diseases is impossible without adequate supporting therapy including antifungals. The risk of superficial and deep fungal infections is an important clinical problem in modern hematology. Mycoses are mainly caused by fungi of Candida and Aspergillus spp., although in recent years range of pathogens causing fungal infections expanded. The present article discusses the principles of primary and secondary prevention of fungal infections. Literature data on the effectiveness of some modern antifungal drugs such as itraconazole, voriconazole, fluconazole, pozakonazol etc are also presented in the paper.*

Key words: *hemato-oncologic diseases, mycoses, antifungal therapy.*

Сучасна ефективна хіміотерапія гематологічних захворювань не може існувати та бути успішною без супровідної терапії, зокрема антимікотичної. За останні 15–20 років спостерігається значне поширення застосування імуносупресивних та цитостатичних засобів, збільшення кількості виконаних трансплантацій стовбурових гемопоетичних клітин, інвазивних діагностичних та лікувальних процедур, поширення пандемії ВІЛ-інфекції. Це, а також досягнення в лікуванні бактеріальних та вірусних інфекцій, призвело до збільшення популяції пацієнтів з імунодефіцитом, що мають високий ризик розвитку як поверхневих, так і глибоких (інвазивних) мікозів, які у сучасній гематології стали важливою клінічною проблемою [1].

Клінічно інвазивні мікози (ІМ) можуть проявлятись у вигляді важких абсцедуючих пневмоній, мукозитів з розвитком діареї та значних водно-електролітних розладів, сепсису з подальшою поліорганною недостатністю. Летальність при ІМ коливається в межах від 3% до 40%.

Відомо, що серед грибкових інфекцій переважають мікози, які викликаються грибами роду Candida і Aspergillus. Частота випадків кандидозу коливається від 8% до 18%, а показники летальності сягають 40%. Слід зауважити, що в останні роки суттєво збільшилась частота інвазивного аспергильозу (ІА), яка у гематологічних хворих може сягати 20%, а летальність при цьому ускладненні складає 85%.

На даний час спостерігається розширення спектру збудників мікозів, багато з яких є стійкими до сучасних протигрибкових препаратів. Так, наприклад, Candida krusei є первинно резистентною до флуконазолу і має меншу чутливість до амфотерицину В, ніж інші види Candida. Такі гриби, як Aspergillus terreus, Scedosporium apiospermum і Trichosporon asahii стійкі до амфотерицину В; зигоміцети (Rhizopus, Mucor, Absidia, Rhizomucor spp. та ін.) – до флуконазолу, ітраконазолу та вориконазолу, а гриби Scopulariopsis brevicaulis і Scedosporium prolificans резистентні до всіх відомих на даний час антимікотиків.

Як правило, сучасні протигрибкові препарати є досить токсичними, і призначення їх пацієнту, який отримує агресивну та тривалу цитостатичну терапію пов'язане із значними ризиками для хворого. Окрім цього антимікотичні засоби є досить дороговартісними. Тому, перед гематологом стоїть завдання попередження розвитку мікозу, та його гіршого варіанту – ІМ.

Антимікотичну профілактику у гематологічних хворих, можна поділити на первинну та вторинну (протирецидивну) профілактику.

Первинна профілактика проводиться у хворих з різко вираженим імунодефіцитом та високим ризиком виникнення грибкових захворювань і передбачає строге дотримання правил асептики: обробку рук антисептичними розчинами, оптимальний догляд за сечовими та судинними катетерами, примусову вентиляцію палат, застосування НЕРА-фільтрації повітря, застосуванням респіраторів з НЕРА-фільтрами.

Інвазивний аспергильоз легень (ІАЛ) є типовим прикладом внутрішньошпитальної інфекції. Є чіткий зв'язок спалахів захворювання з проведенням у лікарнях ремонтних робіт, які зазвичай призводять до підвищення у повітрі концентрації пилу у якому містяться спори грибів. В інших випадках джерелом грибкової інфекції можуть бути системи кондиціонування та фільтрації повітря, забруднені пліснявими грибами. Існують нормативи на вміст спор грибів роду *Aspergillus* для лікарняних палат, у яких перебувають реципієнти кісткового мозку. Безпечна концентрація складає 0,009 КУО/м^3, а при концентрації 0,9 КУО/м^3 ризик розвитку ІАЛ зростає до 5,4%. Джерелом спор можуть також бути земля вазонів, продукти харчування (горіхи, чай, чорний перець, кава, інші), а також апаратура для штучної вентиляції легень.

До застережних засобів попередження внутрішньошпитального аспергильозу відносять:

- контроль кількості аспергил у повітрі приміщень, у яких знаходяться хворі з груп ризику;
- обладнання палат для хворих з груп ризику системами фільтрації повітря;

- надійна ізоляція палат під час ремонтних робіт на території лікарні;

- ефективна пряма притічна вентиляція палат (заміна повітря від 15 до 400 об'ємів на годину);

- усунення протікання та намокання стелі, стін;

- попередження носійства грибків медичним персоналом.

Первинна медикаментозна протигрибкова профілактика (ПМПП) інвазивних мікозів до кінця не розроблена. За останні роки проведено більше 80-и клінічних випробувань, в яких було рандомізовано близько 9000 пацієнтів, проте чіткого наукового розуміння, щодо відбору пацієнтів і препаратів а також тривалості проведення профілактики ІМ дотепер немає. Емпірична ПМПП призводить до надмірних негативних ефектів застосування антифунгальних препаратів (розвиток токсичності, резистентності грибків, негативної взаємодії з іншими медикаментами, фінансових витрат, тощо).

Лікар перед початком антифунгальної профілактики мусить відповісти на питання: чи пацієнти отримають вигоду від ПМПП, чи зменшиться частота інвазивних грибкових інфекцій, чи зменшиться загальна смертність, чи зменшиться смертність пов'язана з грибковою інфекцією, які принципи призначення емпіричної протигрибкової терапії, як зменшити токсичність, уникнути розвитку резистентності грибків до антимікотичних препаратів, тривалість профілактики та критерії оцінки її ефективності, моніторинг стану ІМ під час профілактики та покази до її завершення.

У 90-х роках XX століття були спроби застосування профілактичної терапії інгаляціями амфотерицину В у пацієнтів груп ризику, але ефективність цього методу не була підтверджена рандомізованими дослідженнями. Так, у пацієнтів, які отримували аерозольний ліпосомальний амфотерицин В істотно знизилась частота ІАЛ у порівнянні з плацебо (4% проти 14%, p=0,005). Тим не менше, враховуючи відмінності у тривалості терапії, режимах дозування (5-20 мг тричі на день для профілактики і 7,5 – 50 мг/добу для лікування), методах і обладнанні, що використовувались у клінічних дослідженнях, оцінити ефективність аерозольного застосування амфотерицину В з профілактичною чи лікувальною метою є важко. Також немає переконливих даних щодо ефективності профілактичного введення довенного амфотирецину В [8, 3].

В ті ж роки для профілактичного лікування почали застосовувати флуконазол, що призвело до зниження частоти випадків ІМ, спричиненого грибами роду *Candida*, зокрема, *C. albicans*, однак збільшилась кількість інфекцій, зумовлених грибами роду *Aspergillius* і новими видами грибів

роду *Candida*. При широкому застосуванні флуконазолу у профілактичному лікуванні доволі швидко розвивається вторинна резистентність. За даними багатоцентрового проспективного дослідження ARTEMIS частота резистентних до флуконазолу штамів грибів зросла до 30% [2]. Це дослідження вплинуло на стратегію проведення профілактичного лікування, вибір препаратів та пошуки нових антимікотиків.

Застосування ітраконазолу, в певному сенсі вирішило проблему посилення впливу на низку міцеліальних патогенів, однак варіабельна біодоступність і потенційна медикаментозна взаємодія, притаманна пероральному розчину ітраконазолу, обмежує його застосування.

A. Verma та співавтори [11] у 2004 році провели великий порівняльний аналіз антифунгальної профілактики у 31 центрі трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (СГК) серед 3400 пацієнтів. Застосування ПМПП та її тривалість залежали від багаторічної клінічної практики кожного центру. За даними дослідників більшість клінік (90 – 100%) використовували протигрибкову профілактику, зокрема флуконазолом, але доза коливалась від 400 мг (рекомендована доза) до 100 мг. Окремі клініки для профілактики ІМ у реципієнтів після алотрансплантації СГК використовували ітраконазол і амфотерицин В, враховуючи високу протиаспергильозну активність цих препаратів. У багатьох центрах авторами було виявлено значні відмінності у рекомендаціях щодо антифунгальної профілактики. Дослідження показало суттєві відмінності між клініками у підході до антимікотичної профілактики після трансплантації СГК, які, ймовірно, пов’язані з відсутністю завершених досліджень і рекомендацій щодо профілактики ІМ. У таблиці наведені результати аналізу A. Verma та співавторів.

Таблиця

Тривалість антифунгальної профілактики пацієнтів 31 центра (2001).

Кількість центрів (%)	Медикаментозний препарат і доза	Тривалість
15 (50)	Флуконазол 400 мг /добу	Кількість нейтрофілів ≥ 500/µl
6 (19)	Флуконазол 100-200 мг/добу	До завершення імуносупресії
4 (12)	Ітраконазол 200 мг 2 рази на добу	30 днів (1 центр), до завершення імуносупресії (3 центри)
4 (12)	Амфотерицин В 0,5 мг/кг/ добу (1), ліпідний препарат 1-3 мг/кг/добу (3)	Кількість нейтрофілів ≥ 500/µl, потім флуконазол до завершення імуносупресії
2 (6)	Антифунгальна профілактика не проводилась	

Вторинна або протирецидивна профілактика проводиться при хронічному рецидивуючому перебігу мікотичної інфекції і передбачає лікування основного захворювання, імунодефіцитного стану (до нормалізації у крові вмісту нейтрофільних гранулоцитів та CD4+ лімфоцитів), нормалізацію рівня цукру крові, тощо.

При наявності показів у хворих з імунодефіцитом доцільне швидке емпіричне призначення (без лабораторного підтвердження) профі лактичної протигрибкової терапії.

Хворі з ІАЛ на фоні нейтропенії, у яких антимікотична терапія була зупинена, при призначенні наступних курсів цитостатичної хіміотерапії (або після трансплантації СГП), потребують проведення вторинної профілактичної терапії. Ці пацієнти повинні отримувати протигрибкові препарати довенно через день з першого дня періоду нейтропенії. Останнім часом для вторинної профілактики застосовують такі антимікотики, як ітраконазол, вориконазол, і навіть каспофунгін. Ітраконазол призначають у дозі 400 мг/день з першого дня цитостатичної терапії. У офіційному переліку показів для застосування каспофунгіну немає профілактичної терапії, тому він не застосовується для первинної та вторинної профілактики ІМ у гематологічних пацієнтів. Каспофунгін застосовується для емпіричної терапії.

Декілька років тому Європейська комісія видала дозвіл на застосування препарату позаконазол з метою попередження розвитку важких інвазивних грибкових інфекцій у пацієнтів з груп ризику. Також застосування препарату було схвалено Управлінням по контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA).

Позаконазол – системний триазольний антимікотик другого покоління, активний *in vitro* та *in vivo* по відношенню до більшості збудників ІМ, у т. ч. полірезистентних. Позаконазол випускають у вигляді суспензії для прийому всередину. За хімічною структурою позаконазол подібний до ітраконазолу, але відрізняється від вориконазолу та флуконазолу. Молекулярна маса позаконазолу – 700,8 дальтон.

Механізм дії позаконазолу пов’язаний з пригніченням ферменту 14α-деметилази, який бере участь в синтезі ергостеролу, важливого компоненту цитоплазматичної мембрани клітини грибка. Пригнічення цього, пов’язаного з цитохромом P450, ферменту (CYP51) призводить до дефіциту ергостеролу та акумуляції в клітинах гриба токсичного 14α-метилстиролу. Як наслідок, виникають порушення функції цитоплазматичної мембрани клітини, блокування росту та поділу клітин гриба. Відмінна від флуконазолу і вориконазолу структура позаконазолу дозволяє йому додатково зв’язуватись з CYP51, що забезпечує потенційну

перевагу для подолання резистентності, пов'язаної із мутацією активних сайтів 14α-деметилази [6].

При пероральному застосуванні позаконазол демонструє лінійну дозозалежність і має великий об'єм розподілу – 486 літрів. Препарат добре проникає у периферичні тканини, зокрема у легені.

У дослідженні 2007 року O.A. Cornely і співавт. [9] було показано статистично достовірну перевагу позаконазолу в порівнянні з ітраконазолом і флуконазолом, зокрема в профілактиці ІМ (2% проти 8%, $p < 0,001$) та інвазивного аспергільозу (1% проти 7%, $p < 0,001$).

A. O'Sullivan з співавт. (2009) визначили, що профілактичне лікування позаконазолом пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ) або мієлодиспластичним синдромом (МДС) супроводжувалось меншою кількістю випадків розвитку ІМ (0,05% проти 0,11%) на одного пацієнта у порівнянні з профілактичною терапією флуконазолом і ітраконазолом протягом 100-денного періоду спостереження, нижчою вартістю терапії і більшою тривалістю життя пацієнтів [4].

Результати досліджень *in vitro*, а також фармакокінетичних досліджень свідчать, що у тканинах організму, зокрема в легенях, спостерігається значно вища концентрація позаконазолу при порівнянні з сироватковими рівнями препарату. Також існують дані про більш повільне зниження концентрації препарату у периферичних тканинах, ніж у сироватці. Ці особливості, на думку D. Sheppard та співавт., можуть пояснювати тривалий антифунгальний ефект позаконазолу [10].

На сьогодні у позаконазолу – найвищий (категорія 1 та AI) рівень доказовості при профілактиці ІМ відповідно рекомендаціям NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Загальнонаціональна онкологічна мережа, США) [7] і ECIL (European Conference on Infections in Leukemia – Європейська конференція з питань інфекцій при лейкеміях) [5].

Так, за даними NCCN у позаконазола вищій рівень доказовості (категорія 1) ефективності для пацієнтів з нейтропенією на фоні ГМЛ, МДС і для пацієнтів після трансплантації СГК з важкою реакцією трансплантат проти господаря (РТПГ). А відповідно даним ECIL (градація А1) позаконазол максимально ефективний для профілактики грибкової інфекції у пацієнтів з гострою лейкемією під час проведення індукційної хіміотерапії і у пацієнтів після алогенної трансплантації СГК з важкою РТПГ [7, 5].

Профілактична антифунгальна терапія повинна призначатись одночасно з початком цитостатичної терапії (індукцією та консолідацією ремісії ГМЛ), для того щоб досягнути найбільших концентрацій протигрибкових препаратів в момент розвитку нейтропенії і некротичної ентеропатії. Профілактичне лікування у хворих при аутологічній

трансплантації СГК, у пацієнтів з лімфомами та множинною мієломою, з ризиком тривалого агранулоцитозу та/або мукозиту повинно продовжуватись протягом всього періоду нейтропенії, а у хворих з апластичною анемією – призначається на весь період лікування антилімфоцитарним / антитимоцитарним глобуліном.

Очевидно, що незабаром з'являться штами грибів, які будуть стійкими до сучасних протигрибкових препаратів, тому дуже важливо спостерігати і вчасно зауважити розвиток резистентності грибків до антимікотичних засобів [12].

На сьогодні проведення профілактики ІМ в гематологічній клініці є обов'язковим, тим більше, якщо пацієнти відносяться до групи ризику, тобто отримують інтенсивну поліхіміотерапію, мають схильність до розвитку нейтропенії, при наявності катетеризованої центральної судини, імунодефіцитних станів та захворювань.

Література

1. Климко Н.Н. Позаконазол – новый азольный антимикотик широкого спектра для профилактики и лечения инвазивных микозов / Н.Н. Климко // Фарматека. –2008. – № 5. – С. 11-19.
2. Activities of Fluconazole and Voriconazole against 1,586 Recent Clinical Isolates of Candida Species Determined by Broth Microdilution, Disk Diffusion, and Etest Methods: Report from The ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001 / M. A. Pfaller, D. J. Diekema, S. A. Messer [et al.] // J Clin Microbiol. – 2003. – 41(4). – P. 1440–1446.
3. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. / B. J. Rijnders, J. J. Cornelissen, L. Slobbe [et al.] // Clin Infect Dis. – 2008. – 46. – P. 1401–1408.
4. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States. / A. K. O'Sullivan, A. Pandya, G. Papadopoulos [et al.] // Value Health. – 2009. – Jul-Aug, 12(5). – P. 666-673.
5. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 update. / J. Maertens, O. Marchetti, R. Herbrecht [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2011. – 46 (5). – P. 709–718.
6. Groll A.H. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. / A.H. Groll, T.J. Walsh // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2005. –3(4). – P. 467–487.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. // Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections – 2009. – Vol. 2.
8. Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B (AmBisome) in critically ill patients / V. Heinemann, D. Bosse, U. Jehn [et al.] // Antimicrob.Agents Chemother. – 1997. – 41. – P. 1275–1280.

9. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. / O. A. Cornely, J. Maertens, D J. Winston [et al.] // N Engl J Med. – 2007. – Jan 25, 356(4). – P. 348-359.

10. Sheppard D. C. Understanding antifungal prophylaxis with posaconazole in hematology patients: an evolving bedside to bench story. / D. C. Sheppard, P. Campoli, R. F. Duarte // Hematologica. – 2014. – Vol. 99 (4). – P. 603–604.

11. Trifilio S. Antimicrobial prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: heterogeneity of current clinical practice. / S. Trifilio, A. Verma, J. Mehta // Bone Marrow Transplantat. – 2004. – Vol. 33, Issue 7. – P. 735-739.

12. Wild-type MIC distributions and epidemiologic cutoff values for fluconazole, posaconazole, and voriconazole when testing Cryptococcus neoformans as determined by the CLSI broth microdilution method. / M. A. Pfaller, L. Boyken, R. J. Hollis [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 71, Issue 3. – P. 252–259.

УДК 576.312.38+616.155.392.2

ХРОМОСОМНІ ЗМІНИ У Ph-НЕГАТИВНИХ КЛІТИНАХ ХВОРИХ НА ХМЛ ПРИ ЛІКУВАННІ ІМАТИНІБОМ ТА НІЛОТИНІБОМ

А.С. Лук'янова

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», Львів

Резюме. *Проведено цитогенетичні дослідження клітин кісткового мозку у 104 хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) під час лікування інгібіторами тирозинкінази (ІТК). Вторинні хромосомні аномалії у Ph-негативних клітинах виявлено у 6 випадках, що становило 9% від хворих з великою цитогенетичною відповіддю. В подальшому у всіх цих хворих відбулась втрата цитогенетичної відповіді. Таким чином, явище вторинних аномалій у Ph-негативних клітинах потребує детальнішого вивчення, оскільки, згідно наших результатів, ці зміни асоціювалися з гіршим прогнозом.*

Ключові слова: *хронічна мієлоїдна лейкемія, іматиніб, нілотиніб, каріотип, цитогенетична відповідь, вторинні хромосомні аберації, прогноз.*

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ В Ph-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ КЛЕТКАХ БОЛЬНЫХ ХМЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИМАТИНИБОМ И НИЛОТИНИБОМ

А.С. Лукьянова

ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины», Львов

Резюме. *Проведены цитогенетические исследования у 104 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в процессе лечения ингибиторами*