

Реферати

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА, МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В МИКРОХИРУРГИИ ГЛАЗА И ОФТАЛЬМОТРАВМАТОЛОГИИ

Салдан Ю. И., Назарчук Г. Г., Назарчук А. А.

Обзор литературы посвящен изучению этиологической структуры постоперационных и посттравматических инфекционных осложнений в плановой и urgentной микрохирургии глаза. Особенное внимание уделено вопросу резистентности возбудителей к антибиотикам. Намечено возможные пути усовершенствования методов профилактики.

Ключевые слова: инфекционные осложнения, эндофтальмит, антибиотики, антисептики.

Стаття надійшла 16.05.2016 р.

ETIOLOGICAL STRUCTURE, PROPHYLAXIS, TREATMENT OF POSTOPERATIVE AND POSTTRAUMATIC INFECTIOUS COMPLICATIONS IN EYE MICROSURGERY

Saldan Y. I., Nazarchuk G. G., Nazarchuk O. A.

The review of literature is dedicated to the study of postoperative and posttraumatic infectious complications' etiological structure. Special attention is paid to the problem of resistance of stains to antibiotics. The probable ways of prophylactic methods' perfection are described.

Key words: infectious complications, endophthalmitis, antibiotics, antiseptics.

УДК 616-006.44:575.2

Л. Д. Яценко

Національний інститут раку, м. Київ

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ

Множинна мієлома (ММ) характеризується значною гетерогенністю клінічних проявів, біологічних характеристик і відповіддю на лікування. Отримані на сьогоднішній день дані свідчать на користь гіпотези, що дана гетерогенність обумовлена головним чином молекулярними характеристиками пухлинного клону. Каріотип при ММ звичай складний, включаючи як кількісні (число хромосом), так і якісні (структуру хромосом) складові.

Ключові слова: множинна мієлома, біологічна характеристика.

Транслокації важких ланцюгів імуноглобулінів відіграють важливу роль у патогенез захворювання приблизно половини пацієнтів. Визначною рисою каріотипу пацієнтів без даних транслокацій є гіперплоїдія.

До змін каріотипу, що повторюються частіше за інші, відносяться гіперплоїдія, втрата 13 хромосоми (2) та такі специфічні транслокації як t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q23;q32) (3). У представленому огляді буде проаналізовано вплив відомих генетичних аномалій на патогенез ММ та прогноз перебігу захворювання для вибору оптимальної тактики лікування пацієнта. За допомогою каріотипування можна більш точно визначати кількісні хромосомні зміни. Обмеження методу звичайного цитогенетичного аналізу при ММ пов'язані із низькою проліферативною здатністю плазматичних клітин, а також різним ступенем інфільтрації цими клітинами кісткового мозку. За допомогою цього методу цитогенетичні аномалії виявляються у 40% випадках, і тільки у 20-35% у момент встановлення діагнозу (6). Частота і число змін каріотипу при ММ корелює зі стадією захворювання, відповіддю на лікування. Так, у пацієнтів з I стадією цитогенетичні аномалії визначаються у 20%, при III стадії цей показник сягає 60%, а при екстремедулярній формі захворювання складає більше 80%.

Метод інтерфазного FISH аналізу з успіхом застосовується для вивчення ММ, оскільки може застосовуватися і на клітинах, що не знаходяться у фазі ділення (11).

Довгий час вважалося, що трисомії при ММ зустрічаються частіше у порівнянні з моносоміями, однак, насправді виявилось навпаки. Аналіз анеуплоїдії дозволив розділити пацієнтів на 4 групи: гіподиплоїдні (44-45 хромосом), псевдодиплоїдні (44/45 до 46/47 хромосом), гіпердиплоїдні (більше 47 хромосом) та майже тетраплоїдні або гіпотетраплоїдні (75 і більше хромосом) (14).

Детальний аналіз числових аномалій при ММ встановив ряд закономірностей. Наприклад, частота транслокацій IgH значно вище при негіпердиплоїдному наборі хромосом (більше 85%) у порівнянні з даним показником при гіпердиплоїдному наборі (менше 30%). Моносомія 13 хромосоми частіше зустрічається при у пацієнтів з негіпердиплоїдним каріотипом (9).

Досі залишається відкритим питання, що виникає раніше анеуплоїдія чи транслокації при ММ. Обидва види генетичних аномалій зустрічаються і при ранніх стадіях захворювання. Висока частота делеції 13 хромосоми у пацієнтів з t(4;14)(p16.3;q32) та t(14;16)(q32;q23) дозволяє припустити первинність делеції 13 хромосоми, але також можливо, що саме транслокації зумовили появу делеції (8)

Згідно результатам деяких досліджень наявність трисомій (6) асоціюється з більшою виживаністю (1), можливо це обумовлено гіпердиплоїдним набором хромом. Декілька груп продемонстрували, що гіподиплоїдний каріотип при ММ асоційований з меншою виживаністю (1,3). Однак це також може бути обумовлено високою частотою транслокацій при такому наборі хромосом і їх негативному впливу (7).

Порушення будови 13 хромосоми (делеція (Δ) 13) визначається у 50% пацієнтів з цитогенетичними аномаліями, тобто у 10-20% усіх пацієнтів методом звичайного цитогенетичного дослідження та у 30-55% методом FISH. Мінімальний розмір делеції остаточно не встановлений. У більшості випадках відмічається моносомія (80-90%), в інших 15% випадків відмічається внутрішня делеція, головним чином ділянки 13q14. (8,10).

Довгий час вважалося, що делеція 13 хромосоми, визначена методом цитогенетичного аналізу, асоціюється з меншою виживаністю. Незалежно від режиму терапії і методу детекції (каріотип проти FISH), делеція 13 хромосоми пов'язана з меншою виживаністю і гіршою відповіддю на терапію (1, 6). Однак вираженість впливу даної делеції більше у випадку визначення делеції методом цитогенетичного аналізу у порівнянні з інтерфазним FISH аналізом. Це пояснюється тим, що при каріотипуванні аналізуються патологічні метафази, наявність яких свідчить про більший об'єм пухлинної маси та більш проліферуючий клон.

Моноалельна делеція 13 хромосоми і гену ретинобластоми, що розтошовується на цій ділянці, не впливає на експресію протеїна даного гена. Цей факт підтверджує, що даний ген інактивується за допомогою інших механізмів.

Згідно з даними Східної Кооперативної Групи з Онкології, позитивний ефект від ВДХТ більш виражений у пацієнтів без делеції 13 хромосоми, визначеної методом FISH (13)

Таким чином залишається багато відкритих питань, щодо визначення величини значимої ділянки делеції та генів, що там розташовані, вплив такої делеції на біологію ММ тощо.

Транслокації 14q32 хромосоми (транслокації важких ланцюгів імуноглобуліну(IgH)) є важливою і досить ранньою подією у патогенезі ММ. Деякі з транслокацій 14q не визначаються за допомогою звичайної цитогенетики у зв'язку з розташуванням локуса транслокації близько до теломери. Частота даних транслокацій складає близько 60-65% при інтрамедулярній мієломі, 70-80% при екстремедулярній мієломі. Хромосомні транслокації, що включають транскриптивно активний локус важких ланцюгів імуноглобуліну в області 14q32 є визначною рисою злюкисних В-клітинних новоутворень. Вони представляють собою механізм активації декількох протоонкогенів у В-клітинах лімфопроліферативних процесів (5). Дані транслокації скоріше за все є ранньою подією у розвитку множинної мієломи, оскільки виникають під час фізіологічного class switch recombination, або рідше під час соматичної гіпермутації. Обидва процеси проходять у лімфоїдному гермінальному центрі В-клітин. Дані транслокації як правило є реципрокними і не характеризуються гетерогенністю всередині клону. Bergsagel та Kuehl (3) порівняли IgH транслокації та вторинні транслокації. Вторинні транслокації виникають пізніше з розвитком захворювання, вони зазвичай складні і рідко асоційовані з IgH.

Частота IgH транслокацій при МГНГ складає 50%, що також підтверджує ранню появу. Однак висока частота даних транслокацій у пацієнтів з МГНГ доводить також недостатність наявності лише трансформацій для прогресування у ММ. Ще один доказ цього, це наявність IgH транслокацій у В-клітинах здорових людей. Більше того, частота IgH транслокацій збільшується з прогресуванням хвороби, що свідчить про появу даних транслокацій і у більш пізніх стадіях патогенезу. Встановлено, що більше 20 різних хромосомних областей є партнерами у транслокації з 14q32, однак лише деякі з них визначаються частіше за інших. Зупинимося на останніх більш детально.

Транслокація t(11;14)(q13;q32) зустрічається у 15-20% пацієнтів з ММ. (2). Дана транслокація призводить до дизрегуляції цикліну D1, що у нормі є промоутером прогресії клітини із фази G1 у фазу ділення S. У нормі циклін D1 не експресується плазматичними клітинами. Остаточно залишається не з'ясованим факти, чи гіперекспресія цикліну D1 пов'язана з втратою клітиною контролю клітинного циклу, чи тільки із підвищенням концентрації цикліну D1. Порушення регуляції цикліну D1 є визначальною рисою лімфоми зони мантиї (МКЛ), однак існують деякі відмінності даних транслокацій при МКЛ та ММ.

Раніше декілька груп дійшли висновку про асоціацію даної транслокації та поганого прогнозу при ММ (4). Однак результати великих нещодавніх досліджень продемонстрували відсутність негативного впливу даної транслокації на прогноз. Avet-Loiseau et al виявили дану транслокацію у 16% хворих (23 із 141 пацієнта), але не виявили будь-якої кореляції зі стадією,

типом імуноглобуліну та рівнем $\beta 2\text{МГ}$. Нещодавно, Foncesca et al виявили дану транс локацію у 16% (53 із 336) і продемонстрували, що дані пацієнти частіше мають лімфоплазматичну морфологію, низький рівень моноклонального парапротеїну, плазматичних клітин, рідше виявляються гіпердиплоїдними. Дане дослідження дало змогу чітко встановити, що дана транслокація не має негативного впливу на прогноз, як вважалося до цього.

Транслокація $t(4;14)(p16.3;q32.3)$ визначається у 15% хворих ММ методом FISH та RT-PCR. Дану транс локацію неможливо визначити методом звичайної цитогенетики у зв'язку з теломерним розташуванням точки розриву на кожній з хромосом. На хромосомі 4p16 розрив виникає у межах положення 5' екзону гену MMSET clustering область у 60 кв 5' екзону гену MMSET переважно не є кодуєчим, однак truncated форми MMSET протеїну може виникнути при знаходженні точки розриву вище 4 або 5 екзону. На der4 хромосомі, що виникла у результаті транслокації відбувається порушення регуляції MMSET гену. Це пов'язано з наявністю інтронних IgH інхенсерів, у результаті на 4 хромосомі формуються гібридний мРНК транс крипт між IgH (JH та μ екзонами) та геном MMSET (12). Даний гібридний транскрипт легко визначається за допомогою RT-PCR, хоча він і не є кодуєчим для fusion білка. Точка розриву на 4 хромосомі виникає 50-100 кв центромально до гена FGFR3, регуляція якого порушується на der14 хромосомі, що утворилася у результаті транслокації у результаті сильних 3' IgH інхенсерів.

Ген MMSET може брати участь у ремодельованні хроматину, особливо під час ембріогенезу і є потенційним онкогеном. Його постійна наявність при $t(4;14)$ дає змогу припустити, що це найважливіший онкоген, регуляція якого порушується при даній транслокації.

FGFR3 є одним із родини п'яти факторів росту тирозинкіназних рецепторів фібробластів родини лігандів, що експресуються на усіх клітинах мезодермального походження. Ці рецептори регулюють багато клітинних процесів і однозначно задіяні у туморогенезі та ангиогенезі. Дезрегуляція даного онкогену набуває значення пізніше у туморогенезі за умови набуття активуючих мутацій. Таким чином обидва онкогенна є важливими подіями у патогенезі ММ. У приблизно третини пацієнтів з даною транслокацією відмічається активація мутації FGFR3. Пацієнти без активації мутації FGFR3 можуть мати активацію мутації *ras*. Однак одночасно мутації FGFR3 та мутації *ras* не можуть мати місце, що доводить, активація однієї з перерахованих мутацій може призводити до низки однакових подій і сприяє виникненню пухлинних плазматитів.

Нещодавно дві групи продемонстрували асоціацію $t(4;14)$ транслокації та патологією будови 13 хромосоми. Avet-Loiseau et al довели, що $t(4;14)$ транслокація асоційована з гомогенною групою пацієнтів, що характеризуються високою частотою патології будови 13 хромосоми, підтипом IgA ММ та поганим прогнозом $t(4;14)$ транслокація є несприятливим прогностичним фактором для пацієнтів з ММ, що отримують звичайну чи високодозову ХТ (10). При наявності даної транслокації немає різниці у виживаності хворих з або без гіперекспресії FGFR3.

Згідно з результатами кількох досліджень, доведені переваги використання бортезомібу у пацієнтів з $t(4;14)$, як в терапії індукції, так і довгострокової терапії. Віддалені результати деяких з цих досліджень продемонстрували повне невілювання негативного значення даної транслокації. Для інших параметрів високого ризику, наприклад, делеції 17p наразі не знайдено оптимальної специфічної терапії. Іншим важливим питанням може стати визначення стандартів терапії пацієнтів з хорошим прогнозом. Однак, ця група пацієнтів ще остаточно не визначена, тому необхідний більш тривалий аналіз для визначення цієї групи, а потім, можливо, і пошуки менш токсичного лікування.

Транслокація $t(14;16)(q32;q23)$ визначається у 2-10% пацієнтів з ММ. У результаті цієї транслокації відбувається стимуляція регуляції *c-maf*.

c-maf є базовим фактором zipper транскрипції, членом великої родини транскриптивних факторів, що беруть участь у великій кількості клітинних процесів. Яку роль *c-maf* відіграє у патогенезі ММ залишається невідомим.

$t(14;16)$ надзвичайно рідко виявляється у пацієнтів з вперше діагностовано ММ. Наявність транслокації часто асоційована з делецією 13 хромосоми.

Транслокації $t(14;16)$ та $t(4;14)$, делеція цілої чи частини 13 хромосоми, делеція 17p13 свідчить про поганий прогноз у пацієнтів, що отримують ВДХТ, тоді як транслокація $t(11;14)$ та гіпердиплоїдний набір асоціюються з кращим прогнозом. Значимість делеції 13 хромосоми так і

залишається невідомою, оскільки дана патологія також спостерігається у пацієнтів з МГНГ і її зв'язок з трансформацією у ММ досі не встановлений.

З клінічної точки зору транслокація t(4;14) має найбільше значення. Результати багатьох досліджень свідчать про те, що пацієнти з даною транс локацією мають поганий прогноз (14). Цікаво, що цим пацієнтам показані нові специфічні терапевтичні агенти, як от інгібітори протеасом чи імуномодулятори. Уже стало відомим, що лише делеція 13 хромосоми не є пре диктором поганого прогнозу. Найважливішою для прогнозу є делеція 17p. Дана делеція зустрічається у 8-10% хворих на ММ і асоційована з надзвичайно короткою виживаністю, не залежно від терапії (10). Молекулярною ціллю даної делеції міг би стати TP53, але не достатньо біологічних доказів на користь даної гіпотези, до того ж мутації даного гену спостерігаються тільки у пацієнтів (1). Існує декілька наукових статей щодо додаткової 1q хромосоми (спостерігається у третини пацієнтів), що також свідчить про поганий прогноз (1). Дана патологія є вторинною подією, не специфічною для ММ, набутою протягом еволюції захворювання. (миел-фул).

Висновок

Таким чином, хоча і велика кількість даних про біологію ММ вже отримано, багато питань залишаються відкритими.

Список літератури

1. Бессмельцев С. С. Множественная миелома / С. С. Бессмельцев, К. М. Абдулкадыров // – СПб: Диалект. – 2004. – 442 с.
2. Белова А. В. Изучение факторов прогноза выживаемости больных с множественной миеломой в условиях городской многопрофильной больницы / А. В. Белова, Л. М. Боженова, О. А. Костина [и др.]// Здравоохранение Дальнего Востока. – 2009. – № 2. – С.50–52.
3. Вотякова Ю. М. Множественная миелома: достижения лекарственного лечения XX–XXI веков / Ю. М. Вотякова // Современная онкология. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 1–6.
4. Виниченко Л. Б. Гематология: навч. Посібник /Л.Б. Виниченко, В.Ф. Орловський // – Суми: Вид-во СумДУ. – 2006. – С. 111–123.
5. Вотякова О. М. Использование велкейда при множественной миеломе / О. М. Вотякова, Д. Ш. Османов, Е. А. Демина [и др.] // Тер. Арх. – 2007. – № 7.– С. 70–74.
6. Егоров И. В. Редкие формы миеломной болезни / И. В. Егоров // Клини. медицина. – 2004. – Т. 82, № 2. – С. 52–55.
7. Кобзева И. В. Комплексный подход к лечению больных множественной миеломой / И. В. Кобзева, В. В. Тепляков, В. Ю. Карпенко [и др.] // Тер. Арх. – 2008. – №7. – С. 70–72.
8. Ландышев Ю. С. Современные аспекты диагностики и лечения множественной миеломы / Ю. С. Ландышев, В.В. Войцеховский// Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2006. – №4. – С. 18–22.
9. Матлан В. Л. Миеломная болезнь / В. Л. Матлан //Мистецтво лікування. – 2006. – № 1. – С. 10–16.
10. Митина Т. А. Клиническая характеристика кумулятивного эффекта велкейда при резистентной и рецидивирующей множественной миеломе / Т. А. Митина, А. К. Голенков // Тер. Арх. – 2008. – №7. – С. 48–50.
11. Новак В. Л. Гематология в Украине: проблемы, перспективы развития. Мистецтво лікування/ В. Л. Новак // 2006. – №1. (27). – С. 9–11.
12. Сидорович Г. И. Результаты стандартной терапии множественной миеломы / Г. И. Сидорович // Воен.-мед. журн. – 2002. – Т. 323, № 2. – С. 58–59.
13. Шулутко Б. И. Стандарты диагностики и лечение внутренних болезней / Б.И. Шулутко, С. В. Макаренко// ЭЛБИ. СПб. – 2007. – С. 381–384.
14. Щербакова Е. О. Трудности диагностики множественной миеломы, дебютировавшей синдромом ОПН / Е.О. Щербакова, А. В. Ватазин, Е. И. Прокопенко [и др.]// Нефрология и диализ. – 2006. – №4. – С. 370–374.

Реферати

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Яценко Л. Д.

Множественная миелома (ММ) характеризуется значительной гетерогенностью клинических проявлений, биологических характеристик и ответов на лечение. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют больше о гипотезе, что данная токсичность обусловлена главным образом молекулярными характеристиками опухолевого клона. Карิโอтип при ММ сложный, включает как количественные (число хромосом), так и качественные (структуру хромосом) составляющие.

Ключевые слова: множественная миелома, биологическая характеристика.

GENETIC ASPECTS OF MULTIPLE MIELOMA

Yatsenko L. D.

Multiple myeloma (MM) is characterized by significant heterogeneity of clinical displays, biological characteristics and effect on treatment. Data, received today, pointed to the hypothesis, that this toxicity is caused by molecular characteristics of the tumor clone. Karyotype at (MM) is complex of cause, including quantity (amount of chromosomes), and quality (structure of chromosomes) components.

Key words: multiple myeloma, biological characteristic.

Стаття надійшла 5.06.2016 р.