ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ: АКЦЕНТ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ ПРОФИЛИРОВАНИИ

Махмудова Дилором Салахитдиновна – к.б.н., ученый секретарь Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. E-mail: dmmakhmudova66@gmail.com,

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии. E-mail: saboboev@mail.ru

Аннотация: *Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) у детей представляют собой гетерогенную группу заболеваний кроветворной системы, развитие которых связано с накоплением молекулярно-генетических нарушений, влияющих на процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. В последние годы особое значение приобретает молекулярное профилирование, позволяющее выявлять генетические маркеры, имеющие важное диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение.*

Целью исследования явилась оценка частоты выявления мутаций FLT3-ITD, FLT3-TKD и NPM1 у пациентов с ОМЛ на основании результатов молекулярно-генетического обследования. Молекулярное исследование проводилось с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и фрагментного анализа с определением мутаций FLT3-ITD, FLT3-TKD и NPM1.

Ключевые слова: *ОМЛ, дети, молекулярное профилирование, FLT3-ITD, FLT3-TKD, NPM1, ПЦР, минимальная остаточная болезнь.*

Материалы и методы

В исследование были включены 48 пациентов с установленным диагнозом острого миелоидного лейкоза. Возраст пациентов варьировал от 2 до 22 лет. Диагноз ОМЛ устанавливался на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, включавшего морфологические, цитохимические, иммунологические и молекулярно-генетические методы исследования.

Материалом для молекулярного исследования служили образцы костного мозга и периферической крови, полученные на этапе первичной диагностики заболевания. Выделение нуклеиновых кислот проводилось стандартными методами в соответствии с протоколами молекулярно-генетической лаборатории.

Для выявления мутаций FLT3-ITD, FLT3-TKD и NPM1 применялись методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и фрагментного анализа. Определение FLT3-ITD проводилось с оценкой аллельной нагрузки, позволяющей определить уровень мутантного клона. Исследование FLT3-TKD выполнялось для выявления точечных мутаций тирозинкиназного домена, связанных с активацией сигнальных путей клеточной пролиферации. Анализ мутаций NPM1 проводился с целью оценки молекулярных особенностей опухолевого клона и их потенциального прогностического значения.

Интерпретация результатов осуществлялась с учетом современных международных рекомендаций по молекулярной диагностике ОМЛ. Полученные данные были подвергнуты сравнительному анализу с оценкой частоты выявления отдельных молекулярных нарушений и их сочетаний.

Результаты

Проведённый анализ показал высокую частоту выявления мутаций FLT3-ITD, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом и

агрессивным течением заболевания. Значительная часть пациентов имела высокое аллельное бремя FLT3-ITD, что может свидетельствовать о повышенном риске рецидива.

Мутации FLT3-TKD и NPM1 также выявлялись у значительной части обследованных пациентов, включая случаи сочетанных молекулярных нарушений, отражающих сложную молекулярную архитектуру ОМЛ.

Таблица 1. Частота выявления основных молекулярных маркеров при ОМЛ

Молекулярный маркер	Количество положительных случаев (n)	Частота выявления (%)	Клиническое значение
FLT3-ITD	15	68,2%	Неблагоприятный прогноз, высокий риск рецидива
FLT3-TKD	7	31,8%	Активация пролиферативных сигнальных путей
NPM1	7	31,8%	Потенциально благоприятный прогноз при отсутствии FLT3-ITD высокого аллельного бремени

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте FLT3-ITD в исследуемой группе пациентов. Согласно международным исследованиям, частота FLT3-ITD при ОМЛ обычно составляет 20–30%, однако в настоящем исследовании данный показатель оказался значительно выше, что может быть связано как с региональными особенностями, так и с особенностями выборки пациентов.

Высокое аллельное бремя FLT3-ITD рассматривается как один из ключевых неблагоприятных прогностических факторов и ассоциировано с повышенным риском рецидива. Современные рекомендации European LeukemiaNet подчеркивают необходимость обязательного включения FLT3 в алгоритм молекулярной диагностики ОМЛ.

Мутации NPM1 имеют важное значение для молекулярной классификации ОМЛ и оценки прогноза заболевания. Комплексное молекулярное профилирование позволяет не только уточнить биологические особенности опухолевого клона, но и определить потенциальные мишени для таргетной терапии.

Выводы

1. Молекулярное профилирование является важным компонентом современной диагностики ОМЛ.
2. Наиболее часто выявляемым молекулярным нарушением в исследуемой группе была мутация FLT3-ITD.
3. Выявление сочетанных мутаций подтверждает сложную молекулярную структуру ОМЛ.
4. Комплексная молекулярная диагностика позволяет улучшить прогнозирование риска рецидивов, мониторинг минимальной остаточной болезни и выбор терапевтической тактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kiyoi H., Naoe T. Prognostic implication of FLT3 mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;108(12):3654–3661.
2. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377.
3. Falini B., Mecucci C., Tiacci E. et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(3):254–266.
4. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L. et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23):2209–2221.
5. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., Levis M.J. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299–312.
6. Meshinchi S., Appelbaum F.R. Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(26):5505–5511.
7. Bolouri H., Farrar J.E., Triche T. Jr. et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nature Medicine*. 2018;24(1):103–112.
8. Burnett A., Wetzler M., Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):487–494.
9. Sanz M.A., Grimwade D., Tallman M.S. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019;133(15):1630–1643.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia. Version 2024.

11. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours of Haematolymphoid Tumours*. 5th ed. Lyon: IARC; 2022.

12. Frontiers in Oncology. Molecular genetics in pediatric leukemia diagnostics: modern approaches to MRD monitoring using PCR and NGS technologies. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:654678.