

© Коллектив авторов, 2020  
УДК 616-006.446.8  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15006>  
ISSN – 2073-8137

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 И WT1 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

А. В. Виноградов<sup>1, 2</sup>, А. В. Резайкин<sup>2</sup>, С. В. Сазонов<sup>2, 3</sup>,  
А. Г. Сергеев<sup>2</sup>, М. Ю. Капитонова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург,  
Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург,  
Российская Федерация

<sup>4</sup> Университет Sarawak (UNIMAS), Малайзия

## MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 AND WT1 MUTATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS 45–60 YEARS OLD

Vinogradov A. V.<sup>1, 2</sup>, Rezaykin A. V.<sup>2</sup>, Sazonov S. V.<sup>2, 3</sup>, Sergeev A. G.<sup>2</sup>, Kapitonova M. Yu.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sverdlovsk Regional Ministry of Health, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Medical Cell Technology, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>4</sup> University Malaysia Sarawak (UNIMAS), Malaysia

Изучали характеристики мутаций генов ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 у 55 больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста (45–60 лет), проходивших лечение в гематологическом отделении с 2008 по 2018 г. Морфологические подтипы ОМЛ по FAB-классификации были следующими: M0 – 2, M1 – 3, M2 – 21, M3 – 9, M4 – 13, M4эо – 1, M5 – 1, M6 – 3, M7 – 1, острый гибридный лейкоз (миело/лимфобластный) – 1. Исследование точечных мутаций проводили методом прямого автоматического секвенирования. По данным цитогенетического и ПЦР-обследования преобладали пациенты с промежуточным (30,9 %) и неблагоприятным (29,1 %) прогнозом ОМЛ. Молекулярно-генетическое исследование позволило в 36,4 % случаев выявить скрытые патогенетически и прогностически значимые мутации. Наибольшая частота установлена для мутаций в экзоне 12 гена NPM1 (22,9 %), частота клинически значимых мутаций в остальных генах не превышала 12,5 %. Множественные генетические повреждения определялись в 10,9 % проб, при этом наиболее часто обнаруживались сочетания инсерций в гене NPM1 с внутренними тандемными дупликациями FLT3. По результатам прямого секвенирования прогноз ОМЛ был уточнен у 18,2 % больных. Благоприятный прогноз общей выживаемости установлен в 16,4 % случаев, промежуточный – в 27,3 %, неблагоприятный – в 34,5 %. В 21,8 % наблюдений осуществить генетическую стратификацию пациентов не удалось. Основной технологией лечения ОМЛ у больных в возрасте 45–60 лет, с учетом их молекулярно-генетических характеристик, является интенсивная индукционная полихимиотерапия с аллогенной трансплантацией стволовых кроветворных клеток в первой ремиссии.

*Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, мутации, зрелый возраст, прямое секвенирование*

The spectrum of ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 and WT1 genes mutations was studied in 55 middle aged patients (pts) with acute myeloid leukemia (AML) treated in hematological department since 2008 till 2018. Morphology of AML according to FAB-classification was as follows: M0 – 2, M1 – 3, M2 – 21, M3 – 9, M4 – 13, M4eo – 1, M5 – 1, M6 – 3, M7 – 1, AHL (myelo/lymphoblastic) – 1. Mutations were detected using automatic direct sequencing technique. The frequency of mutations in investigated proto- and antioncogenes was 36.7 %, including 2 cases (25.0 %) with favorable cytogenetics, 7 cases (23.8 %) with unfavorable cytogenetics, 9 cases (22.2 %) with normal karyotype and 2 cases (14.3 %) with unspecified cytogenetics. The frequency of mutations in NPM1 gene exons 9–12 was 22.9 %, NRAS gene exons 1–4 – 12.5 %, FLT3 gene exons 12–15 and 19–21 – 11.5 %, ASXL1 gene exons 12–13 – 11.1 %, KIT gene exons 7–12 and 16–19 – 6.5 %, WT1 gene exons 6–9 – 6.1 %, TP53 gene exons 4–11 – 2.6 %. Multiple genetic lesions were detected in 10.9 % specimens (usually NPM1 and FLT3 point mutations co-occurrence). As a result, detection of cryptic gene mutations was helped to clarify the prognostic stratification of AML in 18.2 % cases. Favorable prognosis of overall survival was established in 9 cases (16.4 %), intermediate – 15 (27.3 %), adverse – 19 (34.5 %), unspecified – 12 (21.8 %). These results indicate the priority of intensive induction polychemotherapy and allogenic bone marrow transplantation in the first remission as the main therapeutic technology in AML at the age of 45–60 years old.

*Keywords: acute myeloid leukemia, mutations, middle age, direct sequencing*

**Для цитирования:** Виноградов А. В., Резайкин А. В., Сазонов С. В., Сергеев А. Г., Капитонова М. Ю. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 И WT1 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):32-36. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15006>

**For citation:** Vinogradov A. V., Rezaykin A. V., Sazonov S. V., Sergeev S. V., Kapitonova M. Yu. MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 AND WT1 MUTATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS 45–60 YEARS OLD. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):32-36. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15006> (In Russ.)

ДИ – доверительный интервал  
кДНК – комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота  
ОМЛ – острый миелоидный лейкоз  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНК – рибонуклеиновая кислота

ITD – внутренняя тандемная дупликация  
NA – not available (исследование не проводилось)  
WT – wild type (дикий тип, кодирующая последовательность соответствует референсной)

**Онкогенез острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) обусловлен возникновением мутаций в ключевых прото- и антионкогенах генома кроветворных клеток-предшественниц и коррелирует с возрастом заболевших. Наиболее часто при ОМЛ взрослых мутируют гены FLT3 (до 40 %), NPM1 (30–40 %), DNMT3A (30–35 %), NRAS (до 20 %), WT1 (10–15 %) и TP53 (до 10 %) [1, 2]. Установлено, что для злокачественной трансформации гемопоэтической клетки может быть достаточно одного мутагенного события (так называемой «драйверной» мутации, например, в гене MLL), однако наряду с этим в лейкоэмических клетках могут выявляться случайные генетические изменения, возникающие на фоне геномной нестабильности и не играющие роли в лейкозогенезе [1, 3]. Все это затрудняет широко внедрение молекулярно-генетической диагностики ОМЛ в практическом здравоохранении, хотя в международной классификации миелоидных опухолей идентификация ряда генных и хромосомных мутаций рассматривается как важный прогностический фактор при планировании лечения больных с использованием высокодозной, таргетной химиотерапии и аллогенной трансплантации стволовых кроветворных клеток [4].**

Цель исследования – проанализировать частоту и спектр мутаций ключевых протоонкогенов и антионкогенов у больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста.

**Материал и методы.** В исследование включены 55 больных ОМЛ в возрасте от 45 до 60 лет, проходивших лечение в гематологическом отделении Свердловской областной клинической больницы № 1 с 2008 по 2018 г. Среди пациентов было 26 женщин (47,3 %) и 29 мужчин (52,7 %), средний возраст составил 53,5±1,0 год.

Диагноз ОМЛ устанавливали в соответствии с международными рекомендациями: на основании клинического анализа крови, цитологического и цитохимического анализа аспирата костного мозга, иммунофенотипирования. Выполняли трепанобиопсию крыла подвздошной кости с последующим проведением гистологического и иммуногистохимического анализа [4, 5]. Морфологический вариант лейкоза определяли в соответствии с FAB-классификацией [6]. В соответствии с ней в исследуемой группе с подтипом M0 наблюдались двое пациентов, M1 – 3, M2 – 21 (в т.ч. M2эо и M2базо – по одному), M3 – 9, M4 – 13, M4эо – 1, M5 – 1, M6 – 3, M7 – 1, острый гибридный лейкоз (миело/лимфобластный) – 1.

Во всех случаях для уточнения генетических характеристик опухоли проводили цитогенетическое и/или молекулярно-генетическое исследование – ПЦР

в реальном времени на аномалии t(8;21)(q22;q22), t(9;22)(q24;q11), абберации сегмента 11q23, t(15;17)(q22;q11), inv(16)(p13;q22). В результате больные распределялись в следующие подгруппы: транслокация t(8;21)(q22;q22), транслокация t(15;17)(q22;q11), инверсия inv(16)(p13;q22), хромосомные абберации сегмента 11q23, прочие структурные абберации хромосом, анеуплоидии, комплексные хромосомные мутации, диплоидия (нормальный кариотип). Если вариант генетического повреждения методами цитогенетики и ПЦР уточнить не удавалось, пациенты стратифицировались как ОМЛ с неуточненным генетическим вариантом [7].

Исследование скрытых генных мутаций проводили методом прямого секвенирования в пробах периферической крови и костного мозга, содержащих лейкозные blasts в количестве не менее чем 1000/мкл на автоматических генетических анализаторах ABI Prism 310 и 3130 Genetic Analyzer. Всего на наличие точечных мутаций в кодирующих последовательностях экзонов 12–15 и 19–21 гена FLT3 протестированы 52 пробы, экзонов 4–11 гена TP53 – 38, экзонов 9–12 гена NPM1 – 35, экзонов 6–9 гена WT1 – 33, экзонов 1–4 гена NRAS – 32, экзонов 7–12 и 16–19 гена KIT – 31, экзонов 12–13 гена ASXL1 – 9. Более подробно методы детекции мутаций охарактеризованы нами в предшествующих публикациях [7].

Статистическую обработку полученных средних частот генетических событий проводили с использованием доверительных интервалов на основе биномиального распределения [5, 7].

**Результаты и обсуждение.** Показано, что наиболее частым типом хромосомных мутаций в исследуемой группе являлись специфические хромосомные абберации, ассоциированные с благоприятным прогнозом (14,5 %, n=8, при 95 % ДИ от 7,6 до 26,2 %), в том числе транслокация t(15;17)(q22;q11) – 5 случаев (9,1 %, при 95 % ДИ от 4,0 до 19,6 %), инверсия inv(16)(p13;q22) – 2 (3,6 %, при 95 % ДИ от 1,0 до 12,3 %), транслокация t(8;21)(q22;q22) – 1 (1,8 %, при 95 % ДИ от 0,3 до 9,6 %). Специфические хромосомные мутации, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, были выявлены в двух пробах (3,6 %, при 95 % ДИ от 1,0 до 12,3 %). Комплексные (две и более) абберации хромосом обнаружены в 7 образцах (12,7 %, при 95 % ДИ от 6,3 до 24,0 %) и включали, как правило, количественные и структурные аномалии. Нормальный кариотип (диплоидия) лейкозных клеток определялся в 30,9 % случаев (n=17, при 95 % ДИ от 20,3 до 44,0 %). В целом по результатам цитогенетического анализа благоприятный прогноз общей выживаемости установлен 8 пациентам (14,5 %, при 95 % ДИ от 7,6 до 26,2 %), промежуточный – 17 (30,9 %, при 95 % ДИ от 20,3 до 44,0 %), неблагопри-

ятный – 16 (29,1 %, при 95 % ДИ от 18,8 до 42,2 %). В 14 случаях (25,5 %, при 95 % ДИ от 15,8 до 38,4 %) выявить генетические аномалии методами G-banding и ПЦР в реальном времени не удалось из-за низкой митотической активности лейкозных клеток и недостаточного количества кДНК соответственно [7].

Значимые для онкогенеза ОМЛ генетические аномалии гена FLT3 обнаружены в 6 пробах (11,5 %, при 95 % ДИ от 5,4 до 22,9 %) при морфологических вариантах М2, М3, М4 и М6. Среди них в пяти случаях (9,6 %, при 95 % ДИ от 4,2 до 20,6 %) выявлялись внутренние tandemные дупликации (ITD) и инсерции в юкстамембранном и киназных доменах, в одном – несинонимичная трансверсия с. 2522 А>Т (1,9 %, при 95 % ДИ от 0,3 до 10,1 %). В четырех пробах (при ОМЛ М2, М3, М4) определялись полиморфные однонуклеотидные замены с. 1683 А>G (7,7 % при 95 % ДИ от 3,0 до 18,2 %), не влиявшие на структуру кодируемого белка. Сочетание FLT3 ITD с точечными мутациями в других генах зафиксировано в трех наблюдениях (табл. 1). Во всех них наряду с FLT3 ITD определялись инсерции в экзоне 12 гена NPM1, а в одном наблюдении (ОМЛ М6) – еще и трансверсия с. 1621 А>С в гене KIT. При проведении программной химиотерапии цитарабином в сочетании с антрациклинами мутации в гене FLT3 обуславливали неблагоприятный прогноз ОМЛ.

Тетрануклеотидные инсерции типа А в экзоне 12 гена NPM1 были выявлены в 8 пробах при морфологических подтипах ОМЛ М2, М4, М5 и М6 (22,9 %, при 95 % ДИ от 12,1 до 39,1 %). Наряду с ними в указанных биообразцах также выявлялись функционально значимые изменения в других исследованных генах, в том числе ITD и несинонимичная замена с. 2522 А>Т в гене FLT3, трансверсия с. 1621 А>С в гене KIT, делеция в гене WT1 (табл. 1). Статистический расчет показал, что сочетание мутаций генов NPM1 и FLT3 являлось неслучайным генетическим событием и обуславливало ухудшение прогноза общей выживаемости при NPM1-позитивных ОМЛ [5, 7].

при 95 % ДИ от 7,1 до 32,6 %). Среди них в 3 образцах определялась несинонимичная однонуклеотидная замена с. 1621 А>С в сочетании с синонимичной трансверсией с. 2586 G>C, по одному наблюдению – делеция (n. Del 1529-1774) и несинонимичная трансверсия с. 2394 C>T. В двух пробах, при ОМЛ М2 и М6, наряду с мутациями в гене KIT определялись патогенетически значимые криптические мутации в других генах (соответственно NRAS и FLT3 ITD в сочетании с инсерцией типа А в гене NPM1) (табл. 1). При этом, по некоторым данным [8, 9], трансверсия с. 1621 А>С является полиморфным аллелем гена KIT, не играющим роли в онкогенезе ОМЛ.

Точечные мутации в гене NRAS выявлены в четырех пробах (12,5 %, при 95 % ДИ от 5,0 до 28,1 %) при морфологических вариантах ОМЛ М0, М2 и М7. Они были представлены соответственно заменами нуклеотидов в позициях с. 181 C>А, с. 38 G>А (в обоих случаях при ОМЛ М2) и с. 182 А>С кодирующей последовательности. В двух случаях, при ОМЛ М0 и М2, определялись также функционально значимые генетические аномалии в генах ASXL1 и KIT (табл. 1). Во всех наблюдениях выявление мутаций в гене NRAS ассоциировалось с неэффективностью курсов индукции либо смертью в ремиссии и было связано с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости.

Среди 9 проб, обследованных на мутации экзона 12–13 гена ASXL1 в одном случае (11,1 %, при 95 % ДИ от 2,0 до 43,5 %) была обнаружена делеция (n. Del 1755–2007) при ОМЛ М0 с кариотипом 46, XX, del(5)(q13), del(15)(q21) и несинонимичной трансверсией с. 181 C>А в гене NRAS. Клинически указанное наблюдение ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом: была зафиксирована первичная резистентность ОМЛ, срок наблюдения не превышал 3 месяцев.

Изменения в кодирующей последовательности гена WT1 выявлены в двух биообразцах при морфологических вариантах ОМЛ М2 и М5 (6,1 %, при 95 % ДИ от 1,7 до 19,7 %) и были представлены делецией (n. Del 1482–1565). При этом в обоих пробах определялось сочетание экспрессии транскрипционных вариантов А и D гена WT1. При ОМЛ М5 в указанной пробе определялась также инсерция типа А в гене NPM1 (табл. 1).

В гене TP53 клинически значимая мутация определялась в одном наблюдении (2,6 %, при 95 % ДИ от 0,5 до 13,4 %) при ОМЛ М2эо с комплексными хромосомными aberrациями. Она была представлена несинонимичной трансверсией с. 569 C>G (экзон 6), приводившей к замене аминокислотных остатков р. 190 P>R в ДНК-связывающем домене белка. В указанном случае отмечалась первичная резистентность ОМЛ к стандартной и высокодозной химиотерапии, общая продолжительность наблюдения не превышала 12 месяцев. Несинонимичная нуклеотидная замена с. 215 C>G, являющаяся, согласно [7, 10], полиморфным аллельным вариантом и обуславливающая замену аминокислотных остатков р.72 P>R в белке p53, определялась в 32 пробах (84,2 %, при 95 % ДИ от 69,6 до 92,5 %). Кодирующая последовательность гена TP53 дикого типа, соответствующая референсной NM\_000546, определялась в пяти наблюдениях (13,2 %, при 95 % ДИ от 5,8 до 27,4 %).

Таким образом, скрытые патогенетически значимые мутации в исследуемых прото- и антионкогенах у больных ОМЛ зрелого возраста были выявлены в 20 пробах (36,4 %, при 95 % ДИ от 25,0 до 49,6 %), что превышало аналогичную частоту генетических аномалий, определявшихся при ОМЛ в возрасте 15–45 лет и 75 лет и старше [10] (табл. 2). В подгруппе

Таблица 1

**Характеристика ОМЛ с множественными генными мутациями**

Под-тип по FAB	Цитогенетика	Характеристика выявленных мутаций					
		ASXL1	FLT3	KIT	NPM1	NRAS	WT1
M0	46, XX, del(5)(q13), del(15)(q21)	n. Del 1755-2007	WT	WT	WT	с. 181 C>A	WT
M2	Диплоидия	NA*	с. 2522 А>Т	с. 1638 А>G	Инсерция типа А	WT	WT
M2	46, XX, t(8;21)	NA	WT	n. Del 1529-1774	NA	с. 38 G>A	WT
M4	Диплоидия	NA	ITD	WT	Инсерция типа А	NA	NA
M5	Диплоидия	NA	WT	WT	Инсерция типа А	WT	n. Del 1482-1565
M6	Диплоидия	NA	ITD	с. 1621 А>С, с. 2586G>C	Инсерция типа А	WT	WT

\*NA – not available (исследование не проводилось).

Структурные изменения в экзонах 7–12 и 16–19 гена KIT были обнаружены в 5 пробах (16,1 %, при 95 % ДИ от 7,1 до 32,6 %).



ОМЛ в возрасте 45–60 лет с нормальным кариотипом частота скрытых генных мутаций составила 52,9 % (n=9, при 95 % ДИ от 30,9 до 73,8 %), с aberrантными – 37,5 % (n=9, при 95 % ДИ от 21,2 до 57,3 %), с неуточненным – 14,3 % (n=2, при 95 % ДИ от 4,0 до 40,0 %). Последнее, по-видимому, коррелирует с количественными и качественными характеристиками представленного биоматериала [7].

Таблица 2

**Частота выявления скрытых генетических аномалий при ОМЛ в зависимости от возраста обследуемых**

Исследуемая группа	Частота мутаций в исследованных генах, %						
	ASXL1	FLT3	KIT	NPM1	NRAS	TP53	WT1
ОМЛ, возраст 15–45 лет [11]	NA	21,9	10,0	10,7	13,0	0,0	11,1
ОМЛ, возраст 45–60 лет	11,1	11,5	6,5	22,9	12,5	2,6	6,1
ОМЛ, возраст от 75 лет и старше [12]	NA*	11,1	NA	16,7	NA	20,0	NA

\*NA – not available (исследование не проводилось).

С максимальной частотой в исследуемой группе определялись функционально значимые мутации в гене NPM1 (22,9 %) (табл. 2), что было несколько выше, чем при ОМЛ в возрасте 15–45 лет и 75 лет и старше. Имеющие патогенетическое значение при ОМЛ мутации в генах KIT (за исключением трансверсии с. 1621A>C) и NRAS определялись у больных ОМЛ в возрасте 45–60 лет с частотами 6,5 % и 12,5 % соответственно, что было сопоставимо с результатами предыдущих исследований. Мутации в антионкогене TP53 в исследуемой выборке выявлялись с частотой 2,6 %, что занимало промежуточное значение относительно ранее исследованных групп ОМЛ в возрасте 15–45 лет и 75 лет и старше (табл. 2).

Множественные мутации в исследованных прото- и антионкогенах определялись у шести больных ОМЛ зрелого возраста (10,9 % при 95 % ДИ от 5,1 до 21,8 %) (табл. 1). Из них в 4 случаях при ОМЛ с диплоидией определялись инсерции типа A в гене NPM1 в сочетании с мутациями в гене FLT3 (3 случая – замена с. 2522 A>T при M2, ITD при M4 и M5) и делецией в гене WT1 (n. Del 1482–1565 при M5). При ОМЛ M0 с кариотипом 46, XX, del(5)(q13), del(15)(q21) одновременно определялись замена с. 181 C>A в гене NRAS и делеция n. Del 1755–2007 ASXL1. Еще в одной пробе при ОМЛ M2 с t(8;21) определялись замена с. 38 G>A в гене NRAS и делеция n. Del 1529–1774 в гене KIT.

В исследованной группе больных ОМЛ зрелого возраста преобладали пациенты неблагоприятного и промежуточного цитогенетического прогнозов (29,1 % и 30,9 % соответственно). Однако дополнительно выполненное исследование биоматериала методом прямого автоматического секвенирования позволило обнаружить скрытые клинически значимые мутации, в том числе в 2 случаях (25,0 %) – в подгруппе благоприятного, в девяти (52,9 %) – промежуточного, семи (43,8 %) – неблагоприятного прогноза. Помимо этого, в двух случаях (14,3 %) определялись значимые мутации в пробах от больных, по результатам цитогенетического и ПЦР-исследования уточнить прогноз у которых не удалось. В результате прогностическая стратификация ОМЛ ухудшалась у 6 обследуемых из подгрупп благоприятного, промежуточного и неуточненного прогнозов. В четырех случаях обнаруживалась изолированная инсерция в экзоне 12 гена NPM1, соответственно прогноз ОМЛ улучшался. Во всех остальных наблюдениях прогностическая стратификация больных не менялась, так как выявленные хромосомные aberrации уже были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, либо при нормальном кариотипе определялись одновременно скрытые мутации, ассоциированные как с благоприятным, так и неблагоприятным прогнозом общей выживаемости. В целом, с учетом результатов дополнительного исследования методом прямого автоматического секвенирования, благоприятный прогноз общей выживаемости установлен в 9 наблюдениях (16,4 %, при 95 % ДИ от 8,9 до 28,3 %), промежуточный – в 15 (27,3 %, при 95 % ДИ от 17,3 до 40,2 %), неблагоприятный – в 19 (34,5 %, при 95 % ДИ от 23,4 до 47,7 %), неуточненный – в 12 (21,8 %, при 95 % ДИ от 12,9 до 34,4 %).

**Выводы**

1. Общая частота выявления патогенетически значимых криптических мутаций в генах ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 у больных ОМЛ в возрасте 45–60 лет составляла 36,4 %.

2. С максимальной частотой у больных ОМЛ в возрасте 45–60 лет определялись мутации в гене NPM1 (22,9 %), частота клинически значимых мутаций в остальных исследованных генах не превышала 12,5 %.

3. Множественные мутации прото- и антионкогенов при ОМЛ в возрасте 45–60 лет определялись в 10,9 % случаев, при этом наиболее часто сочетались мутации в генах NPM1 и FLT3.

4. Применение прямого автоматического секвенирования позволило охарактеризовать прогноз общей выживаемости у 18,2 % больных ОМЛ со скрытыми генными мутациями ASXL1, FLT3, NPM1, NRAS, TP53 и WT1. Однако улучшение прогноза отмечалось только при выявлении изолированных инсерций в гене NPM1, во всех остальных наблюдениях он ухудшался или оставался неизменным.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Литература/References**

- Metzeler K. H., Herold T., Rothenberg-Thurle M., Amler S., Sauerland M. C. [et al.]. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128(5):686-698. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-693879>
- Shlush L. I., Zandi S., Iitzkovitz S., Schuh A. C. Aging, clonal hematopoiesis and preleukemia: not just bad luck? *Intern. J. Hematol.* 2015;102:513-522. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1870-5>
- Abelson S., Collor G., Ng S. W. K., Vassiliou G. S., Shlush L. I. Prediction of acute myeloid leukaemia risk

in healthy individuals. *Nature*. 2018;559(7714):400-404. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0317-6>

- Arber D. A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M. J. [et al.]. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Виноградов А. В., Резайкин А. В., Салахов Д. Р. Сравнительный анализ результатов типирования молекулярных повреждений гена NPM1 при острых миелоидных лейкозах с использованием прямого автоматического секвенирования и иммуногистохимиче-

- ского метода. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013;(4):124-127. [Vinogradov A. V., Rezaikin A. V., Salakhov D. R. Sravnitelnyy analiz rezultatov tipirovaniya molekulyarnykh povrezhdeniy gena NPM1 pri ostrykh miyeloidnykh leykozakh s ispolzovaniyem pryamogo avtomaticheskogo sekvenirovaniya i immunogistokhimicheskogo metoda. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. – Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2013;(4):124-127. (In Russ.)].
- Walter R. B., Othus M., Löwenberg B., Erba H. P., Estey E. H. Empiric definition of eligibility criteria for clinical trials in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: Analysis of 1.892 patients from HOVON/SAKK and SWOG. *Haematologica*. 2015;100(10):e409-e411. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.130013>
  - Виноградов А. В., Резайкин А. В., Изотов Д. В., Сергеев А. Г. Применение технологии прямого автоматического секвенирования для детекции мутаций генов ASXL1, DNMT3A, FLT3, KIT, NRAS, TP53 и WT1 при острых миелоидных лейкозах с неуточненным кариотипом. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2016;(4):38-51. [Vinogradov A. V., Rezaikin A. V., Izotov D. V., Sergeev A. G. Primeneniye tekhnologii pryamogo avtomaticheskogo sekvenirovaniya dlya detektsii mutatsiy genov ASXL1, DNMT3A, FLT3, KIT, NRAS, TP53 i WT1 pri ostrykh miyeloidnykh leykozakh s neutochnennym kariotipom. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. – Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2016;(4):38-51. (In Russ.)].
  - Szatkowski D., Hellmann A. The overexpression of KIT proto-oncogene in acute leukemic cells is not necessarily caused by the gene mutation. *Acta Haematologica*. 2015;133(1):116-123. <https://doi.org/10.1159/000360214>
  - Heldin C. H., Lennartsson J. Structural and functional properties of platelet-derived growth factor and stem cell factor receptors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013;5(8):a009100. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009100>
  - Виноградов А. В., Резайкин А. В., Сазонов С. В., Сергеев А. Г. Клинико-патогенетическая характеристика мутаций генов DNMT3A, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 у больных острыми миелоидными лейкозами в возрастной группе 15–45 лет. *Гены и клетки*. 2018;14(3):70-74. [Vinogradov A. V., Rezaikin A. V., Sazonov S. V., Sergeev A. G. Kliniko-patogeneticheskaya kharakteristika mutatsiy genov DNMT3A, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 i WT1 u bolnykh ostryimi miyeloidnymi leykozami v vozrastnoy gruppe 15–45 let. *Geny i kletki. – Genes and cells*. 2018;14(3):70-74. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-3-384-392>

#### Сведения об авторах:

Виноградов Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, главный специалист отдела организации медицинской помощи взрослому населению, врач-гематолог; тел.: 89089093135; e-mail: a.vinogradov@egov66.ru

Резайкин Алексей Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской физики, математики и информатики; тел.: 89126785460; e-mail: alexrez@usma.ru

Сазонов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии; тел.: 89122439164; e-mail: sazonov@usma.ru

Сергеев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии; тел.: 89126862914; e-mail: sergeev@usma.ru

Капитонова Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук; тел.: +6017-6243699; e-mail: kmarina@unimas.my

© Е. И. Андреева, 2020

УДК 616.33-008.28

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15007>

ISSN – 2073-8137

## ВЛИЯНИЕ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ И ОЖИРЕНИЯ

Е. И. Андреева

Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

### EFFECT OF GLUCOSE-LOWERING THERAPY ON QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2, GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND OBESITY

Andreeva E. I.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Влияние терапии на показатели качества жизни при помощи опросника SF-36 изучено у 200 больных ГЭРБ, в том числе в сочетании с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Пациенты были разделены на 4 группы. Группу I составили больные сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением и ГЭРБ, получавшие метформин. В группу II были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением и ГЭРБ, принимавшие эксенатид.