

с критериями диагноза АД. Так, уровень заболеваемости в нашем исследовании ниже значений приводимых в эпидемиологических исследованиях младенческой экземы в Беларуси [Kramer et al., 2001]. Данное различие объясняется, в частности, разной минимально необходимой длительностью симптомов для постановки диагноза АД, составлявшей 6 недель в нашем исследовании, тогда как у других авторов этот критерий составлял 2 недели.

Заключение. Выявлен повышенный риск первых проявлений АД у детей до года в весенний период, что, вероятно, тесно связано с особенностями протекания постнатального периода в условиях зимы в Минске. Вместе с тем, наблюдалась сравнительно низкая заболеваемость МЭ летом, что согласуется с сравнительно низкой частотой диагноза АД у младенцев рожденных весной. Полученные результаты могут быть важны для оценки рисков раннего развития АД при условии круглогодичного мониторинга случаев АД у детей до года. Дальнейшие исследования направленные на выяснение связей изменений климатических и микроклиматических параметров с ранними атопическими реакциями кожи позволят более эффективно контролировать клинические проявления экземы у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belugina I.N., Yagovdik N.Z., Belugina O.S., Belugin S.N. Outdoor environment, ozone, radionuclide-associated aerosols and incidences of infantile eczema in Minsk, Belarus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. Vol. 32. №. 11. P. 1977-1985. <https://doi.org/10.1111/jdv.15063>.

2. Белугина И.Н., Яговдик Н.З., Белугина О.С., Белугин С.Н. Сезонный характер первичной заболеваемости младенческой и атопической экземой у детей до 2х лет в районах Минска с разным уровнем загрязнения твердыми частицами. Дерматовенерология. Косметология. 2022. Том. 8. №. 8. С. 226.

ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО АНАЛИЗА ГЕНА *FLT3* ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

THE SIGNIFICANCE OF THE MUTATION ANALYSIS OF THE *FLT3* GENE IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

A. E. Бартош¹, Т. В. Савицкая^{1,2}

A. E. Bartosh¹, T. V. Savitskaya^{1,2}

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
г. Минск, Республика Беларусь
tajrihsa@mail.ru

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology
Minsk, Republic of Belarus

Данная статья исследует роль мутаций в гене *FLT3* при остром лейкозе. Острый лейкоз – клональное (онкологическое) заболевание, первично возникающее в костном мозге в результате мутации стволовой клетки крови. Следствием мутации является потеря потомками мутировавшей клетки способности к дифференцировке до зрелых клеток крови. Ген *FLT3* кодирует рецептор тирозинкиназы, который играет важную роль в регуляции роста и выживания клеток костного мозга. В статье приводится обзор существующих исследований, посвященных мутациям в гене *FLT3* и их связи с прогнозом и лечением острого лейкоза.

This article examines the role of mutations in the *FLT3* gene in acute leukemia. Acute leukemia is a clonal (oncological) disease that primarily occurs in the bone marrow as a result of a mutation in a blood stem cell. The consequence of the mutation is the loss of the descendants of the mutated cell's ability to differentiate into mature blood cells. The *FLT3* gene encodes a tyrosine kinase receptor that plays an important role in regulating the growth and survival of bone marrow cells. The article provides an overview of existing studies on mutations in the *FLT3* gene and their relationship with the prognosis and treatment of acute leukemia.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, *FLT3*, внутренняя tandemная дупликация, миелобласты, фрагментный анализ, ПЦР-электрофорез.

Keywords: acute myeloid leukemia, *FLT3*, internal tandem duplication, myeloblasts, fragment analysis, PCR electrophoresis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-136-140>

Острый лейкоз является одной из наиболее распространенных форм онкологических заболеваний у детей. Ежегодно в мире диагностируются тысячи новых случаев данного заболевания, и его распространенность продолжает расти [1].

Материалы и методы. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет группу клональных заболеваний миелоидной ткани, характеризующихся нарушением дифференцировки и созревания гемопоэтических клеток с накоплением значительной массы незрелых (бластных) клеток в костном мозге. Отличительным признаком этого типа лейкоза является выраженная морфологическая, иммунологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность лейкозных клеток, часто сопровождаемая соматическими мутациями ряда генов. К их числу относится ген *FLT3*, который кодирует мембрано-связанную рецепторную тирозинкиназу и экспрессируется на миелоидных и лимфоидных клетках предшественниках. *FLT3* играет важную роль в пролиферации, дифференцировке и выживании мультипотентных стволовых клеток. При ОМЛ встречается мутация гена *FLT3-ITD* (Internal Tandem Duplication – внутреннее тандемное удвоение). Бластные клетки с этой мутацией характеризуются агрессивным фенотипом, что приводит к повышенной частоте рецидивов заболевания и снижению общей выживаемости [1].

Мутации гена *FLT3*. *FLT3* представляет собой трансмембранную лиганд-активируемую рецепторную тирозинкиназу, которая в норме экспрессируется гемопоэтическими стволовыми клетками или клетками-предшественниками и играет важную роль на ранних стадиях развития как миелоидной, так и лимфоидной линии [2]. Внеклеточный лиганд (лиганд *FLT3*) связывает и активирует *FLT3*, способствуя выживанию, пролиферации и дифференцировке клеток посредством различных сигнальных путей, включая PI3K, RAS и STAT5. Мутации *FLT3* обнаруживаются примерно в 30% впервые диагностированных случаев ОМЛ и встречаются либо в виде ITD ($\approx 25\%$), либо в виде точечных мутаций в TKD (7–10%).

В настоящее время для определения мутационного статуса *FLT3* адаптирован достаточно широкий спектр методов молекулярно-генетического анализа, но информативность их различна. Цель данной работы заключается в изучении значения диагностики мутации *FLT3-ITD* методом фрагментного анализа при остром лейкозе у детей [3].

Первый способ определения мутаций *FLT3-ITD* включает использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующее анализирование продукта амплификации в агарозном геле, а также секвенирование определенной области гена *FLT3*, содержащей мутацию *FLT3-ITD*. [1].

В настоящее время рекомендуется использовать метод фрагментного анализа или флюоресцентно меченную ПЦР для обнаружения мутации *FLT3*. Этот метод включает проведение обычной ПЦР, а затем амплификацию полученного продукта ПЦР с использованием флюоресцентно меченных праймеров. Полученные флюоресцентно меченные продукты ПЦР разделяются с помощью капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе. Этот метод позволяет точно определить размер вставки ITD и оценить аллельную нагрузку [2].

В результате сравнения использования методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* у пациентов с диагнозом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), оба метода показывают схожие результаты при анализе образцов с различной длиной мутации и разными значениями относительной аллельной частоты (AR). Однако, с использованием ПЦР-электрофореза возможно получение ложноотрицательного результата в случае небольшой длины мутации и низких значений AR и аллельной частоты (AF), так как мутантный аллель может не быть визуализирован. Еще одним недостатком использования ПЦР-электрофореза при анализе мутаций *FLT3-ITD* является то, что без специальных программ невозможно определить размер и интенсивность полосы, соответствующей мутантному аллелю, что важно для оценки риска ОМЛ. Таким образом, для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* рекомендуется использовать метод фрагментного анализа [2].

Результаты и обсуждение. Методами фрагментарного анализа и ПЦР-электрофореза была обследована группа 26 детей с диагнозом ОМЛ и наличием мутации гена *FLT3*. Все пациенты находятся на лечении в Республиканском научно-практическом Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

В группу были включены 9 пациентов женского пола и 17 мужского, в возрасте от 4 до 23 лет (Рис. 1–2).

Как видно из представленных данных, доминирующим возрастом в этой группе являются дети от 10 до 15 лет. Можно заметить, что основную массу пациентов представляют именно подростки, а не дети младшего возраста (медиана 12,5).

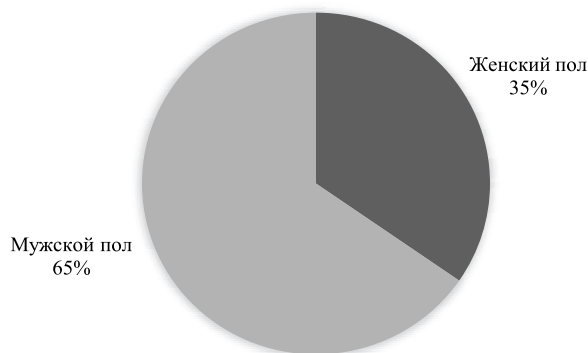


Рисунок 1 – Процентное соотношение пациентов по половому признаку

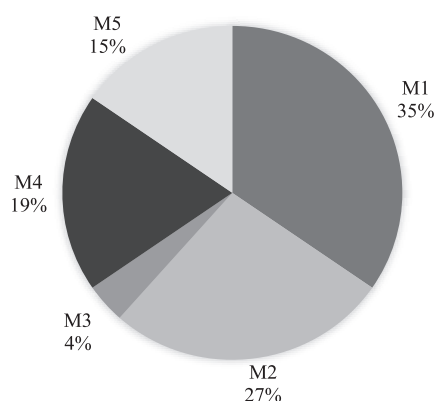


Рисунок 2 – Гистограмма, совмещённая с кривой плотности, отображающая распределение пациентов по возрасту

По степени зрелости опухолевых бластов, то есть по типам ОМЛ пациенты распределялись следующим образом: ОМЛ M1 (без созревания) – 9 пациентов (35%), M2 (ОМЛ с созреванием) – 7 пациентов (27%), M3 (промиелоцитарный) - 1 пациент (4%), M4 (миеломоноцитарный) – 5 пациентов (19%), M5 (монобластный) – 4 пациента (15%) (Рисунок 3 –

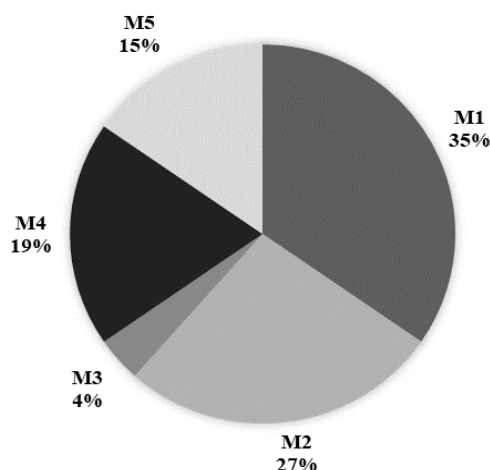


Рисунок 3 – Диаграмма форм ОМЛ

Согласно литературным данным, соотношение мутантного аллеля (Mut) к дикому аллелю (W) гена *FLT3* является важным прогностическим показателем у пациентов с ОМЛ. Это соотношение можно определить путем количественной оценки ДНК аллелей с использованием фрагментного анализа [2].

Исходя из аллельного соотношения пациенты были разделены на 2 группы: 1я группа имеет соотношение $Mut/W \leq 0.5$, 2я $Mut/W > 0.5$.

Далее проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных в группах, полученных на момент постановки диагноза. А именно, количество лейкоцитов в периферической крови и количество бластов в костном мозге и периферической крови (Рисунки 5-7).

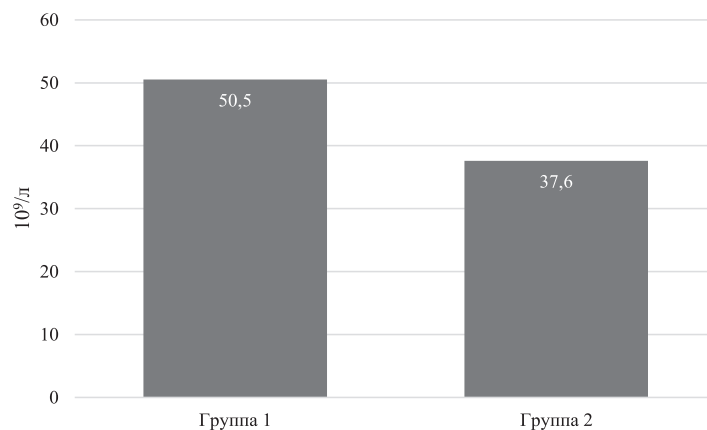


Рисунок 5 – Среднее содержание лейкоцитов в периферической крови, $p=0.3856$

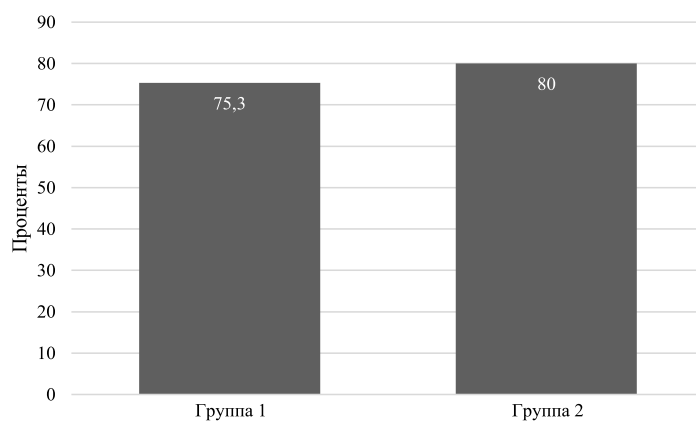


Рисунок 6 – Среднее содержание бластных клеток в костном мозге, $p=0.3821$

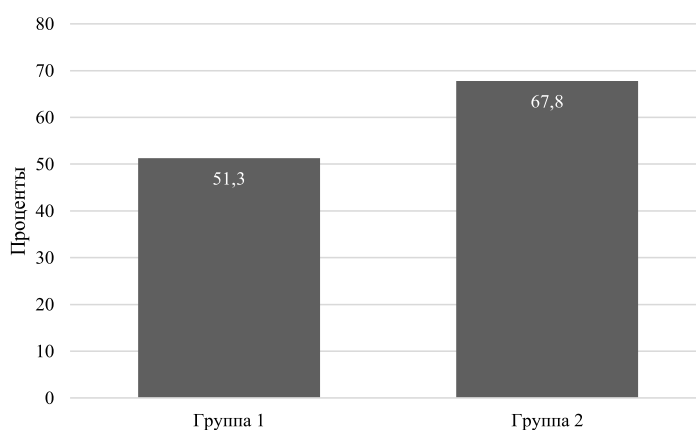


Рисунок 7 – Среднее содержание бластных клеток в костном мозге, $p=0.2491$

Статистически значимых различий между группами не обнаружено: независимо от аллельного соотношения, пациенты имеют одинаковые клинические и лабораторные проявления, такие как повышенное количество лейкоцитов, большое количество бластных клеток в периферической крови и костном мозге.

Далее, нами был проведен анализ связи прогноза заболевания в зависимости от аллельного соотношения мутантного гена. Для этого все пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания на момент обследования: смерть в результате заболевания и живые ($n=1$ и $n=0$, соответственно). Для статистической обработки был использован логистический регрессионный анализ и построен соответствующий график (рисунок 8).

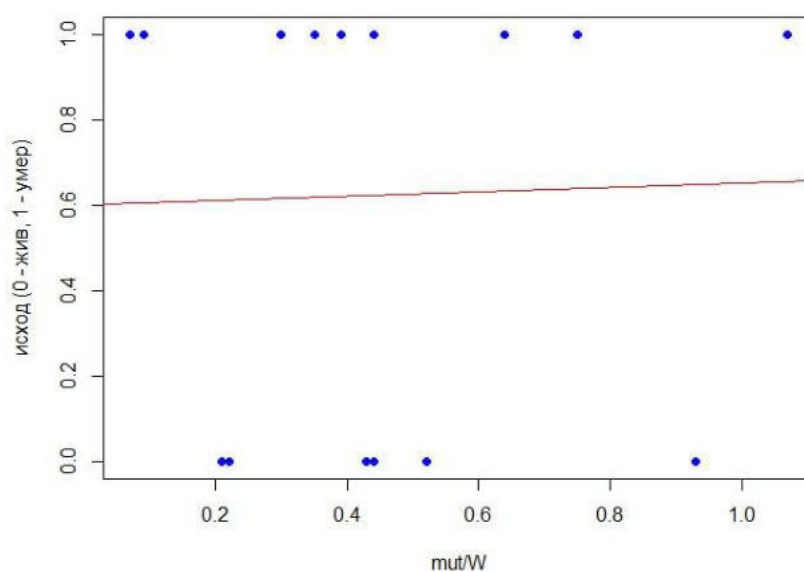


Рисунок 8 – Прогноз заболевания в зависимости от аллельного соотношения

Как видно из представленного графика, среди исследуемой выборки, взаимосвязь аллельного соотношения дикого и мутантного генов с исходом заболевания отсутствует. На графике линия регрессии почти горизонтальна и находится в верхней части графика, что свидетельствует о том, что прогноз, с большей вероятностью, будет негативный. Следует отметить, что среди нашей выборки соотношение живых и умерших составило 40 % на 60 %, соответственно.

Таким образом, не было выявлено статистически значимых различий в исследуемых клиничко-лабораторных показателях у пациентов с различным аллельным соотношением дикой и мутантной формы гена *FLT3*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раджабова, А.М. Роль мутаций гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии / А.М. Раджабова [и др.]. // Оригинальные исследования. – 2019. – С. 55–61.
2. Маслюкова, И.Е. Сравнение методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций *FLT3-ITD* у пациентов с острым миелоидным лейкозом / И.Е. Маслюкова [и др.]. // Онкогематология. – 2022. – С.118–125.
3. Naval Daver Targeting *FLT3* mutations in AML: review of current knowledge and evidence / Naval Daver [et al.]. // *Leukemia*. – 2019. – P.299–312.
4. Зайкова, Е.К. Молекулярная диагностика мутаций гена *FLT3* у пациентов с острыми миелоидными лейкозами / Е.К. Зайкова [и др.]. // Онкогематология. – 2020. – С.150–160.

ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ НОВОРОЖДЕННЫХ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ

ANTIMICROBIAL RESISTANCE CHANGING TRENDS OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ISOLATED FROM RESPIRATORY SAMPLES OF NEWBORNS OVER THE LAST YEARS

А. А. Кухто, О. В. Тонко, Н. Н. Левшина, Ю. В. Ромашко
A. A. Kuhto, O. V. Tonko, N. N. Levshina, J. V. Romashko

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ г. Минск, Республика Беларусь, Республика Беларусь, kuxto01@gmail.com

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет, ИПКиПК УО БГМУ, г. Минск, Республика Беларусь

³Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» г. Минск, Республика Беларусь

¹*International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus*

²*Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution «Belarusian State Medical University», IPK BSMU, Minsk, Republic of Belarus*

³*State Institution «Minsk City Center of Hygiene and Epidemiology», Minsk, Republic of Belarus*

Проведен анализ тенденции изменений антибиотикорезистентности эпидемиологически значимого микроорганизма *K.pneumoniae*, который лидировал по выделению из респираторных образцов новорожденных, до и во время COVID-19.

The trend of changes in antibiotic resistance of the epidemiologically significant microorganism *K. pneumoniae* was analyzed. This pathogen was the leading pathogen isolated from respiratory samples of newborns, before and during COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, антибиотикорезистентность, *K.pneumoniae*, новорожденные.

Keywords: COVID-19, antibiotic resistance, *K. pneumoniae*, newborns.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-140-144>

Проблема устойчивости к антибиотикам стала камнем преткновения для врачей и других специалистов инфекционного контроля в их стремлении лечить и предотвращать инфекции, вызываемые