



MYELODISPLASTIK SINDROMNI DEMISTIFIKATSIYA: PATOGENEZI VA TASNIFINI TUSHUNISH

Axmedova D.B.

«Alfraganus University» nodavlat oliy ta'lim muassasasi

Annotasiya: Miyelodisplastik sindrom (MDS) - suyak iligida qon hujayralari ishlab chiqarilishining buzilishi bilan tavsiflangan kasalliklar guruhi. Samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqish va bemorning natijalarini yaxshilash uchun MDS patogenezi va tasnifini tushunish muhimdir. MDS patogenezi murakkab va turli genetik va atrof-muhit omillarini o'z ichiga oladi. TP53, SF3B1 va TET2 kabi gematopoez bilan bog'liq genlardagi mutatsiyalar MDS rivojlanishida hal qiluvchi rol o'ynaydi. Ushbu mutatsiyalar qon hujayralarining normal ishlab chiqarilishini va kamolotini buzadi, bu esa suyak iligida etuk va disfunktsiyali hujayralarning to'planishiga olib keladi. MDS tasnifi turli omillarga, jumladan, ta'sirlangan qon hujayralari qatorlarining soniga, sitopeniyalarning zo'ravonligiga va o'ziga xos genetik mutatsiyalarning mavjudligiga asoslanadi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (VOZ) tasniflash tizimi odatda MDSni turli kichik tiplarga bo'lish uchun ishlatiladi. Miyelodisplastik sindromning patogenezi va tasnifini bilish ushbu patologiyani to'g'ri tashxislash uchun kashshof hisoblanadi.

Kalit so'zlar: miyelodisplastik sindrom, tasnifi, patogenezi, tibbiyot, gematopoez, gematologiya, suyak iligi

Miyelodisplastik sindrom (MDS) periferik qon sitopeniyasi, suyak iligi displaziyasi va o'tkir leykemiya rivojlanish xavfi bilan tavsiflangan heterojen kasalliklar guruhidir. MDS hozirgi vaqtda gematologiyaning eng qiyin muammolaridan biridir. Bu, birinchi navbatda, kattalarga ta'sir qiladi, 50-69 yoshdagi 1 million kishiga 40 ta yangi holat va 70 va undan katta yoshdagi 10 million kishiga 150 ta yangi holat. Odatda, MDS kelib chiqishi birlamchi (idiopatik) turga bo'linishi mumkin - 80-90% hollarda va ikkilamchi (oldingi kimyoterapiya va boshqa omillar natijasida) - 10-20% hollarda. Ikkilamchi MDS birlamchi MDSga nisbatan ancha noqulay va davolashga chidamli, prognozi esa yomonroq. MDS uchun besh yillik omon qolish darajasi 60% dan oshmaydi va o'tkir leykemiya taxminan 30% hollarda rivojlanadi [1, 2].

MDS patogenezi

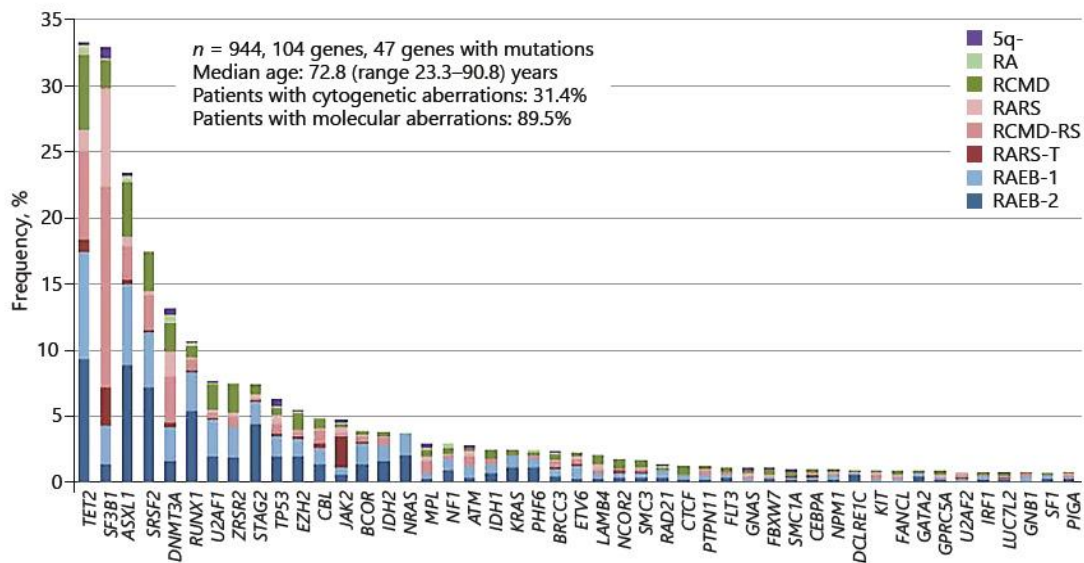


MDSdagi sitogenetik o'zgarishlar suyak iligining morfologik va sitogenetik tekshiruvi natijasida aniqlanadi, gematopoetik hujayralar kariotipidagi o'zgarishlar aniqlanadi. Sitogenetik va sitokimyoviy tadqiqotlar kasallikning klonalligini tasdiqladi. Klonal hujayralar tahlili morfologik va funktsional o'zgarishlarni aniqladi [3]. Olimlar tomonidan olib borilgan tadqiqotlar gematopoetik elementlardagi xromosoma anomaliyalarini o'rganib chiqdi va ularni MDS bilan og'rigan bemorlarning 40-70 foizida aniqladi; o'tkir leykemiya rivojlanishi bilan keyingi o'sish kuzatildi. Karyotipik o'zgarishlar RA bilan 30-40% hollarda, RAEB va RAEB-t bilan 50-70% hollarda bo'lgan [4, 5].

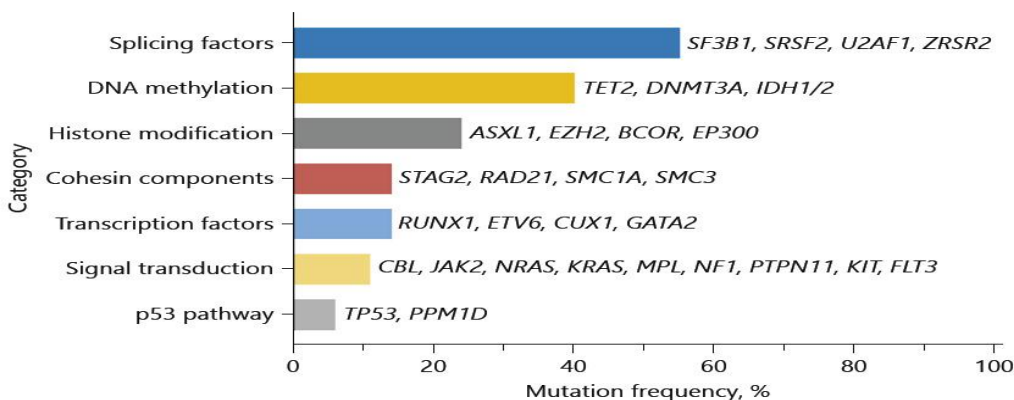
Apotoz, dasturlashtirilgan hujayra o'limi MDS patogenezida hal qiluvchi rol o'ynaydi. Oddiy qon ishlab chiqarish tizimi tananing hayotiy funktsiyalarini bajaradi. Ko'pgina tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, 70 kg vaznli erkaklar bir kechada 1×10^8 oq qon hujayralari va 2×10^8 qizil qon hujayralari ishlab chiqaradi. Bu leykotsitlar uchun 100 g va eritrotsitlar uchun 200 g massaga to'g'ri keladi. Shunday qilib, erkakning tanasi oyiga 9 kg, yiliga 100 kg va 70 yoshga kelib taxminan 7 tonna qon hujayralarini ishlab chiqaradi. Hujayralar muvozanati ularning ma'lum bir vaqtda nobud bo'lishi va yangi hujayralar tug'ilishi tufayli saqlanadi [6]. MDS bilan og'rigan bemorlarning 30 foizida gematopoez gipoplaziyasi aniqlanadi [7]. 1990-yillarning boshlarida suyak iligi tadqiqotlari MDS bilan og'rigan bemorlarda gematopoetik hujayralarning ko'payishini aniqladi [8, 9]. Biologlar hujayra o'limi hali to'liq tushunilmagan juda murakkab jarayon ekanligini tushunishdi. "Dasturlashtirilgan hujayra o'limi" yoki "apoptoz" atamasi 1972 yilda JF Kerr tomonidan taklif qilingan [10, 11]. Apoptoz - bu hujayra genlaridagi strukturaviy va funktsional o'zgarishlarni o'z ichiga olgan murakkab jarayon. Hujayralarning gomeostazi va mitozini tartibga soladi (ichak epiteliysi, gepatotsitlar, buyrak usti bezlari po'stlog'ining epiteliy hujayralari). Qizil qon tanachalari, oq qon hujayralari, trombotsitlar, limfotsitlar va boshqa hujayralar apoptoz natijasida tug'iladi va o'ladi. Hujayra hayoti va proliferatsiyasi gematopoetik omillar, sitokinlar va hujayralararo aloqa tizimlari tomonidan boshqariladi [12]. Apoptoz tanani virusli infeksiyalardan himoya qiluvchi T va B limfotsitlarini tanlashda ham muhim rol o'ynaydi [13, 14]. Miyelodisplastik sindrom (MDS) bilan og'rigan bemorlarda apoptoz darajasi o'rganildi va qon hujayralari hujayra o'limi jarayonida kattalashishi yoki o'lishi aniqlandi [15]. MDSda ildiz hujayralari mutatsiyasi kasallikning asosiy sababidir. MDSdagi anormal o'zgarishlar 30-50%, ba'zi hollarda esa 60-70% gacha bo'ladi. Ushbu ma'lumotlar MDS klonal kasallik ekanligini tasdiqlaydi. MDS rivojlanishi bilan g'ayritabiiy klonlar ko'payadi. Kasallik 5, 5q, 7, 7q, 8 va boshqalar kabi



takrorlanuvchi va tez-tez anomaliyalar bilan namoyon bo'ladi. O'zgarishlar asosan translokatsiyalar va o'chirishlar shaklida bo'ladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, 5q, 20q kabi yagona anomaliyalar qulay prognozga ega, poliklonlar esa yomon prognozga ega. Mutatsiyaga uchragan ildiz hujayralarining nasli oddiy gematopoetik hujayralarga nisbatan biologik omon qolish afzalligi tufayli normal hujayralar o'rnini bosa oladi va ularni proliferatsiya orqali suyak iligidan siqib chiqaradi. MDS tashxisi aniq. Miyelodisplastik sindromda (MDS) mutatsiyaga ega ildiz hujayralarining ma'lum bir qismi etuk hujayralarga differensiallanish qobiliyatini saqlab qoladi. Biroq, samarasiz va sekin pishib etish tufayli, etuk periferik qon hujayralari kamayib keta boshlaydi. Bu ham periferik qon hujayralari faoliyatining pasayishiga olib keladi [16].



MDSda taxminiy genlar soni ko'p bo'lsa-da, ketma-ketlik tadqiqotlari (1-rasm) ularning faqat cheklangan sonini aniqladi, buning natijasida hujayra ta'sir mexanizmlari, koheziv komponentlari, transkripsiya omillari, DNKning shikastlanishiga javoban va signal uzatish molekulalariga mos keladi (2-rasm).



Stromal muhit ham patologik gematopoetik hujayralar nasl-nasabini yaratishda rol o'ynaydi, ammo uning MDS rivojlanishidagi ishtiroki yaxshi tushunilmagan. MDSda o'rnatilgan molekulyar biomarkerlar qayta ko'rib chiqilgan Xalqaro prognostik skoring tizimi (IPSS-R), JSST prognostik skoring tizimi (WPSS) va klinik bosqichlash tizimlaridagi o'zgarishlar bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Yaqinda yangilangan JSST tasnifi (2017) [17] diagnostika, tasniflash, prognostika va davolash algoritmlarini boshqarish uchun tobora ko'proq foydalanilmoqda.

MDS tasnifi

Miyelodisplastik sindrom (MDS) turli klinik va biologik ko'rinishlarga ega bo'lgan miyeloid kasallikdir. Frantsiya-Amerika-Britaniya tasnifi (FAB-1982) uchta mezonni hisobga olgan holda suyak iligidagi portlashlarning morfologiyasi va soniga asoslangan besh toifani o'z ichiga oladi: 1) periferik qon va suyak iligidagi portlashlar foizi, 2) halqali sideroblastlar ulushi va 3) periferik qondagi monotsitlar soni. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (VOZ) tasnifi (2001, 2008) FAB tizimini, jumladan, sitogenetik xususiyatlar va molekulyar biologiyani o'zgartiradi. JSSTning so'nggi tasnifi (2008) quyidagilarni hisobga oladi: 1) periferik sitopeniya, 2) periferik qon va suyak iligidagi portlashlar foizi, 3) halqali sideroblastlar foizi, 4) Auer tayoqchalarining mavjudligi va 5) aniqlash sitogenetik anomaliyalar (izolyatsiya qilingan 5q o'chirish). Quyidagi kichik guruhlar aniqlandi: unilineage displazi bilan refrakter sitopeniya, halqali sideroblastlar bilan refrakter anemiya, ko'p nasl displazi bilan refrakter sitopeniya, ortiqcha portlash bilan refrakter anemiya, tasniflanmagan miyelodisplastik sindrom va 5qdel miyelodisplastik sindrom [18]

Birlamchi MDSni o'smaga qarshi yoki immunosupressiv terapiya (t-MDS), toksik birikmalar ta'siri yoki genetik anomaliyalar bilan bog'liq bo'lgan ikkilamchi MDSdan farqlash kerak. Neoplastik klonning paydo bo'lishi displastik xususiyatlar va disfunktsiya bilan tavsiflanadi, bu esa barcha uchta gematopoetik hujayra



avlodiga ta'sir qilishi mumkin. Suyak iligi etishmovchiligiga olib keladigan samarasiz gematopoez periferik qon sitopeniyasi bilan birga keladi va hech bo'lmaganda MDSning keyingi bosqichlarida apoptozning kuchayishi natijasidir. MDS molekulyar patogenezi o'rganish shuni ko'rsatdiki, birlamchi MDSli bemorlarning taxminan 50% xromosoma anomaliyalariga ega. Bularga monosomiya 5 yoki 7, trisomiya 8, Y-xromosomaning yo'qolishi va 5-xromosomaning uzun qo'lini yo'q qilish kabi strukturaviy anomaliyalar (5q sindromi), 7 yoki 8 kabi raqamli aberratsiyalar kiradi. Blastlar foiziga asoslangan (<5%), 5 -20%, 20-30% va suyak iligida >15% halqali sideroblastlarning mavjudligi <5% blastlar bilan, Franko-Amerika-Britaniya (FAB) MDSni to'rtta morfologik toifaga ajratadi: refrakter anemiya (RA), haddan tashqari blastlar bilan refrakter anemiya (RAEB), o'zgaruvchan blastlarning ko'pligi bilan refrakter anemiya (RAEB-t) va halqali sideroblastlar bilan refrakter anemiya. Beshinchi morfologik turi surunkali miyelomonotsitar leykemiya bo'lib, periferik qon monositozi ($>1 \times 10^9/l$) bilan tavsiflanadi. Biroq, Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti CMML diagnostik chegarasini blast hujayralarining 30% dan 20% gacha kamaytirish niyatida ushbu tasnifni qayta ko'rib chiqishni taklif qilmoqda. Gematopoetik buzilishni ko'rsatadigan sitopeniyali bemorlarda dastlabki tashxis, birinchi navbatda, suyak iligi aspirati smearlarining sitologik tekshiruviga va suyak iligi trefin biopsiyasining gistologik natijalariga bog'liq. Retrospektiv tahlilda biz individual FAB toifalarining tarqalishini Frayburg universitetining Patologiya institutida tashxis qo'yilgan MDS holatlarining umumiy sonining foizi sifatida baholadik. Jami 63% RA/RARS, 17% RAEB, 14% RAEB-t va 6% CMML mezonlariga javob berdi. MDSning fibrotik varianti barcha holatlarning 7,67% da kuzatilgan, miyelofibroz toifalarida sezilarli farq aniqlanmagan: RA da 2,34% dan 15,42-15,84% gacha. Suyak iligi yadrosi biopsiyalarini gistologik baholash tolali yoki gipocellular MDSni baholash uchun juda muhimdir, chunki bu naqshlar sitologiya tomonidan aks ettirilmaydi. Suyak iligi va periferik qonning kombinatsiyalangan sitologik va gistologik diagnostikasi MDSning birlamchi diagnostikasi uchun ishonchli vositadir. Bundan tashqari, sitogenetik va molekulyar tahlil talab qilinadi. Hozirgi vaqtda leykemiya o'zgarishi xavfi suyak iligi portlashlari, sitogenetik profillar va sitopeniya parametrlarini yig'ishni o'z ichiga olgan Xalqaro prognostik skoring tizimi (IPSS) yordamida baholanadi. Klinik sinovlar kontekstida terapevtik strategiyalar bemorning yoshi, umumiy salomatlik holati va prognostik parametrlarni hisobga olgan holda ko'rib chiqilishi kerak [19]



Morfologik belgilar majmuasiga ko'ra uni quyidagi klinik shakllarga bo'lish mumkin (1982):

- Refrakter anemiya (RA) ko'pincha 50 yoshdan oshgan bemorlarda uchraydi. Periferik qon tahlilida anemiya, retikulotsitopeniya, qisman leykopeniya yoki trombositopeniya aniqlanadi, portlash hujayralari tarkibi esa 1% dan oshmaydi. Suyak iligi tekshiruvda eritroid hujayralarining ko'payishi va diseritropoez belgilari bilan normal yoki giper hujayrali ilik aniqlanadi. Portlashlar ulushi 5% dan kam.

- "Diraviy" sideroblastik refrakter anemiya (CRA) - 15% dan ortiq eritroblastlarning "dumaloq" shakllari mavjudligi bilan tavsiflanadi.

- Ortiqcha blastlar bilan refrakter anemiya (RAEB) - bemorlarning bu guruhida 2 yoki 3 baravar ko'paygan sitopeniya mavjud, dismiyelopoez belgilari va "halqa" sideroblastlar ham bo'lishi mumkin. Bunday holda, suyak iligi shikastlanishi 5% dan 20% gacha, periferik qonning shikastlanishi - 5% dan ko'p emas. Transformatsiyadagi ortiqcha blastlar bilan refrakter anemiya (RAEB-t) - periferik qon blastlari 5% dan oshmaydi, suyak iligi blastlari 20% dan 30% gacha, gematopoetik hujayralarning ko'payishi paytida dismiyelopoez belgilari kuzatiladi.

- Surunkali miyelomonotsitik leykemiya (CMML) mutlaq monositoz bilan tavsiflanadi. Ba'zida granulotsitlar sonining ko'payishi bilan disgranulopoez kuzatiladi, portlashlar soni esa 5% dan oshmaydi. Suyak iligi dismiyelopoez va promonotsitlar belgilarini ko'rsatadi [20] .

1997 yilda USSP mutaxassislari quyidagi nozologik turlarni o'z ichiga olgan yangi tasnifni taklif qilishdi:

- "Ralqali" sideroblastsiz refrakter anemiya.
 - Halqali sideroblastlar bilan refrakter anemiya.
 - Ko'p avlod displazi bilan o'tga chidamli sitopeniya.
 - Ortiqcha portlashlar bilan refrakter anemiya.
 - "5q" sindromi.
 - Miyelodisplaziya aniqlanmagan [21]. Bu guruhiga kiradi o'tkir leykemiya
- Hozirda vaqt ishlatilgan Keyingisi MDS tasnifi (2017):
- bir qatorli MDS displazi
 - ko'p chiziqli MDS displazi
 - halqali MDS sideroblastlar va displaziya bitta chiziqlar
 - halqali MDS sideroblastlar va ko'p avlodlar displazi
 - Izolyatsiya qilingan del (5q) bilan MDS
 - MDS-1 ortiqcha bilan portlashlar
 - MDS-2 qo'shimcha bilan mutatsiyalar



- Periferikda 1% portlash bilan tasniflanmagan MDS qon
- Bir qatorli tasniflanmaydigan MDS displazi yoki va sitopeniya
- tasniflanmagan MDS, xarakterlanadi xromosomal anomaliyalar.

Shunday qilib, MDS patogenezi suyak iligi hujayralarining differentsiatsiyasi jarayonining buzilishi bilan bog'liq bo'lib, bu gematopoetik tizimning shakllanishida anormalliklarga olib keladi. Bu etuk qon hujayralarining etishmasligiga olib keladi, bu tananing himoya funksiyalarini kamaytiradi va anemiya, trombotsitopeniya va neytropeniya rivojlanishiga olib kelishi mumkin. MDS tasnifi turli omillarni, masalan, o'simta hujayralarining morfologik va genetik xususiyatlarini hisobga olgan holda amalga oshiriladi. Bu sizga kasallikning og'irligini aniqroq aniqlash va optimal davolash strategiyasini tanlash imkonini beradi.

Shunday qilib, MDS patogenezi va tasnifini bilish shifokorlarga bemorning individual xususiyatlarini hisobga olgan holda terapiyani yanada samarali belgilash imkonini beradi. Bu kasallikning prognozini yaxshilashga yordam beradi va omon qolish imkoniyatini oshiradi. Shu sababli, MDSni tashxislash va davolashning yangi usullarini yanada tadqiq qilish va ishlab chiqish ushbu kasallikni davolash natijalarini yaxshilash uchun katta ahamiyatga ega.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati:

1. Osmanov E. A. Miyelodisplastik sindromlar. – 2018 yil.
2. Gluzman DF va boshqalar. Miyelodisplastik sindromlarning zamonaviy tasnifi va diagnostikasi .
3. Venugopal S., Mascarenhas J., Steensma DP Miyeloid malign o'simtalarda 5q ni yo'qotish - biologik va klinik oqibatlarini tushunishdagi yutuqlar // Qon tekshiruvi. – 2021. – T. 46. – B. 100735.
4. Mondet J., Chevalier S., Mossuz P. O'tkir miyeloid va limfoid leykemiyada S100A8 va S100A9 oqsillarining patogen rollari: klinik va terapevtik ta'sir // Molekulalar. – 2021. – T. 26. – Yo'q. 5. – B. 1323.
5. Chjan HF va boshqalar. Aplastik anemiya va gipoplastik miyelodisplastik sindromlarda T limfotsitlar to'plamlarini taqqoslash // Hayot fanlari. – 2017. – T. 189. – B. 71 -75.
6. Demin D. E. va boshqalar. Kichik qisqa izoformning ta'siri sekurin (PTTG 1) transkripsiyada to'liq izoformning ta'siridan sezilarli darajada farq qiladi //Molekulyar biologiya. – 2020. – T. 54. – Yo'q. 1. – 51-59-betlar.
7. Kolesnikova T. D. va boshqalar Gen S u UR va uning Drosophila xromosomalarning epigenetik repressiyalangan hududlarini tashkil etishdagi ishtiroki melanogaster // Genetika. – 2006. – T. 42. – Yo'q. 8. – B. 1013 -1028.



8. Clark DM, Lampert IA Apoptoz miyelodisplaziyadagi keng tarqalgan gistopatologik topilmadir: samarasiz gematopoezning korrelyatsiyasi //Leykemiya va limfoma. – 1990. – T. 2. – Yo‘q. 6. – 415-418-betlar.
9. Savchenko V. G. va boshqalar. Miyelodisplastik sindromlar, talassemiya va anemiyaning boshqa shakllari bilan og‘rigan bemorlarda transfüzyondan keyingi temir yuklanishini davolashda deferasiroksning ochiq ko‘p markazli tadqiqoti // Gematologiya va Transfuziologiya. – 2015. – T. 60. – Yo‘q. 4. – B. 7 -14.
10. Lai H. T. va boshqalar. Osteosarkomada mitoxondriya tomonidan boshqariladigan hujayra o‘limi va energetik metabolizm o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik haqida tushuncha // Hujayra va rivojlanish biologiyasidagi chegaralar. – 2022. – T. 10. – B. 948097.
11. Yan GE, Elbadawi M., Efferth T. Ko‘p hujayrali o‘lim usullari va ularning asosiy xususiyatlari //Jahon fanlar akademiyasi jurnali. – 2020. – T. 2. – Yo‘q. 2. – 39-48-betlar.
12. Yagmurov O. D., Nasyrov R. A. Alkogolli kardiomyopatiya patogenezi va diagnostikasini o‘rganishda immunohistokimyoviy markerlarning samaradorligini sud-tibbiy baholash .
13. Solier S. va boshqalar. Miyeloid hujayralar differentsiatsiyasida kaspazalarning apoptotik bo‘lmagan funktsiyalari // Hujayra o‘limi va differentsiatsiyasi. – 2017. – T. 24. - Yo‘q. 8. – 1337-1347-betlar.
14. Yavorkovskiy L.I. va boshqalar. Miyelodisplastik sindrom: Birlamchi miyelopoetik displazi // Riga: Zinate. – 1992 yil.
15. Venugopal S., Mascarenhas J., Steensma DP Miyeloid malign o‘simtalarda 5q ni yo‘qotish - biologik va klinik oqibatlarni tushunishdagi yutuqlar // Qon tekshiruvi. – 2021. – T. 46. – S. 100735.
16. Javan GT va boshqalar. Eritroblast makrofag oqsili (Emp): O‘tmish, hozirgi va kelajak // Yevropa gematologiya jurnali . – 2018. – T. 100. – Yo‘q. 1. – 3-9-betlar.
17. Papaemmanuil E. va boshqalar. Miyelodisplastik sindromlarda haydovchi mutatsiyalarining klinik va biologik oqibatlari // Qon, Amerika Gematologiya Jamiyati jurnali. – 2013. – T. 122. – No. 22. – 3616-3627-betlar.
18. Gluzman D.F. va boshqalar. Miyelodisplastik sindromlarning zamonaviy tasnifi va diagnostikasi // Onkologiya. – 2017 yil.
19. Il'ova A. va boshqalar ICD 10: D46 Tasdiqlangan yil (qayta ko‘rib chiqish chastotasi): 2014 (har 2 yilda bir marta ko‘rib chiqish) ID: KR141 URL: Professional uyushmalar.
20. Dudina G. A., Mabudzade Ch. K., Glushchenko D. Yu. Miyelodisplastik sindromning tasnifi va terapiyasini o‘rganish tarixi (ma‘ruza) // Gematologiya byulleteni. – 2021. – T. 17. – Yo‘q. 3. – 25-38-betlar.
21. Liuksiala TE qon saratoni nasl-nasabini aniqlash: Mashinani o‘rganishga yondashuv: dis. – 2015 yil.