

ДЕМИСТИФИКАЦИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ПОНИМАНИЕ ПАТОГЕНЕЗА И КЛАССИФИКАЦИИ

*Хахимов Б.Б., Мусаев Х.А., Ахмедов Д.Э., Сайидалиходжаева С.З.,
Ахмедова Д.Б., Худайбергенова Л.П.*

*Ташкентская медицинская академия
Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр фтизиатрии и пульмонологии*

Аннотация. Миелодиспластический синдром (МДС) - это группа заболеваний, характеризующихся нарушением выработки клеток крови в костном мозге. Очень важно понимать патогенез и классификацию МДС для разработки эффективных стратегий лечения и улучшения результатов лечения пациентов. Патогенез МДС сложен и включает в себя различные генетические факторы и факторы окружающей среды. Мутации в генах, связанных с гемопоэзом, таких как TP53, SF3B1 и TET2, играют решающую роль в развитии МДС. Эти мутации нарушают нормальные процессы производства и созревания клеток крови, что приводит к накоплению незрелых и дисфункциональных клеток в костном мозге. Классификация МДС основана на различных факторах, включая количество пораженных клеточных линий крови, тяжесть цитопении и наличие специфических генетических мутаций. Система классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) обычно используется для разделения МДС на различные подтипы. Знание о патогенезе и классификации миелодиспластического синдрома являются предюкером для правильной диагностики данной патологии.

Ключевые слова: миелодиспластический синдром, классификация, патогенез, медицина, гемопоэз, гематология, костный мозг

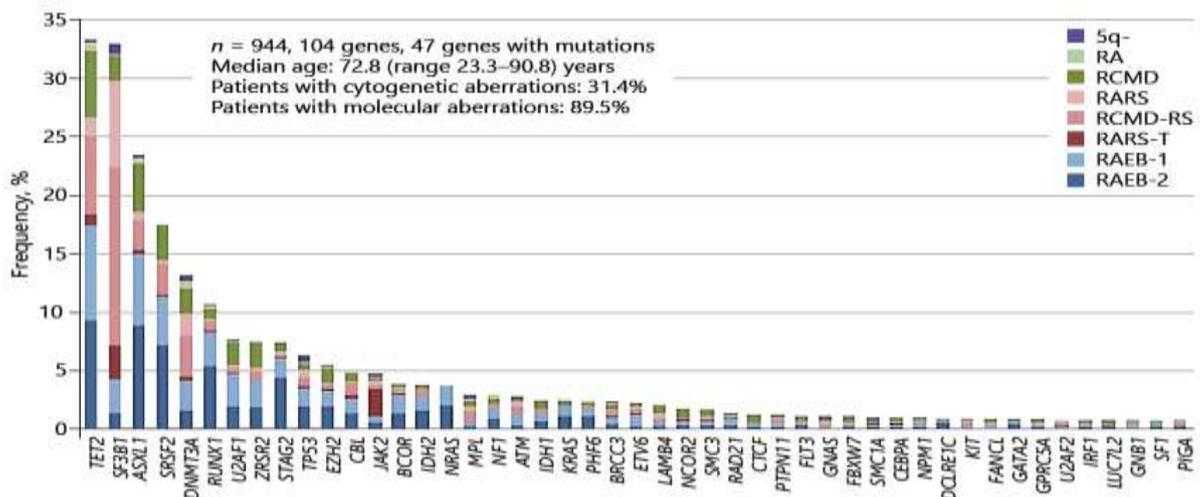
Миелодиспластический синдром (МДС) - группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся риском развития цитопении периферической крови, дисплазии костного мозга и острого лейкоза. МДС в настоящее время является одной из наиболее сложных проблем гематологии. В первую очередь оно поражает взрослых: 40 новых случаев на 1 млн. человек в возрасте 50-69 лет и 150 новых случаев на 10 млн. человек в возрасте 70 лет и старше. Обычно происхождение МДС можно разделить на первичный (идиопатический) тип - 80-90% случаев и вторичный (в результате предшествующей химиотерапии и других факторов) - 10-20% случаев. Вторичный МДС значительно более неблагоприятный и резистентный к лечению по сравнению с первичным МДС, с худшим прогнозом. Пятилетняя выживаемость при МДС не превышает 60%, и примерно в 30% случаев развивается острый лейкоз [1, 2].

Патогенез МДС

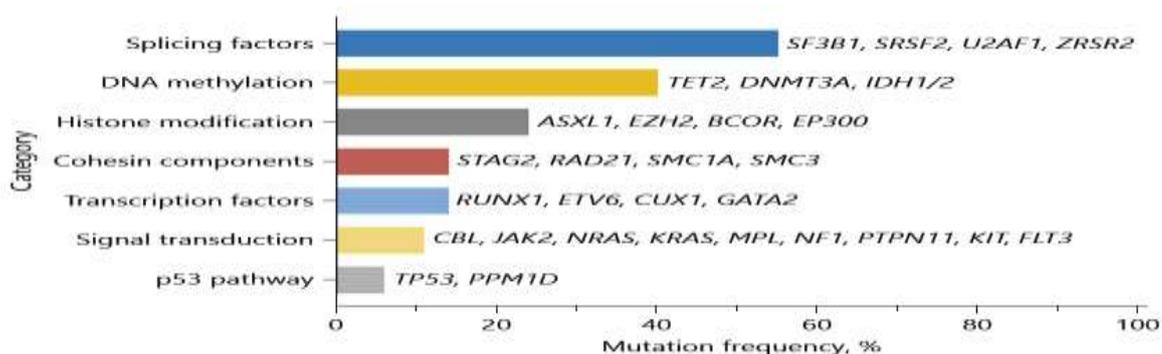
Цитогенетические изменения при МДС выявляются при морфологическом и цитогенетическом исследовании костного мозга, выявляя изменения кариотипа кроветворных клеток. Цитогенетические и цитохимические исследования подтвердили клональность заболевания. Анализ клональных клеток выявил морфологические и функциональные изменения [3]. Исследования ученых изучили хромосомные аномалии в кроветворных элементах и выявили у 40-70% больных МДС, дальнейшее увеличение наблюдалось при прогрессировании острого лейкоза. Кариотипические изменения присутствовали в 30-40% случаев при РА, в 50-70% случаев при РАИБ и РАИБ-т [4, 5].

Апоптоз, запрограммированная гибель клеток, играет решающую роль в патогенезе МДС. Нормальная система производства крови выполняет жизненно важные функции организма. Многочисленные исследования показали, что у мужчин массой 70 кг за ночь вырабатывается 1×10^8 лейкоцитов и 2×10^8 эритроцитов. Это соответствует массе 100 г для лейкоцитов и 200 г для эритроцитов. Таким образом, организм мужчины производит 9 кг клеток крови за месяц, 100 кг за год и примерно 7 тонн к 70 годам. Баланс клеток поддерживается за счет их гибели в определенные моменты времени и рождения новых клеток [6]. Гипоплазия кроветворения выявляется у 30% больных МДС [7]. В начале 1990-х годов исследование костного мозга выявило повышенную пролиферацию гемопоэтических клеток у больных МДС [8, 9]. Биологи пришли к пониманию того, что гибель клеток - это очень сложный процесс, который еще до конца не изучен. Термин «запрограммированная гибель клеток» или «апоптоз» был предложен J.F. Kerr в 1972 г. [10, 11]. Апоптоз — сложный процесс, включающий структурные и функциональные изменения в клеточных генах. Регулирует гомеостаз и митоз клеток (кишечного эпителия, гепатоцитов, эпителиальных клеток коры надпочечников). Эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лимфоциты и другие клетки рождаются и умирают в результате апоптоза. Жизнь и пролиферация клеток контролируются гемопоэтическими факторами, цитокинами и системами межклеточного взаимодействия [12]. Апоптоз также играет значительную роль в селекции Т- и В-лимфоцитов, защищающих организм от вирусных инфекций [13, 14]. Изучен уровень апоптоза у больных миелодиспластическим синдромом (МДС) и установлено, что клетки крови увеличиваются или погибают в процессе клеточной гибели [15]. При МДС мутация стволовых клеток является основной причиной заболевания. Аномальные изменения МДС встречаются в 30-50%, а в отдельных случаях до 60-70%. Эти данные подтверждают, что МДС является клональным заболеванием. Аномальные клоны размножаются по мере прогрессирования

МДС. Заболевание представляет собой повторяющиеся и частые аномалии, такие как 5, 5q, 7, 7q, 8 и так далее. Изменения в основном принимают форму транслокаций и делеций. Исследования показывают, что одиночные аномалии, такие как 5q, 20q, имеют благоприятный прогноз, тогда как поликлоны имеют плохой прогноз. Потомство мутировавших стволовых клеток, благодаря их преимуществу в биологической выживаемости перед нормальными гемопоэтическими клетками, может заменять нормальные клетки, вытесняя их из костного мозга посредством пролиферации. Диагноз МДС является окончательным. При миелодиспластическом синдроме (МДС) определенная подгруппа стволовых клеток с мутациями сохраняет способность дифференцироваться в зрелые клетки. Однако из-за неэффективного и медленного созревания зрелые клетки периферической крови начинают уменьшаться. Это также приводит к снижению активности клеток периферической крови [16].



Хотя число предполагаемых генов при МДС велико, исследования секвенирования (рис. 1) выявили лишь ограниченное число из них, соответствующих клеточному механизму действия, компоненты когезина, факторы транскрипции, реакция на повреждение ДНК и молекулы сигнальной трансдукции (рис. 2).



Предполагается, что стромальная среда также играет роль в генерации клона патологических гемопоэтических клеток, но ее участие в развитии МДС плохо изучено. Уже известные молекулярные биомаркеры при МДС демонстрируют корреляцию с пересмотренной Международной прогностической системой оценки (IPSS-R), Системой прогностической оценки на основе классификации ВОЗ (WPSS) и изменениями в системах клинической стадии. Недавно обновленная классификация ВОЗ (2017 г.) [17] все чаще применяется в качестве руководства для алгоритмов диагностики, классификации, прогностики и лечения.

Классификация МДС

Миелодиспластический синдром (МДС) - это миелоидное заболевание с разнообразными клиническими и биологическими проявлениями. Французско-американско-британская классификация (FAB-1982) включает пять категорий, основанных на морфологии и количестве бластов в костном мозге с учетом трех критериев: 1) процент бластов в периферической крови и костном мозге, 2) процент кольцевых сидеробластов и 3) количество моноцитов в периферической крови. Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2001, 2008) модифицирует систему FAB, включая цитогенетические особенности и молекулярную биологию. Последняя классификация ВОЗ (2008 г.) учитывает: 1) периферическую цитопению, 2) процент бластов в периферической крови и костном мозге, 3) процент кольцевых сидеробластов, 4) наличие палочек Ауэра и 5) выявление цитогенетических аномалий (изолированная делеция 5q). Выделены следующие подгруппы: рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами, рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией, рефрактерная анемия с избыточными бластами, неклассифицированный миелодиспластический синдром и миелодиспластический синдром 5qdel [18]

Первичный МДС следует отличать от вторичного МДС, который связан с противоопухолевой или иммуносупрессивной терапией (т-МДС), воздействием токсичных соединений или генетическими аномалиями. Появление

неопластического клона характеризуется диспластическими особенностями и дисфункцией, которые могут влиять на все три линии гемопоэтических клеток. Неэффективное кроветворение, приводящее к недостаточности костного мозга, сопровождается цитопенией периферической крови и является следствием усиления апоптоза, по крайней мере, на поздних стадиях МДС. Исследование молекулярного патогенеза МДС выявило, что примерно у 50% больных первичным МДС имеются хромосомные аномалии. К ним относятся моносомия 5 или 7, трисомия 8, структурные аномалии, такие как потеря Y-хромосомы и делеция длинного плеча хромосомы 5 (синдром 5q), числовые aberrации, такие как 7 или 8. На основе процента бластов (<5%, 5-20%, 20-30%) и наличия >15% кольцевых сидеробластов в костном мозге с <5% бластов, Франко-Американско-Британский (FAB) классифицирует МДС на четыре морфологические категории: рефрактерная анемия (РА), рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ), рефрактерная анемия с избытком трансформирующих бластов (РАИБ-т) и рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами. Пятый морфологический тип - хронический миеломоноцитарный лейкоз, характеризующийся моноцитозом периферической крови ($>1 \times 10^9$ /л). Однако Всемирная организация здравоохранения предлагает пересмотреть эту классификацию с намерением снизить диагностический порог ХММЛ с 30% до 20% бластных клеток. У больных с цитопенией, указывающей на нарушение кроветворения, первоначальный диагноз в первую очередь зависит от цитологического исследования мазков аспирата костного мозга и гистологических результатов трепанобиопсии костного мозга. В ретроспективном анализе мы оценили распространенность отдельных категорий FAB как процент от общего числа случаев МДС, диагностированных в Институте патологии Фрайбургского университета. Всего 63% соответствовали критериям РА/РАРС, 17% - РАИБ, 14% - РАИБ-т и 6% - ХММЛ. Фиброзный вариант МДС наблюдался в 7,67% всех случаев, при этом достоверной разницы по категориям миелофиброза не выявлено: от 2,34% при РА до 15,42-15,84%. Гистологическая оценка трепанобиопсии костного мозга имеет решающее значение для оценки фиброзного или гипоклеточного МДС, поскольку эти закономерности не отражаются при цитологическом исследовании. Комбинированная цитологическая и гистологическая диагностика костного мозга и периферической крови является надежным инструментом первичной диагностики МДС. Дополнительно необходим цитогенетический и молекулярный анализ. В настоящее время риск лейкомической трансформации оценивают с помощью Международной прогностической системы оценки (IPSS), которая предполагает суммирование показателей костномозговых бластов, цитогенетических профилей и параметров цитопении. В контексте

клинических исследований терапевтические стратегии следует рассматривать с учетом возраста пациента, общего состояния здоровья и прогностических параметров [19]

По комплексу морфологических признаков ее можно подразделить на следующие клинические формы (1982):

- Рефрактерная анемия (РА) – чаще всего встречается у больных старше 50 лет. В анализе периферической крови выявляется анемия, ретикулоцитопения, частичная лейкопения или тромбоцитопения, при этом содержание бластных клеток не превышает 1%. При исследовании костного мозга выявляют нормальный или гиперклеточный мозг с увеличением эритроидных клеток и признаками дизэритропоэза. Процент бластов составляет менее 5%.
- «Циркулярная» сидеробластная рефрактерная анемия (ЦРА) – характеризуется наличием «циркулярных» форм эритробластов более чем в 15%.
- Рефрактерная анемия с избыточными бластами (РАИБ) – у этой группы больных наблюдается цитопения с увеличением в 2 или 3 раза, признаки дисмиелопоэза, а также могут присутствовать «кольцевые» сидеробласты. При этом поражение костного мозга колеблется от 5% до 20%, периферической крови - не более 5%. Рефрактерная анемия с избытком бластов в трансформации (РАИБ-т) - бласты периферической крови не превышают 5%, бласты костного мозга составляют от 20% до 30%, наблюдаются признаки дисмиелопоэза при пролиферации гемопоэтических клеток.
- Хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ) характеризуется абсолютным моноцитозом. Изредка наблюдается дисгранулопоэз с увеличением количества гранулоцитов, при этом количество бластов не превышает 5%. В костном мозге обнаруживаются признаки дисмиелопоэза и промоноциты [20].

В 1997 году специалисты USSP предложили новую классификацию, включающую следующие нозологические типы:

- Рефрактерная анемия без «кольцевых» сидеробластов.
 - Рефрактерная анемия с «кольчатыми» сидеробластами.
 - Рефрактерная цитопения с многолинейной дисплазией.
 - Рефрактерная анемия с избыточными бластами.
 - Синдром «5q».
 - Миелодисплазия неуточненная [21]. Это входит в группу острых лейкозов.
- В настоящее время используется следующая классификация MDS (2017):
- МДС с однолинейной дисплазией

- МДС с мультилинейной дисплазией
- МДС с кольцевыми сидеробластами и дисплазией одной линии
- МДС с кольцевыми сидеробластами и многолинейной дисплазией
- МДС с изолированным del(5q)
- МДС-1 с избыточными бластами
- MDS-2 с дополнительными мутациями
- Неклассифицируемый МДС с 1% бластов в периферической крови
- Неклассифицируемый МДС с однолинейной дисплазией или анцитопенией
- Неклассифицируемый МДС, характеризующийся хромосомными аномалиями.

Итак, патогенез МДС связан с нарушением процесса дифференциации клеток костного мозга, что приводит к аномалиям в формировании кроветворной системы. Это приводит к недостатку зрелых клеток крови, что снижает защитные функции организма и может привести к развитию анемии, тромбоцитопении и нейтропении. Классификация МДС проведена с учетом различных факторов, таких как морфологические и генетические особенности опухолевых клеток. Это позволяет более точно определить степень тяжести заболевания и выбрать оптимальную стратегию лечения.

Таким образом, знание патогенеза и классификации МДС позволяет врачам эффективнее назначать терапию, учитывая индивидуальные особенности пациента. Это помогает улучшить прогноз заболевания и увеличить шансы на выживание. Поэтому дальнейшие исследования и развитие новых методов диагностики и лечения МДС имеют большое значение для улучшения результатов лечения этого заболевания.

Список использованной литературы.

1. Османов Е. А. Миелодиспластические синдромы. – 2018.
2. Gluzman D. F. et al. Современная классификация и диагностика миелодиспластических синдромов.
3. Venugopal S., Mascarenhas J., Steensma D. P. Loss of 5q in myeloid malignancies – A gain in understanding of biological and clinical consequences //Blood reviews. – 2021. – Т. 46. – С. 100735.
4. Mondet J., Chevalier S., Mossuz P. Pathogenic roles of S100A8 and S100A9 proteins in acute myeloid and lymphoid leukemia: clinical and therapeutic impacts //Molecules. – 2021. – Т. 26. – №. 5. – С. 1323.
5. Zhang H. F. et al. Comparison of T lymphocyte subsets in aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndromes //Life sciences. – 2017. – Т. 189. – С. 71-75.

6. Демин Д. Э. и др. Влияние минорной короткой изоформы секурина (РТТG1) на транскрипцию существенно отличается от воздействия полной изоформы //Молекулярная биология. – 2020. – Т. 54. – №. 1. – С. 51-59.
7. Колесникова Т. Д. и др. Ген S и UR и его участие в организации эпигенетически репрессированных районов хромосом *Drosophila melanogaster* //Генетика. – 2006. – Т. 42. – №. 8. – С. 1013-1028.
8. Clark D. M., Lampert I. A. Apoptosis is a common histopathological finding in myelodysplasia: the correlate of ineffective haematopoiesis //Leukemia & lymphoma. – 1990. – Т. 2. – №. 6. – С. 415-418.
9. Савченко В. Г. и др. Открытое многоцентровое исследование деферазирока в лечении посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов с миелодиспластическими синдромами, талассемией и другими формами анемий //Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60. – №. 4. – С. 7-14.
10. Lai H. T. et al. Insight into the interplay between mitochondria-regulated cell death and energetic metabolism in osteosarcoma //Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2022. – Т. 10. – С. 948097.
11. Yan G. E., Elbadawi M., Efferth T. Multiple cell death modalities and their key features //World Academy of Sciences Journal. – 2020. – Т. 2. – №. 2. – С. 39-48.
12. Ягмуров О. Д., Насыров Р. А. Судебно-медицинская оценка эффективности иммуногистохимических маркеров в изучении патогенеза и диагностике алкогольной кардиомиопатии.
13. Solier S. et al. Non-apoptotic functions of caspases in myeloid cell differentiation //Cell Death & Differentiation. – 2017. – Т. 24. – №. 8. – С. 1337-1347.
14. Яворковский Л. И. и др. Миелодиспластический синдром: Первичная миелопоэтическая дисплазия //Рига: Зинате. – 1992.
15. Venugopal S., Mascarenhas J., Steensma D. P. Loss of 5q in myeloid malignancies – A gain in understanding of biological and clinical consequences //Blood reviews. – 2021. – Т. 46. – С. 100735.
16. Javan G. T. et al. Erythroblast macrophage protein (Emp): Past, present, and future //European Journal of Haematology. – 2018. – Т. 100. – №. 1. – С. 3-9.
17. Papaemmanuil E. et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes //Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2013. – Т. 122. – №. 22. – С. 3616-3627.
18. Глузман Д. Ф. и др. Современная классификация и диагностика миелодиспластических синдромов //Онкология. – 2017.
19. Приложение А. и др. МКБ 10: D46 Год утверждения (частота пересмотра): 2014 (пересмотр каждые 2 года) ID: KP141 URL: Профессиональные ассоциации.

20. Дудина Г. А., Мабудзаде Ч. К., Глущенко Д. Ю. История изучения классификации и терапии миелодиспластического синдрома (лекция) // Вестник гематологии. – 2021. – Т. 17. – №. 3. – С. 25-38.
21. Liuksiala T. E. Blood Cancer Lineage Identification: A Machine Learning Approach : дис. – 2015.

