

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
факультет медико-фармацевтичних технологій  
кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та  
біохімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ЦИТОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ  
ПРИ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНИХ СИНДРОМАХ»**

Виконав: здобувач вищої освіти 2 курсу 1 групи  
спеціальності «224 Технології медичної  
діагностики та лікування»  
освітньої програми «Лабораторна діагностика»  
Надія СИДОРЕНКО

Керівник: професор ЗВО кафедри клінічної  
лабораторної діагностики, мікробіології та  
біологічної хімії, доктор біологічних наук,  
професор Римма ЄРЬОМЕНКО

Рецензент: професор ЗВО кафедри клінічної  
лабораторної діагностики, мікробіології та  
біологічної хімії, доктор біологічних наук,  
професор Ольга ЛИТВИНОВА

**Харків – 2026 рік**

## АНОТАЦІЯ

Мієлодиспластичний синдром – це гетерогенна група клональних захворювань кісткового мозку, що характеризується порушенням дозрівання клітин крові та підвищеним ризиком трансформації у гострий мієлолейкоз. Актуальність лабораторної діагностики цієї групи захворювань зумовлена їх розповсюдженістю, складністю клінічної картини, необхідністю диференційної діагностики, а також сучасним прогресом у терапевтичному лікуванні. Кваліфікаційна робота викладена на 40 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних експериментальних досліджень, висновків і списку використаних літературних джерел, який містить 41 джерел, з яких 5 – вітчизняних та 36 – іноземних авторів. Робота містить 7 таблиць та 6 рисунків.

*Ключові слова:* мієлодиспластичний синдром, лабораторна діагностика, порушення гемопоєзу, бластні клітини, цитогенетичні дослідження.

## ANNOTATION

Myelodysplastic syndrome is a heterogeneous group of clonal bone marrow disorders characterized by impaired maturation of blood cells and an increased risk of transformation into acute myeloid leukemia. The relevance of laboratory diagnostics for this group of diseases is determined by their prevalence, the complexity of the clinical picture, the need for differential diagnosis, and recent advances in therapeutic treatment. The qualification paper comprises 40 pages of printed text and includes an introduction, a literature review, two chapters of original experimental research, conclusions, and a list of references containing 41 sources, of which 5 are domestic and 36 are by foreign authors. The work includes 7 tables and 6 figures.

*Keywords:* myelodysplastic syndrome, laboratory diagnostics, hematopoiesis disorders, blast cells, cytogenetic studies.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ДО ЇХ ДІАГНОСТИКИ (Огляд літератури)	8
1.1. Мієлодиспластичний синдром: поняття, епідеміологія та класифікація.....	8
1.2. Фактори ризику, механізм розвитку та клінічні прояви мієлодиспластичного синдрому.....	10
1.3. Клініко-лабораторні предиктори перебігу та прогнозу мієлодиспластичних синдромів.....	12
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	18
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	18
2.2. Методи дослідження .....	19
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО МАЗКА КРОВІ ТА ПУНКТАТУ КІСТКОВОГО МОЗКУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НОЗОЛОГІЧНОЇ ФОРМИ.....	24
3.1. Вивчення мазка периферичної крові пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом.....	24
3.2. Дослідження пунктату кісткового мозку та його доцільність у верифікації мієлодиспластичного синдрому.....	28
3.3. Цитохімічні характеристики клітин гранулоцитарного ряду кісткового мозку в пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом	31
РОЗДІЛ 4. ЦИТОГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ.....	36
ВИСНОВКИ.....	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	41
ДОДАТКИ	46

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BCL-2	—	B-cell lymphoma 2
IPSS-R	—	International Prognostic Scoring System – Revised;
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГМЛ	—	гострий мієлоїдний лейкоз;
ГСК	—	гемопоетична стовбурова клітини;
МДС	—	мієлодиспластичний синдром.

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Мієлодиспластичний синдром (МДС) є гетерогенною групою клональних захворювань кісткового мозку, що характеризується порушенням дозрівання клітин крові, недостатньо ефективним гемопоєзом та підвищеним ризиком трансформації у гострий мієлолейкоз (ГМЛ) [16, 26].

Доцільність проведення дослідження та пошук нових лабораторних інструментів у діагностиці МДС обумовлений кількома важливими факторами [30]. По-перше, поширеність захворювання зростає з віком: МДС частіше діагностують у осіб старше 60 років, а середній вік дебюту – близько 70 років. За даними епідеміологічних досліджень, захворюваність у розвинених країнах складає 3–5 випадків на 100 000 населення на рік, і з віком цей показник зростає до 30–40 випадків на 100 000 серед осіб старше 70 років. По-друге, клінічна картина МДС часто є неспецифічною — анемія, підвищена кровоточивість та схильність до інфекцій — що ускладнює раннє «розпізнавання» МДС та робить лабораторні дослідження незамінними. По-третє, МДС потребує ретельної диференційної діагностики з іншими гематологічними захворюваннями, такими як апластична анемія чи гострі лейкози. Зазначене підкреслює значення комплексного лабораторного підходу: морфологічного аналізу кісткового мозку, мазка периферичної крові цитогенетичних і цитохімічних досліджень. Окрім цього, сучасний прогрес у методах корекції – включно з таргетними лікарськими препаратами — підсилює важливість точної і своєчасної клінічної лабораторної діагностики задля покращення результатів лікування [5, 6, 13, 31].

Клінічна лабораторна діагностика МДС має ключове значення для своєчасного встановлення точного діагнозу, визначення типу та прогнозування захворювання, а також для обрання оптимальної стратегії лікування [16, 17, 26]. З огляду на доцільність раннього лабораторного виявлення МДС та недостатню кількість вітчизняних наукових даних з цього

питання, проведення подальших досліджень є надзвичайно актуальним.

**Мета дослідження** – встановити найбільш інформативні клініко-лабораторні маркери для формування алгоритмів диференціальної діагностики нозологічних форм мієлодиспластичного синдрому.

**Завдання дослідження:**

1. Провести патентний пошук існуючих наукових літературних джерел щодо поняття мієлодиспластичного синдрому, класифікації, факторів ризику, механізмів розвитку та клінічних ознак, а також алгоритмів лабораторної діагностики даного синдрому.

2. Вивчити зміни периферичного мазка крові пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом.

3. Дослідити пунктат кісткового мозку та оцінити його гістологічну структуру в пацієнтів із різними нозологічними формами мієлодиспластичного синдрому.

4. Проаналізувати цитохімічні зміни клітин гранулоцитарного ряду кісткового мозку в пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом.

5. Цитогенетичне дослідження мієлодиспластичного синдрому.

**Об'єкт дослідження** – мієлодиспластичний синдром.

**Предмет дослідження** – показники периферичної крові, мазок кісткового мозку, цитохімічні дослідження, цитогенетичні підходи до диференціальної діагностики нозологічних форм МДС.

**Методи дослідження:** клініко-лабораторні, гематологічні, морфологічні, цитогенетичні, цитохімічні, описові та статистичні.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати мають важливе практичне значення для клінічної лабораторної діагностики МДС. Показано, що саме комплексне дослідження периферичної крові, пунктату кісткового мозку, цитохімічних характеристик клітин гранулоцитарного ряду та каріотипу дозволяє своєчасно виявляти кількісні й якісні порушення гемопоезу, характерні для різних нозологічних форм даного синдрому.

Досліджені особливості цитопеній у периферичній крові, морфологічні ознаки дисплазії ростків кровотворення, наявність кільцевих сидеробластів і феномену патологічної локалізації незрілих мієлоїдних клітин можуть бути використані як додаткові діагностичні критерії при диференційній діагностиці МДС з іншими захворюваннями системи крові.

Встановлені цитохімічні зміни (підвищення активності лужної та кислої фосфатаз у гранулоцитарних клітинах) свідчать про порушення функціонального дозрівання клітин і можуть застосовуватися для ранньої діагностики дисфункції гемопоетичних клітин, а також для уточнення ступеня тяжкості патологічного процесу. В свою чергу, результати цитогенетичного аналізу мають прогностичне значення та можуть бути використані для стратифікації пацієнтів за ризиком відповідно до міжнародних прогностичних шкал, що сприяє оптимізації тактики ведення пацієнтів і вибору ефективної корекції.

***Апробація результатів дослідження і публікації.*** Результати кваліфікаційної роботи представлено на Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Військова медицина та медицина катастроф: що має знати кожен» (05-06 грудня 2025 р.), Польща/Україна. Назва доповіді: «Сучасні підходи до лабораторної діагностики мієлодиспластичного синдрому».

***Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.*** Кваліфікаційна робота викладена на 40 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів експериментальних досліджень, висновків і списку використаних літературних джерел, який містить 41 джерел, з яких 5 – вітчизняних та 36 – іноземних авторів. Робота містить 7 таблиць та 6 рисунків.

## РОЗДІЛ 1

# МІЕЛОДИСПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ДО ЇХ ДІАГНОСТИКИ (Огляд літератури)

### 1.1. Мієлодиспластичний синдром: поняття, епідеміологія та класифікація

МДС – це гетерогенна група клональних захворювань кровотворної системи, в основі розвитку яких лежить ураження гемопоетичної стовбурової клітини (ГСК). Захворювання характеризуються неефективним гемопоезом, наявністю диспластичних змін, що охоплюють клітини однієї або кількох ліній мієлопоезу, а також підвищеним ризиком трансформації в ГМЛ [26].

Важливо чітко розрізняти поняття «мієлодисплазія» та «мієлодиспластичні синдроми». Термін мієлодисплазія використовують для позначення морфологічно аномального та функціонально неефективного кровотворення, що виникає внаслідок впливу низки екзогенних і ендогенних чинників, зокрема дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти, вживання алкоголю, наркотичних засобів, дії токсичних хімічних речовин (свинець, миш'як), а також застосування протипухлинних та противірусних препаратів. В свою чергу термін «мієлодиспластичні синдроми» (синоніми – *дисмієлопластичні синдроми, олігобластний лейкоз*) відображає наявність пухлинного захворювання кровотворної тканини клональної природи, яке поєднується з ознаками мієлодисплазії та характеризується прогресивним перебігом і потенціалом злякисної трансформації [16, 28, 32].

На сьогодні в наукових літературних джерелах спостерігається дефіцит епідеміологічних даних щодо МДС. А результати досліджень, на підставі яких можна охарактеризувати цю групу захворювань, містять як порівнювані, так і суперечливі результати. Згідно з більшістю досліджень, попри поодинокі випадки так званого «омолодження» МДС, основна частина пацієнтів належить до осіб похилого віку, з медіаною віку близько 65 років (діапазон

32–88 років). Захворюваність серед чоловіків є вищою, ніж серед жінок, приблизно у 1,7 разів [2, 6, 16, 25, 37].

Дані реєстру SEER Національного інституту онкології США (NCI) свідчать, що розрахункова захворюваність на МДС зростає з віком – від 0,7 випадку на 100 000 населення у віці до 60 років до 20,8–36,3 на 100 000 у віковій групі старше 70 років. Існує приблизно п'ятикратна різниця в ризику розвитку МДС між віком 60 і 80 років, причому в усіх вікових групах МДС частіше діагностується у чоловіків, ніж у жінок (4,5 проти 2,7 на 100 000 населення відповідно) [28, 33].

У дослідженні зазначено, що точна кількість осіб з МДС залишається невідомою через відсутність державних реєстрів. У США щорічно реєструють від 10 000 до 20 000 нових випадків МДС. Середній вік хворих складає 72 роки, при цьому лише 5,8% пацієнтів були молодшими за 50 років. Найнижчий зареєстрований вік складав 30 років (0,4 на 100 000 населення), а найвищий рівень захворюваності припадав на вікову групу 80–90 років (31,3 на 100 000 населення) [33, 35, 37].

В інших дослідженнях наведено дані щодо дитячої захворюваності на МДС, яка становила до 0,01 випадку на 100 000 населення, що відповідало приблизно 4 % усіх гематологічних злоякісних новоутворень у дітей [7, 38].

Аналіз даних Великобританії продемонстрував значні коливання показників захворюваності на МДС, що залежали від чисельності населення та методології розрахунку реєстрових даних. Зокрема, при використанні стандарту реєстру захворюваності населення 1996 року показник становив 1,67 на 100 000 населення, тоді як при застосуванні європейського стандарту 2023 року з включенням МДС до групи онкологічних захворювань цей показник зростав до 4,4 на 100 000 населення. Це свідчить про те, що частина випадків МДС залишається недіагностованою, а реальна захворюваність є вищою [7, 13, 14, 16].

Відповідно до класифікації ВООЗ 2025 року, термін «мієлодиспластичні синдроми» замінено на «мієлодиспластичні новоутворення» (*Myelodysplastic*

*neoplasms, MDS*), що підкреслює їх клональну неопластичну природу [9, 12, 13, 39].

Основні нозологічні форми МДС:

- з низьким вмістом бластів (з мультилінійною дисплазією)
- з кільцевими сидеробластами
- з надлишком бластів (високий ризик трансформації в ГМЛ)
- з ізольованою делецією 5q (MDS-del(5q))
- не класифікований.

Окрема категорія включає: хронічний мієломоноцитарний лейкоз – абсолютний моноцитоз  $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ; ювенільний мієломоноцитарний лейкоз; МДС з кільцевими сидеробластами та тромбоцитозом. Ці нозології не відносять безпосередньо до МДС, але мають спільні морфологічні та молекулярні ознаки [9, 12, 13, 39].

## **1.2. Фактори ризику, механізм розвитку та клінічні прояви мієлодиспластичного синдрому**

Етіологія МДС залишається остаточно не з'ясованою. Встановлено, що ризик розвитку МДС зростає з віком, що пов'язують із накопиченням набутих соматичних мутацій, здатних сприяти клональній експансії та домінуванню окремих популяцій ГСК. У більшості пацієнтів з МДС виявляються хромосомні аномалії, зокрема делеції, дуплікації та структурні перебудови хромосом, що підтверджує клональну неопластичну природу захворювання та відіграє важливу роль у формуванні клінічного фенотипу й прогнозу [17].

Встановлено кореляцію між розвитком МДС та професійним впливом бензолу, пестицидів і гербіцидів, причому сила асоціації зростала зі збільшенням інтенсивності та тривалості експозиції. Також виявлено зв'язок між курінням цигарок і ризиком розвитку МДС, оскільки тютюновий дим є джерелом непрофесійного впливу бензолу. Показано, що куріння асоціюється з хромосомними абераціями, зокрема делеціями 5q та 7q. Водночас результати мета-аналізів залишаються суперечливими, що не дозволяє на сьогодні

зробити однозначні висновки щодо причинно-наслідкового зв'язку між курінням і МДС [25, 28, 30].

МДС не вважається спадковим або вродженим захворюванням. Однак описані поодинокі сімейні випадки, пов'язані з делеціями 5q або 7q, а також із синдромами спадкових тромбоцитарних порушень [21].

Не виявлено достовірних відмінностей у захворюваності на МДС залежно від расової чи географічної належності. Водночас у країнах Азії, порівняно з європейською популяцією, МДС діагностується в більш ранньому віці, при цьому рідше зустрічається делеція 5q та частіше – трисомія 8-ї хромосоми [21, 32, 33, 35].

Отже, розвитку МДС передують вплив низки екзогенних та ендогенних факторів на плюрипотентні ГСК. Аналіз епідеміологічних даних свідчить, що похилий вік, чоловіча стать та куріння є немодифікованими факторами ризику виникнення МДС. Натомість у дітей та осіб молодого віку МДС, як правило, є наслідком первинних генетичних аберацій [36, 37].

Основним патогенетичним механізмом МДС вважається підвищення рівня апоптозу активно проліферуючих ГСК. Процеси програмованої клітинної загибелі асоціюються зі змінами експресії про- та антиапоптотичних білків у клітинах кровотворення. У популяції CD34-позитивних бластних клітин кісткового мозку в хворих на МДС, порівняно з нормою, виявляється зміна співвідношення продуктів експресії онкогенів c-MYC та BCL-2 (B-cell lymphoma 2), які відповідно беруть участь у регуляції апоптозу та виживаності клітин. Важливу роль в індукції апоптозу клітин кісткового мозку відіграє система Fas/Apo-1 (CD95) та його ліганд Fas-L. При імуноцитохімічному дослідженні ці молекули виявляються на поверхневих мембранах клітин при МДС, тоді як у нормі не експресуються на CD34<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup> клітинах [16, 26].

Також встановлено кореляцію між інтенсивністю програмованої загибелі клітин еритробластичного, гранулоцитарного та мегакаріоцитарного рядів, а також стромальних клітин, і рівнем експресії фактора некрозу пухлин

$\alpha$  і трансформуючого фактора росту  $\beta$ . З підвищенням інтенсивності апоптозу при МДС асоціюється також посилена експресія білка p53 [29, 30, 32].

Клінічні прояви МДС залежать від переважного ураження відповідної клітинної лінії гемопоєзу та ступеня цитопенії. Найбільш типовими симптомами є [25, 34, 37]:

- *ознаки анемічного синдрому*: блідість шкірних покривів і слизових оболонок, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, зниження толерантності до фізичного навантаження;

- *прояви нейтропенії*: схильність до частих інфекційних ускладнень, лихоманка, затяжний або рецидивуючий перебіг бактеріальних і грибкових інфекцій;

- *геморагічний синдром, зумовлений тромбоцитопенією*, що проявляється підвищеною кровоточивістю, появою петехій та екхімозів, носовими кровотечами, кровоточивістю ясен та інших слизових оболонок.

У частини пацієнтів можуть спостерігатися спленомегалія та гепатомегалія, які, хоча й не є обов'язковими ознаками МДС, трапляються досить часто та можуть бути пов'язані з компенсаторними механізмами кровотворення або супутніми мієлопроліферативними компонентами [6].

### **1.3. Клініко-лабораторні предиктори перебігу та прогнозу мієлодиспластичних синдромів**

Діагностика МДС здійснюється шляхом виключення інших гематологічних порушень, зокрема ідіопатичної цитопенії невизначеного значення (ICUS), ідіопатичної дисплазії кісткового мозку невизначеного значення (IDUS), клонального гемопоєзу невизначеного потенціалу (CHIP) та клональної цитопенії невизначеного значення (CCUS). Виділяють два типи критеріїв [9, 12, 28, 34]:

#### **1. Обов'язкові:**

- а) цитопенії, що зберігаються понад 6 місяців, зокрема зниження рівня гемоглобіну менше 100 г/л, абсолютної кількості нейтрофілів менше  $1,8 \times 10^9/\text{л}$

та/або кількості тромбоцитів менше  $100 \times 10^9/\text{л}$ , за умови відсутності іншої гематологічної або негематологічної патології, здатної пояснити зазначені зміни;

б) наявність дисплазії щонайменше у 10 % клітин усіх або окремих ростків кровотворення: еритроїдного, гранулоцитарного та мегакаріоцитарного – або 15 % кільцевих сидеробластів, або 5–19% бластних клітин у кістковому мозку.

## **2. Додаткові:**

в) виявлення цитогенетичних порушень (–7 чи  $\text{del}(7q)$ ;  $\text{t}(11;16)$  ( $q23$ ;  $p13.3$ ); –5 чи  $\text{del}(5q)$ ;  $\text{t}(3;21)$  ( $q26.2$ ;  $q22.1$ );  $i(17q)$  чи  $\text{t}(17p)$   $\text{t}(1;3)$  ( $p36.3$ ;  $q21.1$ ); –13 чи  $\text{del}(13q)$ ;  $\text{t}(2;11)$  ( $p21$ ;  $q23$ );  $\text{del}(11q)$ ;  $\text{inv}(3)$  ( $q21q26.2$ );  $\text{del}(12p)$  чи  $\text{t}(12p)$ ;  $\text{t}(6;9)$  ( $p23$ ;  $q34$ );  $\text{del}(9q)$ ;  $\text{idic}(x)$  ( $q13$ ));

г) генетичні маркери.

Характерною ознакою захворювання є наявність цитопенії при дослідженні периферичної крові, що поєднується з нормо- або гіперклітинністю кісткового мозку [34].

Під час діагностики МДС з метою виявлення диспластичних змін необхідно використовувати якісно виготовлені мазки зі свіжого матеріалу, які мають бути адекватно зафіксовані та добре забарвлені. Мазки крові або кісткового мозку, що перебували під дією антикоагулянтів понад дві години, є непридатними для морфологічної оцінки (табл. 1.1). Відсотковий вміст бластних клітин визначають шляхом диференційованого підрахунку 200 лейкоцитів периферичної крові та не менше 500 мієлокаріоцитів кісткового мозку. Одночасно оцінюють частку клітин еритроїдного, гранулоцитарного та мегакаріоцитарного ростків [34, 37, 39].

Під термінами «значущі» або «порогові» диспластичні зміни, відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ, розуміють ознаки дисеритропоезу, дисгранулоцитопоезу або дисмегакаріоцитопоезу, що виявляються щонайменше у 10% клітин відповідної лінії на різних етапах диференціювання.

Таблиця 1.1

Діагностичні критерії різних форм мієлодиспластичного синдрому при дослідженні периферичної крові та кісткового мозку [12, 28, 34, 39]

<i>Форми МДС</i>	<i>Периферична кров</i>	<i>Кістковий мозок</i>
МДС із кільцевими сидеробластами	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемія</li> <li>• Бласти відсутні</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 15\%</math> еритроїдних клітин – кільцеві сидеробласти</li> <li>• Дисплазія тільки за рахунок еритробластичного ряду</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> бластів</li> </ul>
МДС з низьким вмістом бластів (з мультилінійною дисплазією)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитопенія</li> <li>• Бласти відсутні чи визначаються досить рідко</li> <li>• Палички Ауера відсутні</li> <li>• <math>&lt; 1 \times 10^9/\text{л}</math> моноцитів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисплазія в <math>\geq 10\%</math> клітин двох або понад ліній мієлопоезу</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> бластів</li> <li>• Відсутність паличок Ауера</li> <li>• <math>\pm 15\%</math> кільцеподібних сидеробластів</li> </ul>
МДС з надлишком бластів-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитопенія(-ї)</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> бластів</li> <li>• Палички Ауера відсутні</li> <li>• <math>&lt; 1 \times 10^9/\text{л}</math> моноцитів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Однолінійна чи мультилінійна дисплазія</li> <li>• 5-9 % бластів</li> <li>• Палички Ауера відсутні</li> </ul>
МДС з надлишком бластів-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитопенія(-ї)</li> <li>• 5-9 % бластів</li> <li>• Палички Ауера <math>\pm</math></li> <li>• <math>&lt; 1 \times 10^9/\text{л}</math> моноцитів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Однолінійна чи мультилінійна дисплазія</li> <li>• 10-19 % бластів</li> <li>• Палички Ауера <math>\pm</math></li> </ul>
МДС неklasифікований	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитопенія(-ї)</li> <li>• <math>\leq 1\%</math> бластів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дисплазія в <math>&lt; 10\%</math> клітин однієї або понад ліній мієлопоезу (супроводжується цитогенетичною аномалією)</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> бластів</li> </ul>
МДС, асоційований із ізольованим del(5q)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анемія</li> <li>• Кількість тромбоцитів в нормі чи підвищена</li> <li>• Бласти відсутні чи визначаються досить рідко</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальне чи підвищена кількість мегакаріоцитів із гіподольчастими ядрами</li> <li>• <math>&lt; 5\%</math> бластів</li> <li>• Палички Ауера відсутні</li> <li>• Ізольована цитогенетична аномалія del(5q)</li> </ul>

*МДС із кільцевими сидеробластами* провідною клініко-гематологічною ознакою є анемія різного ступеня вираженості, що супроводжується ретикулоцитопенією. Гранулоцитопенія та/або тромбоцитопенія зазвичай відсутні або мають незначний характер. У кістковому мозку виявляють гіперплазію еритроїдного паростка з наявністю еритробластів із ознаками мегалобластoidного кровотворення. Вміст мієлобластів складає менше 5 %. Кільцеві сидеробласти визначаються у кількості до 15 % від усіх клітин еритроїдного ряду. Морфологічні ознаки дисмегакаріоцитопоезу можуть бути відсутніми або проявлятися підвищеним вмістом мегакаріоцитів із диспластичними змінами. Ознаки дисгранулоцитопоезу можуть як виявлятися, так і повністю бути відсутніми. Резерв заліза в більшості випадків варіює від слабо вираженої до повної відсутності, проте інколи може мати гранулярний характер [12, 28, 34, 39].

*МДС з низьким вмістом бластів (з мультилінійною дисплазією)* – відзначається дисплазія двох або трьох ростків кровотворення. Кількість бластних клітин у кістковому мозку, як правило, становить менше 5 %, а в периферичній крові – менше 1 %. У разі залучення еритроїдного ростка можливе виявлення кільцевих сидеробластів [12, 28, 34, 39].

*МДС з надлишком бластів I та II ступенів:* у периферичній крові іноді визначаються бластні клітини, однак зазвичай їх кількість не перевищує 5 %. Часто спостерігається гіпо- або агрануляція гранулоцитів, інколи – з порушенням структури хроматину або сегментації ядер. Тромбоцитопенія, як правило, помірна. У кістковому мозку виявляється дисплазія двох і більше клітинних ліній. Кільцеві сидеробласти трапляються рідко, а їх кількість значно варіює між окремими випадками [12, 28, 34, 39].

*МДС неklasифікований* характерна наявність одно- або мультилінійної цитопенії при нормальному рівні бластних клітин. Морфологічні та цитогенетичні ознаки не дозволяють віднести захворювання до жодної з чітко визначених категорій МДС [12, 28, 34, 39].

МДС, асоційований із ізольованим *del(5q)* – основним клінічним проявом є виражена рефрактерна анемія. Вміст бластних клітин у кістковому мозку становить менше 5 % [12, 28, 34, 39].

Більш повну характеристику змін гемопоезу при МДС забезпечує гістологічне дослідження трепанобіоптатів кісткового мозку. При МДС виявляються порушення нормальної архітекτονіки кісткового мозку, зокрема аномальне розташування клітин еритроїдного та мегакаріоцитарного ростків навколо центральних синусів [38].

Клітини-попередники гранулоцитопоезу, зокрема мієлобласти та промієлоцити, замість переважної локалізації біля поверхні ендоста, рівномірно або дифузно розподіляються по всіх зонах кісткового мозку. Такий феномен аномальної локалізації клітин-попередників гранулоцитопоезу (*ALIP, abnormal localization of immature precursors*) вважається патогномонічною морфологічною ознакою МДС [21, 38].

Приблизно у 10 % випадків МДС може спостерігатися гіпоклітинність кісткового мозку, що зумовлює необхідність проведення диференційної діагностики з апластичною анемією, аутоімунними ураженнями та токсичною мієлопатією. У 10 % хворих з МДС при дослідженні трепанобіоптату кісткового мозку відмічається виражений фіброз [6, 17].

Цитогенетичні аномалії є важливими прогностичними маркерами МДС і з 1997 року були включені до Міжнародної прогностичної шкали (IPSS) як один із ключових параметрів оцінки перебігу захворювання. У подальшому цитогенетичні порушення були інтегровані в оновлену версію шкали IPSS-R, де їх було класифіковано на п'ять груп ризику залежно від типу та складності каріотипових змін (табл. 1.2) [21, 23, 26, 29].

Результати досліджень свідчать про більш несприятливий прогноз у пацієнтів з анеуплоїдіями порівняно з хромосомними абераціями структурного характеру. Крім того, цитогенетична оцінка за шкалою IPSS-R (International Prognostic Scoring System – Revised) використовується як додатковий критерій при визначенні показань до трансплантації ГСК [29].

Водночас слід зазначити, що цитогенетичні порушення та їх клональна еволюція не можуть розглядатися як самостійний клінічний інструмент для динамічного моніторингу прогресування МДС, а повинні оцінюватися у поєднанні з клінічними, морфологічними та молекулярно-генетичними показниками [30, 32, 34].

Таблиця 1.2

Цитогенетичні аномалії при мієлодиспластичному синдромі згідно IPSS-R

Ризик – IPSS-R	Аномалії каріотипу
Дуже низький	Одиничні del 11q, -Y
Низький	Одиничні del 5q, 12p, 20q чи подвійні, включаючи del 5q
Проміжний	Одиничні del 7q, +8, ізохромосома 17q, +19 чи інші будь-які подвійні
Високий	Одиничні інверсії в 3 хромосомі, транслокації та делеції 3q, -7, а також подвійні, включаючи -7/делецію 7q та комплексні
Дуже високий	Понад трьох комплексних аномалій

Специфічна прогностична шкала для пацієнтів з МДС низького ризику ґрунтується на аналізі ступеня тромбоцитопенії та віку пацієнтів. У межах цієї шкали всі цитогенетичні порушення, за винятком нормального каріотипу та делеції 5q (del(5q)), розглядаються як несприятливі прогностичні чинники.

Показано, що вираженість моносомного каріотипу асоціюється зі зниженням загальної виживаності пацієнтів із МДС. Водночас результати іншого дослідження свідчать, що комплексний каріотип, хоча й часто виявляється у хворих на МДС, не є надійним предиктором ризику трансформації захворювання в ГМЛ [17, 25].

Спільним і суттєвим обмеженням усіх наявних прогностичних шкал є відсутність урахування та інтерпретації соматичних мутацій, наявність яких може виступати додатковим фактором, що впливає на клінічний перебіг та прогноз МДС [13, 16, 17].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика хворих

З метою досягнення поставлених завдань було проведено ретроспективне вивчення медичної документації пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом МДС, у лікувально-профілактичних закладах м. Харкова у період з 2024 по 2025 рік. У дослідження було включено 30 медичних карт дорослих пацієнтів (21 чоловіків та 9 жінок) віком від 60 до 80 років.

Встановлення діагнозу МДС проводилося згідно з 5-тим виданням класифікації ВООЗ (2022 рік/ модифікація 2025 рік), що містить детальний опис вмісту бластних клітин у кістковому мозку та периферичній крові, а також, хоча й меншою мірою, кількість диспластично змінених ліній гемопоєзу [12, 28, 34, 39].

Пацієнти згідно з класифікацією МДС ВООЗ були розподілені на 3 групи, в залежності від нозологічної форми:

- 1 група (n=12): 7 чоловіків та 5 жінок – МДС із мультилінійною дисплазією;
- 2 група (n=10): 5 чоловіків та 5 жінок – МДС із надлишком бластів I ступеня;
- 3 група (n=8): 5 чоловіків та 3 жінок – МДС із надлишком бластів II ступеня.

У межах дослідження були проаналізовані виключно результати лабораторних, морфологічних та цитогенетичних досліджень, отримані під час обстеження пацієнтів. Лабораторні та цитогенетичні дослідження виконувалися на базі ТОВ «Медичні технології сучасності плюс».

Всі пацієнти були проінформовані про використання даних лабораторних досліджень з науковою метою та надали письмову згоду.

Дослідження проводилося до вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи про захист та гідність людини в зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенції про права людини і біомедицини (ETS-164), включаючи додатковий протокол до Конвенції щодо біомедичних досліджень від 25.01.2005 р. і законодавством України.

Морфологічні ознаки клітинної дисплазії при МДС проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ та Настановою МОЗ України (табл. 2.1) [12, 28, 34, 39].

*Таблиця 2.1*

Ознаки клітинної дисплазії в периферичній крові та кістковому мозку при МДС

Клітинна лінія	Периферична кров	Кістковий мозок
Еритроцитарна	Оваломакроцитоз, акантоцитоз, стоματοцитоз, дакріоцитоз, ядерні еритроцити, базофільна пунктуація	Дисоціація дозрівання ядра та цитоплазми, двохядерні форми, мегалобласти, каріопікноз, каріорексис, фрагментація ядра, кільцеві сидеробласти, вакуолізація цитоплазми
Гранулоцитарна	Гіперсегментація ядра, псевдопельгеровська аномалія, відсутність чи дефіцит гранул	Зупинка дозрівання на рівні мієлоциту, моноцитоз, пельгеровські форми гранулоцитів, зниження зернистості, зменшення активності мієлопероксидази та лужної фосфатази
Мегакаріоцитарна	Гігантські тромбоцити, гіпогрануляція чи агрануляція пластинок	Виявлення мікроформ та/або одноядерних форм мегакаріоцитів, гомогенність цитоплазми

## 2.2. Методи дослідження

*Підрахунок мазку периферичної крові* проводили згідно з Настанови МОЗ України «00304. Мазок периферичної крові». Мазок крові означає

мікроскопічне дослідження периферичної крові, виконане лікарем на плівці периферичної крові:

- Морфологія клітин крові
- Диференційний підрахунок кількості білих клітин виконується

автоматичним лічильником клітин крові, а потім перевіряють тільки аномальний зразок («позначений» прапорцем, близько 10-20%) [4].

*Мікроскопічна оцінка кісткового мозку.* Мазки, відібрані для оцінки, повинні містити принаймні кілька гемопоетичних грудочок. Перш ніж інтерпретувати результат дослідження кісткового мозку потрібно встановити, чи є забраний матеріал репрезентативним для кісткового мозку. При цій оцінці корисним є перегляд препаратів кісткового мозку одночасно з мазком периферичної крові. Якщо препарат не містить гемопоетичних грудочок або відсоток лімфоцитів і моноцитів перевищує 30 % (стосується дорослих без підозри на інфільтрацію кісткового мозку при лімфопроліферативних захворюваннях), слід підозрювати домішку периферичної крові. У цій ситуації необхідно повторно забрати матеріал як для цитологічного, так і для гістологічного дослідження.

Оцінку мазків слід починати з невеликого збільшення ( $\times 100$ ) з метою візуалізації грудочок, оцінки загального вигляду мазка та розподілу клітин. Потім використовуємо збільшення  $\times 400$  для оцінки технічної якості препарату та виключення скупчень (наприклад, метастатичних клітин, аглютинатів еритроцитів або агрегатів тромбоцитів), визначення кількості мегакаріоцитів, приблизного представлення окремих клітинних ліній, а також наявності рідкісних клітин (мастоцити, остеобласти, остеокласти, негематопоетичні клітини). Детальна оцінка кісткового мозку повинна включати оцінку більше ніж одного препарату із збільшенням  $\times 1000$ . Процентну картину клітин кісткового мозку слід інтерпретувати після оцінки  $\geq 500$  клітин ( $\geq 300$ , якщо мієлограма не потрібна для встановлення діагнозу). Для підрахунку обирали

місця в мазку з рівномірним розподілом клітин, де вони вільно розташовані, без взаємного накладання і без скупчень з порожніми полями навколо [1, 3].

Для оцінки кісткового мозку використовували наступні компоненти [3]:

- 1) клітинність – грудковий клітинний мозок, помірно- (гіпо-) або багатоклітинний (гіперклітинний);
- 2) співвідношення відсотків клітин мієлогемопоетичної лінії до клітин еритропоетичної лінії (М/Е);
- 3) мегакаріопоез;
- 4) наявність клітин, що свідчать про інфільтрацію кісткового мозку під час патологічного процесу;
- 5) фіброз;
- 6) активність системи макрофагів, яка виражається фагоцитозом еритроцитів – наявних у цитоплазмі макрофагів;
- 7) диференціація та дозрівання в окремих клітинних лініях;
- 8) вміст заліза в ретикулоендотеліальній системі та в еритробластих (сидеробласти).

*Цитохімічні дослідження* включали вивчення [8, 22]:

- активності пероксидази;
- вмісту глікогену (вуглеводів);
- активності  $\alpha$ -нафтилацетатестерази;
- активності кислої та лужної фосфатаз.

Пероксидази – це гемопротейні ферменти, які каталізують швидке окиснення різних речовин у присутності перекису водню. При дослідженні клітин гемопоезу у світловому мікроскопі пероксидазна активність у нормі виявляється в клітинах гранулоцитарного ряду (нейтрофілах та еозинофілах) починаючи з мієлобластів і до сегментоядерних форм у вигляді гранул, що заповнюють цитоплазму. Найчастіше пероксидазну реакцію використовують для диференціації бластних клітин мієлоїдного та лімфоїдного походження. У лімфобластих реакція на пероксидазу завжди є негативною. Порівняння активності пероксидаз при різних варіантах лейкозів свідчить, що рівень цього

ферменту може відображати ступінь зрілості цитоплазми гранулоцитарних клітин і функціональний стан пластинчастого комплексу. Зниження активності ферменту в зрілих клітинах може бути наслідком порушень, що виникають уже на рівні плюрипотентних клітин-попередників, і відповідно відображати ступінь вираженості клональних порушень гемопоезу у хворих із МДС [22].

Для виявлення гілкогену у клітинах застосовували ШИК-реакцію з використанням реактиву Шиффа після обробки йодною кислотою (метод Мак-Мануса). При позитивній ШИК-реакції вуглеводи локалізуються виключно в цитоплазмі. У здорових осіб у мієлобластах і промієлоцитах може визначатися слабопозитивна реакція у вигляді дифузного рожевого забарвлення цитоплазми. У міру дозрівання клітин інтенсивність реакції зростає та з'являються гранули. Порушення функції гранулоцитів і їх «омолодження» проявляються зменшенням кількості та розмірів ШИК-позитивних гранул [8].

Активність  $\alpha$ -нафтилацетатестерази визначали за методом Пірса. За своїми властивостями цей фермент подібний до хімотрипсину. Найвища його активність спостерігається в нейтрофільних промієлоцитах і знижується у міру дозрівання клітин. Вважається, що  $\alpha$ -нафтилацетатестераза забезпечує протеолітичну активність і перетравлювальну функцію нейтрофілів. Цитохімічне визначення активності цього ферменту дозволяє диференціювати гранулоцити та монобласти [22].

Вивчення активності кислої фосфатази в клітинах гранулоцитарного ряду проводили за методом Burstone і Li. Кисла фосфатаза бере участь у процесах диференціації, фагоцитозу, піноцитозу та внутрішньоклітинного руйнування. Активність цього ферменту в клітинах-попередниках гранулоцитопоезу є вищою, ніж у зрілих формах [24].

Активність лужної фосфатази в клітинах визначали методом Науhoe та Quaglino в модифікації Karlow. Цей фермент є окисником і бере активну участь у метаболічних процесах клітини, зокрема в синтезі фосфорних сполук, обміні ліпідів і нуклеїнових кислот. Лужна фосфатаза локалізується у

вторинних гранулах. У нормі позитивна реакція на фермент виявляється в мієлоцитах і досягає максимуму в зрілих нейтрофілах та ретикулярних клітинах [24].

*Цитогенетичні дослідження* базувалися на вивченні каріотипування. Метод полягає в ізоляції окремих хромосом методом проточної цитометрії у поєднанні з розшифруванням послідовності геному людини створила передумови для розробки 24-кольорових флуоресцентних зондів, кожен з яких є специфічним для окремої хромосоми. Такі зонди отримують шляхом мічення наборів ДНК-фрагментів, що покривають усю довжину відповідної хромосоми, різними флуоресцентними барвниками. Після цього мічені ДНК-проби об'єднують у суміш і застосовують у реакціях гібридизації з метафазними хромосомними препаратами. У результаті кожна хромосома по всій своїй довжині набуває специфічного флуоресцентного забарвлення. При цитогенетичному аналізі передбачається, що батьківська і материнська копії однієї хромосоми в соматичній клітині маркуються однаковим кольором [10].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при  $p < 0,05$ .

## **РОЗДІЛ 3**

### **ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРИФЕРИЧНОГО МАЗКА КРОВІ ТА ПУНКТАТУ КІСТКОВОГО МОЗКУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМОМ ЗАЛЕЖНО ВІД НОЗОЛОГІЧНОЇ ФОРМИ**

Незважаючи на значний прогрес у молекулярно-генетичних методах діагностики, морфологічне дослідження периферичного мазка крові та пунктату кісткового мозку залишається ключовим етапом у встановленні діагнозу МДС, оцінці активності патологічного процесу та стратифікації ризику захворювання [8, 10, 19].

Аналіз периферичної крові дозволяє виявити характерні ознаки цитопеній, оцінити морфологічні зміни формених елементів крові, зокрема анізоцитоз, поїкілоцитоз, гіпо- або агрануляцію нейтрофілів, а також аномалії мегакаріоцитарної ланки. Водночас дослідження пунктату кісткового мозку дає змогу кількісно та якісно оцінити клітинний склад, визначити відсоткове співвідношення бластних клітин, ступінь дисплазії еритроїдного, гранулоцитарного та мегакаріоцитарного ростків, а також виявити кільцеві сидеробласти, що має вирішальне значення для класифікації МДС відповідно до критеріїв ВООЗ [19].

#### **3.1. Вивчення мазка периферичної крові пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом**

На початковому етапі нами проведено вивчення загального аналізу крові, морфологічне дослідження мазка периферичної крові та встановлення рівня цитопенії (табл. 3.1, табл. 3.2).

У всіх групах пацієнтів спостерігалось достовірне зниження кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну та кількості тромбоцитів. При чому кількість лейкоцитів була достовірно нижчою в 2 та 3 групах пацієнтів. В першій групі даний показник був в межах референтних значень.

Таблиця 3.1

Основні показники загального аналізу крові пацієнтів з різними формами МДС (n=30)

Показник	Референтні значення	Групи пацієнтів (n=30)		
		Група 1 (n=12)	Група 2 (n=10)	Група 3 (n=8)
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	ж – 3,7–4,7 ч – 4,0–5,5	2,8 $\pm$ 0,6*	3,1 $\pm$ 0,8*	2,9 $\pm$ 0,8*
Гемоглобін, г/л	ж – 120-150 ч – 130-170	75,0 $\pm$ 1,6*	88,3 $\pm$ 2,1*	91,6 $\pm$ 2,7*
Колірний показник	0,8-1,0	0,8 $\pm$ 0,03	0,9 $\pm$ 0,04	0,75 $\pm$ 0,05
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,0-9,0	4,0 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 0,5*	2,7 $\pm$ 0,4*
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	150-400	98,4 $\pm$ 6,5*	87,4 $\pm$ 4,3*	54,3 $\pm$ 8,8*

Примітки:

1. n – кількість пацієнтів у групі;
2. \* –  $p \leq 0,05$  – достовірність порівняно з референтними значеннями.

Аналіз клітинного складу периферичної крові 30 пацієнтів з діагнозом МДС у всіх випадках спостерігалася цитопенія (табл. 3.2).

Так, одноросткова цитопенія була виявлена у першій групі пацієнтів (МДС із мультилінійною дисплазією) у 5 осіб (41,6 %), при чому ураження еритроїдного ростка відмічалася у 4 пацієнтів (33,3 %), мегакаріоцитарного – в 1 пацієнта ( 8,3 %). У групі пацієнтів із нозологічною формою МДС із надлишком бластів I ступеня (2 група) спостерігалася ураження еритроїдного ростка лише в 1 пацієнта (10 %). В свою чергу, у осіб з МДС із надлишком

бластів II ступеня (3 група) спостерігалось ураження як еритроїдного ростка в 1 пацієнта (12,5 %), так і мегакаріоцитарного – в 1 пацієнта (12,5 %).

Таблиця 3.2

Порівняльні показники характеру цитопенії в периферичній крові пацієнтів з різними формами МДС (n=30)

Показник	Загальна кількість пацієнтів (n=30)	Групи пацієнтів		
		Група 1 (n=12)	Група 2 (n=10)	Група 3 (n=8)
<i>Одноросткова цитопенія</i>				
Анемія	6 (20 %)	4 (33,3 %)	1 (10 %)	1 (12,5 %)
Лейкопенія	–	–	–	–
Тромбоцитопенія	2 (6,7 %)	1 (8,3 %)	–	1 (12,5 %)
<i>Дворосткова цитопенія</i>				
Анемія+ лейкопенія	4 (13,3 %)	1 (8,3 %)	2 (20 %)	1 (12,5 %)
Анемія + тромбоцитопенія	7 (23,3 %)	3 (25 %)	2 (20 %)	2 (25 %)
Лейкопенія + тромбоцитопенія	5 (16,7 %)	2 (16,6 %)	2 (20 %)	1 (12,5 %)
<i>Трьохросткова цитопенія</i>				
Анемія+ лейкопенія+ тромбоцитопенія	6 (20 %)	1 (8,3 %)	3 (30 %)	2 (25 %)

Зміни в двох ростках кровотворення відмічалось в 16 пацієнтів (53,3 %). Зокрема, у пацієнтів групи 1 анемія + лейкопенія спостерігалась у 1 пацієнта (8,3 %), анемія + тромбоцитопенія – в 3 пацієнтів (25 %), лейкопенія + тромбоцитопенія – в 2 пацієнтів (16,6 %). В пацієнтів з МДС із надлишком бластів I ступеня ураження еритроїдного + міелоїдного ростків спостерігалось

в 2 пацієнтів (20 %), еритроїдного + мегакаріоцитарного – в 2 пацієнтів (20 %), мієлоїдного + мегакаріоцитарного – в 2 пацієнтів (20 %). У групі пацієнтів, що мали діагноз МДС із надлишком бластів II ступеня (3 група пацієнтів) у 4 пацієнтів (50 %) спостерігалось ураження двох ростків гемопоєзу. Зокрема, анемія + лейкопенія – в 1 пацієнта (12,5 %), анемія + тромбоцитопенія – в 2 пацієнтів (25 %), лейкопенія + тромбоцитопенія – в 1 пацієнта (12,5 %).

Ураження всіх трьох ростків кровотворення відмічали в 6 пацієнтів (20 %): в 1 групі – у 1 пацієнта (8,3 %), в 2 групі – в 3 пацієнтів (30 %), в 3 групі – в 2 пацієнтів (25 %).

Кількість еритроцитів та гемоглобіну було достовірно знижено при всіх нозологічних формах МДС. При чому анемія в більшості випадків мала нормохромний характер, на що вказував рівень колірного показника (КП=0,8-0,9), який був в межах референтних значень.

Відмінною рисою якісного складу еритроїдного ростка було виявлення у мазках периферичної крові в всіх групах пацієнтів з МДС кільцевих сидеробластів – еритробластів, у яких залізо у вигляді гранул гемосидерину локалізується навколо ядра, утворюючи кільце, що охоплює не менше 1/3 окружності ядра і складається щонайменше з 5 залізовмісних гранул. Наявність кільцевих сидеробластів при МДС свідчить про порушення процесів еритропоєзу (рис. 3.1).

Стан лейкокону характеризувався помірною лейкопенією у пацієнтів із ураженням двох та трьох ростків кровотворення, в той час як у осіб з односторонньою цитопенією рівень лейкоцитів знаходився в межах норми.

Тромбоцитарний росток характеризувався нормальними величинами середніх значень тромбоцитів у декількох хворих із ураженням одного ростка кровотворення. При порушенні гемопоєзу в двох та трьох ростках тромбоцитопенія спостерігалася практично у всіх пацієнтів із різними нозологічними формами МДС.

Отже, при вивченні гемограми хворих на МДС виявлені кількісні та якісні зміни показників периферичної крові в усіх трьох клітинних лініях (еритроїдному, міелоїдному та мегакаріоцитарному).

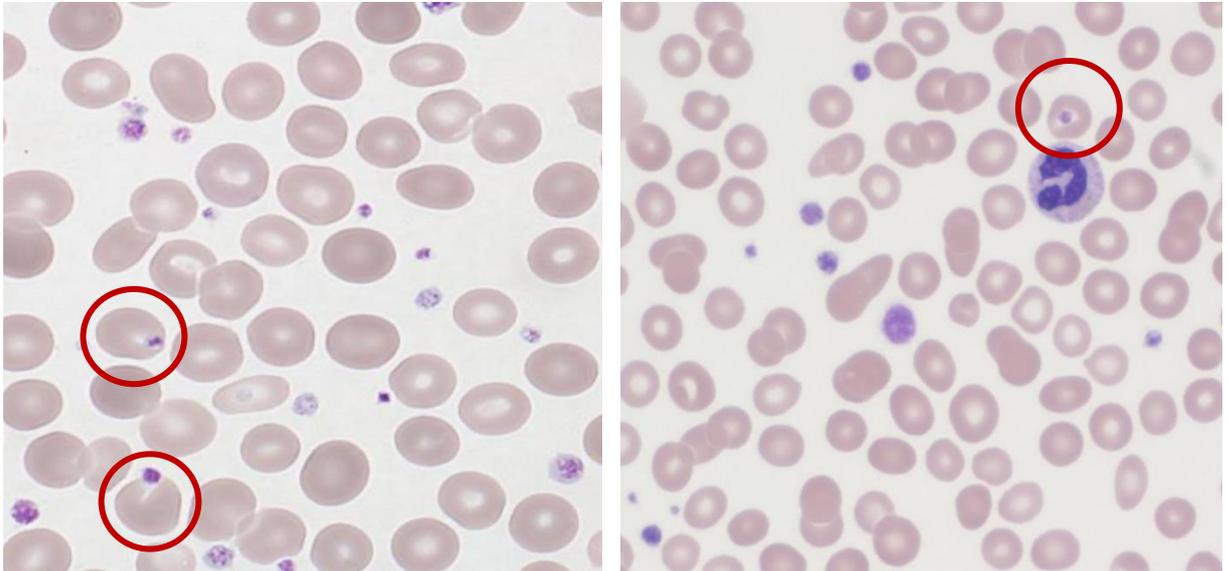


Рис. 3.1 МДС з кільцевими сидеробластами. Фарбування гемато-ксиліном та еозином,  $\times 400$ .

Разом з тим, найбільш виражені зміни параметрів спостерігали у хворих 1 та 2 групи пацієнтів, тобто МДС із мультилінійною дисплазією та МДС із надлишком бластів I ступеня. Вираженість змін гранулоцитарного та тромбоцитарного ростків наростала з прогресуванням МДС.

### **3.2. Дослідження пунктату кісткового мозку та його доцільність у верифікації мієлодиспластичного синдрому**

Для підтвердження діагнозу наступним етапом було вивчення пунктату кісткового мозку та оцінка його гістологічної структури. Нами виявлено порушення кістково-мозкової топографії всіх ростків гемопоезу (табл. 3.3, рис. 3.2).

Встановлено, що у першій групі пацієнтів (МДС із мультилінійною дисплазією) гіперклітинність виявлялася в 66,7 % мазків кісткового мозку, а гіпоклітинність – в 33,3 % (табл. 3.3). У 2 групі пацієнтів (МДС із надлишком

бластів I ступеня) спостерігали всі 3 варіанти клітинності: гіперклітинність в 50 % пацієнтів, нормоклітинність в 1 пацієнта (10 %), гіпоклітинність – в 40 % пацієнтів. У 3 групі пацієнтів (МДС із надлишком бластів II ступеня) відмічали також лише гіперклітинність у 5 пацієнтів (62,5 %) та гіпоклітинність в 3 пацієнтів (37,5 %).

Кількість бластів в 1-й групі пацієнтів <5 % спостерігали в 66,7 % (8 пацієнтів), 5-9 % – в 25 % (3 пацієнтів), 10-19 % – в 8,3 % (1 пацієнта). В 2 групі пацієнтів рівень бластів у 8 пацієнтів (80 %) був 10-19 % та лише в 2 пацієнтів (20 %) – на рівні 5-9 %. У 3-ій групі пацієнтів із МДС з надлишком бластів II ступеня встановлено, що у 7 осіб (87,5 %) рівень бластів 10-19 % та в 1 пацієнта (12,5 %) – 5-9 %.

Таблиця 3.3

Параметри кісткового мозку пацієнтів з різними формами МДС (n=30)

Показник	Групи пацієнтів (n=30)		
	Група 1 (n=12)	Група 2 (n=10)	Група 3 (n=8)
Клітинність (n, %):			
– гіперклітинність	8 (66,7 %)	5 (50 %)	5 (62,5 %)
– нормоклітинність	–	1 (10 %)	–
– гіпоклітинність	4 (33,3 %)	4 (40 %)	3 (37,5 %)
Бласти (n, %):			
– <5 %	8 (66,7 %)	–	–
– 5–9 %	3 (25 %)	2 (20 %)	1 (12,5 %)
– 10–19 %	1 (8,3 %)	8 (80 %)	7 (87,5 %)
Резерв заліза в кістковому мозку (n, %):			
– підвищений	9 (75 %)	7 (70 %)	6 (75 %)
– норма	2 (16,7 %)	2 (20 %)	1 (12,5 %)
– знижений	1 (8,3 %)	1 (10 %)	1 (12,5 %)

Резерв заліза в кістковому мозку у першій групі пацієнтів у 9 пацієнтів (75 %) підвищений, лише у 2 пацієнтів (16,7 %) в нормі, та в 1 пацієнта (8,3 %) знижений. У 2 групі пацієнтів даний показник підвищений в 70 % (7 пацієнтів), в нормі в 20 % (2 пацієнти) та знижений в 10 % (1 пацієнта). У 3 групі пацієнтів резерв заліза був підвищений в 75 % (6 пацієнтів), в нормі – в 12,5 % (1 пацієнта) та знижений в 12,5 % (1 пацієнта).

Для мієлоїдного ростка характерною ознакою є патологічна локалізація незрілих клітин – ALIP (abnormal localization of immature myeloid precursors). Цей феномен – скупчення мієлобластів та промієлоцитів в центральній частині кістково-мозкових лакун, в той час як зазвичай вони локалізуються вздовж ендотеліальної мембрани. Скупчення 5 та понад клітин описується як «агрегат», а 3-5 клітин – як «кластер». Відомо, що про патологічну локалізацію клітин можна свідчити тільки в тому випадку, якщо в кожному зрізі препарату наявні щонайменше три агрегати або клітинні кластери [15, 20].

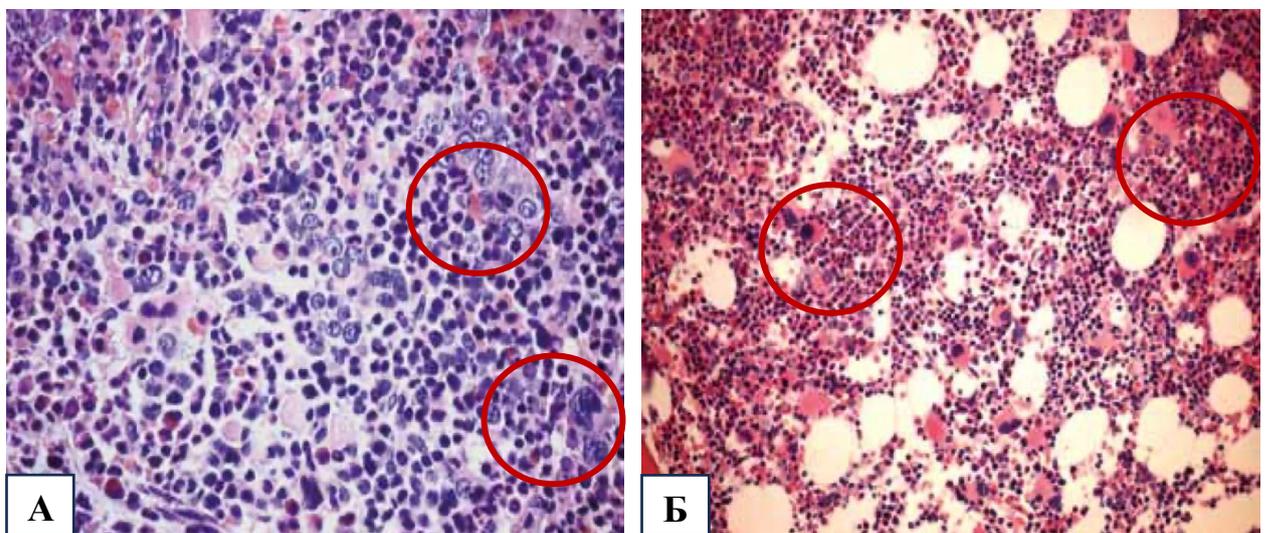


Рис. 3.2. А) Гіперплазія еритроїдної лінії клітин із наявністю мегалобластоїдних форм та двоядерних еритробластів. Фарбування гематоксиліном та еозином,  $\times 400$ . Б) Гіперплазія кровотворної тканини зі збільшенням кількості клітин гранулоцитарного ряду та мегакаріоцитів. Фарбування гематоксиліном та еозином,  $\times 200$ .

З боку еритропоезу виявляються ділянки блоку дозрівання, які локалізуються як в інтра-, так і в паратрабекулярних зонах. Картина ушкодження мікрооточення формується за рахунок вогнищ набряку та екстравазації еритроцитів, що виникають унаслідок ушкодження синусоїдів, васкулітів, фіброзу, а також збільшення кількості плазматичних клітин, тучних клітин, лімфоцитів, макрофагів і нерідко – гемофагоцитозу.

Найбільш виражені зміни відмічали в мегакаріоцитарному ростку у вигляді накопичень мікромегакаріоцитів, порушення синусоїдальної орієнтації та паратрабекулярної локалізації диспластичних та пікнотичних мегакаріоцитів (рис. 3.3).

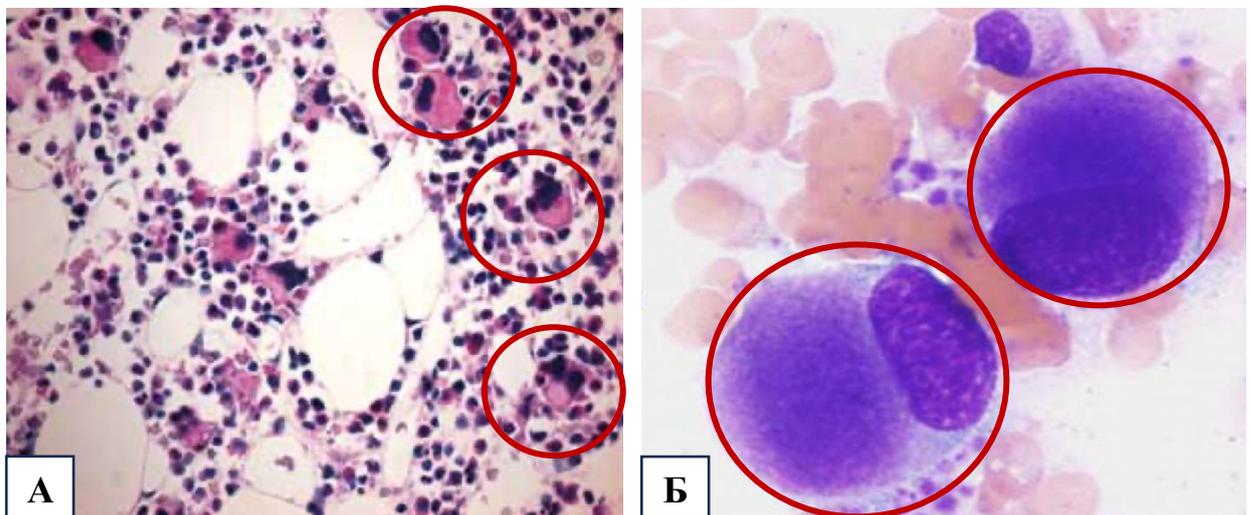


Рис. 3.3. А) Мегакаріоцити з гіпосегментованими ядрами. Фарбування гематоксиліном та еозином,  $\times 200$ . Б) Мегакаріоцити мають нормальні розміри або дещо менші за норму та характеризуються моно- або гіполобованими ядрами. Фарбування за Гімзом,  $\times 400$ .

У більшості випадків відзначається переважання запальних змін із високим вмістом плазматичних і тучних клітин та лімфоцитів.

Морфологічні ознаки дисплазії ростків кровотворення є визначальним компонентом сукупності діагностичних критеріїв МДС.

### **3.3. Цитохімічні характеристики клітин гранулоцитарного ряду кісткового мозку в пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом**

З літературних джерел відомо, що при МДС морфологічні зміни гемопоетичних клітин кісткового мозку характеризуються значною різноманітністю та в окремих випадках є морфологічно невідмінними від змін, що спостерігаються при мегалобластних анеміях, гетероімунних цитопеніях та інших захворюваннях системи крові, а також при вторинних порушеннях гемопоезу. Крім цього, морфологічні зміни не є строго специфічними для первинної мієлопоетичної дисплазії й не завжди відображають процеси дистемопоезу, які облігатно передують пухлинній клональній трансформації гемопоетичних клітин [26, 27, 30, 40].

На нашу думку, найбільш оптимальним підходом є оцінка метаболічних процесів, що відбуваються в кровотворних клітинах, з метою раннього виявлення їх функціональної дисфункції [38]. З цією метою доцільним є застосування цитохімічних методів дослідження. Вони дають можливість орієнтовно визначати кількісні зміни певних речовин як у загальній популяції клітин, так і на рівні індивідуальних клітин.

З огляду на суперечливість даних наукової літератури щодо цитохімічних характеристик клітин гранулоцитарного ряду кісткового мозку при МДС, нами було проведено дослідження клітин цього ростка (незрілих та зрілих) кровотворення у мазках кісткового мозку пацієнтів з різними варіантами мієлопоетичної дисплазії [6, 11, 18].

Всі цитохімічні коефіцієнти нейтрофільного ряду кісткового мозку (як зрілих, так і незрілих форм клітин) практично не відрізнялися між досліджуваними групами. Однак, рівень лужної фосфатази в зрілих клітинах був вірогідно вищий в 2-ій групі пацієнтів порівняно з 1-ю ( $0,38 \pm 0,051$  проти  $0,21 \pm 0,043$ ), так само як і в 3-ій групі ( $0,45 \pm 0,047$  проти  $0,21 \pm 0,043$ ). Також в 3-ій групі пацієнтів рівень кислої фосфатази був а 1,6 разів вищий аніж в 1-ій групі ( $1,63 \pm 0,015$  проти  $1,01 \pm 0,020$ ).

У пацієнтів усіх груп із МДС при забарвленні на пероксидазу серед незрілих клітин переважали клітини з нульовим ступенем активності, в свою чергу, в зрілих клітинах гранулоцитарного ряду зміни активності ферменту не були досить значними (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Цитохімічні коефіцієнти клітин нейтрофільного ряду кісткового мозку в пацієнтів з МДС (n=30)

Показник	Групи пацієнтів (n=30)		
	Група 1 (n=12)	Група 2 (n=10)	Група 3 (n=8)
<i>Зрілі клітини нейтрофільного ряду</i>			
Глікоген	2,65±0,142	2,85±0,137	2,82±0,140
Пероксидаза	1,72±0,091	1,65±0,088	1,71±0,090
Лужна фосфатаза	0,21±0,043	0,38±0,051*	0,45±0,047*
Кисла фосфатаза	1,01±0,020	1,06±0,019	1,63±0,015*
<i>Не зрілі клітини нейтрофільного ряду</i>			
Глікоген	1,06±0,13	1,23±0,11	1,36±0,15
Пероксидаза	95,4±2,45	92,6±2,13	97,3±1,88
Лужна фосфатаза	0,55±0,17	0,61±0,13	0,67±0,12
Кисла фосфатаза	1,38±0,15	1,45±0,18	1,50±0,16

Примітки:

1. n – кількість пацієнтів у групі;
2. \* –  $p \leq 0,05$  – достовірність порівняно з 1-ю групою пацієнтів.

При вивченні вмісту глікогену в клітинах кісткового мозку хворих на МДС зафіксоване підвищення рівня даного показника як у зрілих, так і в незрілих елементах за рахунок переважання клітин з 2-ю та 3-ю ступенем активності. Ці дані дещо суперечливі щодо незрілості гранулоцитарних клітин, оскільки збільшення кількості та величини гранул глікогену в цих

клітинах свідчать про ступінь їх зрілості. Це підтверджує висока активність кислої фосфатази.

Активність лужної фосфатази в клітинах гранулоцитарного ряду кісткового мозку у хворих на МДС знаходилися в межах фізіологічної норми. Ймовірно, виявлення даних цитохімічних порушень в клітинах свідчать про порушення процесів функціонального дозрівання з менш вираженими порушеннями метаболічних і ферментативних процесів, що відповідають за фагоцитоз.

Встановлено, що вивчення цитохімічних характеристик клітин нейтрофільного ряду кісткового мозку у хворих на гіпопластичний варіант МДС дозволяє виявити низку особливостей, що мають важливе діагностичне значення. Зокрема:

- тенденцію до підвищення сумарного цитохімічного коефіцієнта глікогену у зрілих формах нейтрофілів на тлі значної варіабельності його вмісту в окремих клітинах;
- зниження сумарного цитохімічного коефіцієнта глікогену в незрілих формах нейтрофільного ряду, зумовлене зменшенням кількості ШИК-позитивних клітин за однакового рівня глікогену в кожній клітині;
- підвищення цитохімічного коефіцієнта лужної та кислої фосфатаз у зрілих і незрілих формах нейтрофілів кісткового мозку, що обумовлено збільшенням кількості позитивно реагуючих клітин при низькому рівні ферментативної активності в кожній клітині;
- зниження цитохімічного коефіцієнта пероксидази у зрілих формах нейтрофілів, зумовлене низькою активністю ферменту в кожній клітині (зменшення частки клітин із 2-м та 3-м ступенями активності) при незмінній кількості позитивно реагуючих клітин.

В основі патогенезу МДС лежать генетичні та епігенетичні порушення, зокрема посилене метилювання промоторних ділянок генів у стовбурових та незрілих гемопоетичних клітинах-попередниках. Ці зміни призводять до порушення процесів дозрівання і диференціювання клітин кровотворення,

посилення апоптозу та формування стійкої цитопенії в периферичній крові. Водночас зазначені генетичні й епігенетичні порушення зумовлюють проліферативні переваги патологічних клонів клітин у кістковому мозку, що може призводити до розвитку гострого гемобластозу.

Отже, можемо стверджувати, що стандартне цитогенетичне дослідження відіграє одну з провідних ролей у верифікації діагнозу МДС, оскільки дозволяє проаналізувати повний хромосомний набір клітин кісткового мозку. За даними літератури, хромосомні аномалії у пацієнтів із вперше встановленим діагнозом МДС виявляються приблизно у 50 % випадків. Водночас частота виявлення хромосомних аберацій значно зростає – до 80% – у пацієнтів, які мають вторинний МДС. Це підкреслює важливість цитогенетичного аналізу не лише для первинної діагностики МДС, але й для оцінки перебігу захворювання, прогнозу та ефективності терапії.

## РОЗДІЛ 4

### ЦИТОГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ В ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ

З огляду на значну клінічну різноманітність МДС, цитогенетичні дослідження посідають ключове місце в лабораторній діагностиці, оскільки дозволяють виявити клональні хромосомні порушення, що лежать в основі розвитку захворювання. Каріотип є найважливішим діагностичним і прогностичним параметром при МДС та є патологічним приблизно у 50 % пацієнтів. Окрім цього, виявлення таких цитогенетичних аномалій, як делеції, моносомії, трисомії та комплексні каріотиби, має не лише діагностичне, а й прогностичне значення, оскільки ці зміни інтегровані до міжнародних прогностичних шкал, зокрема IPSS та IPSS-R [34, 41].

Окремі хромосомні порушення, такі як ізольована делеція довгого плеча 5-ї хромосоми або аномалії 7-ї хромосоми, визначають специфічні нозологічні підтипи МДС та асоціюються з особливостями клінічного перебігу захворювання. Тому на заключному етапі нашої роботи було проведене вивчення каріотипу пацієнтів із МДС (рис. 4.1, рис. 4.2).

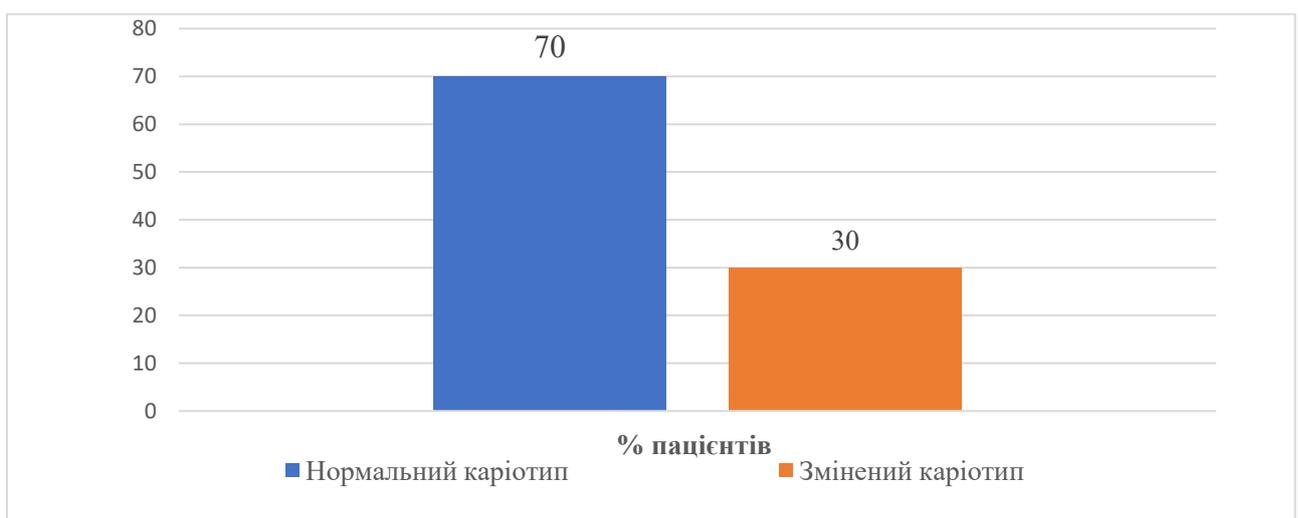


Рис. 4.1. Вивчення каріотипу в пацієнтів із різними нозологічними формами МДС

Встановлено, що нормальний каріотип у всіх пацієнтів визначався в 21 пацієнтів (70 %) та в 9 пацієнтів (30 %) спостерігали зміну каріотипу.

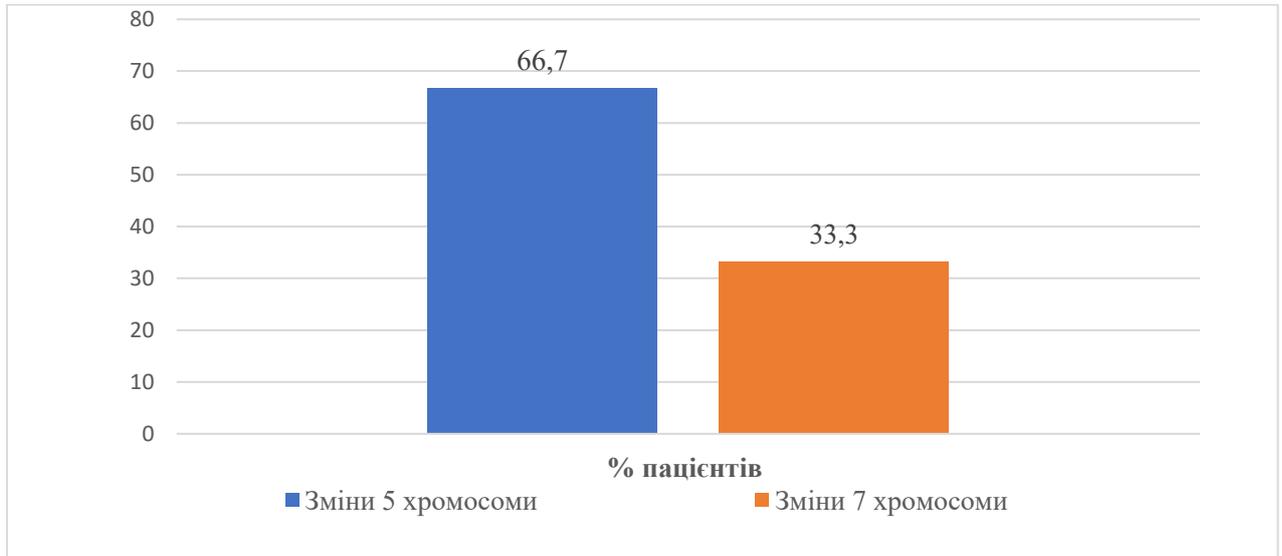


Рис. 4.2. Характеристика пацієнтів зі зміненим каріотипом

Згідно з літературними даними, які корелюють з нашими дослідженнями, найбільш поширеними поодинокими хромосомними порушеннями були моносомія 5 або делеція довгого плеча 5-ї хромосоми ( $-5/\text{del}(5q)$ ), які виявлялися у 6 із 9 пацієнтів (66,7 %) (рис. 4.3). В інших пацієнтів – 33,3 % (3 пацієнта) спостерігали моносомію 7 ( $-7$ ).

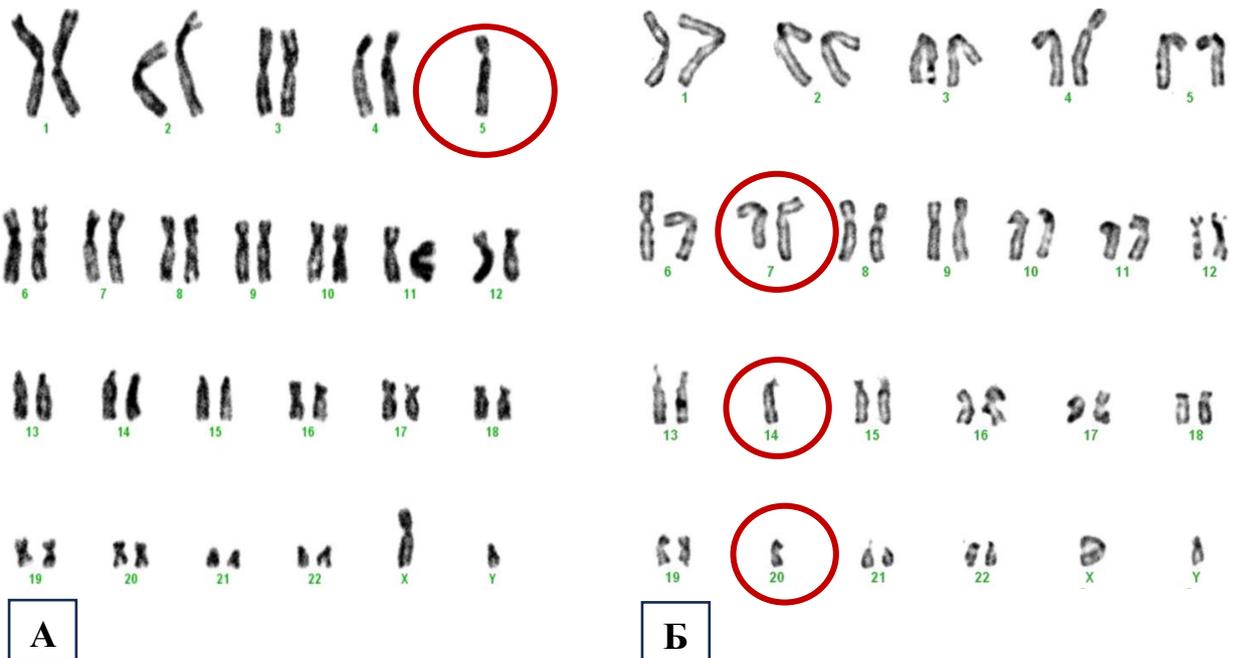


Рис. 4.3. А) G-бендинговий каріотип, що демонструє 45, XY, ( $-5/\text{del}(5q)$ ),  $-5$ .  
Б) G-бендинговий каріотип, що демонструє 44, XY,  $\text{del}(7)(q22q31)$ ,  $-14$ ,  $-20$ .

Ми спостерігали лише зміни 5-ї хромосоми ( $-5/\text{del}(5q)$ ) у вигляді поодиноких хромосомних аномалій. Отримані результати узгоджуються з даними, отриманими в дослідженнях, проведених у Німеччині та Австрії, Швейцарії і Греції. В інших наукових джерелах встановлено, що  $-5/\text{del}(5q)$  є найпоширенішою хромосомною аномалією в пацієнтів із первинним МДС.

Моносомія 7 як поодинокі хромосомна аномалія була виявлена лише в 3 пацієнтів (33,3 %) у нашому дослідженні, що відповідає літературним даним, отриманим при вивченні МДС в Азії, однак є нижчим показником порівняно з результатами, які повідомили про частоту 15% серед 40 індійських пацієнтів із МДС, де моносомія 7 була найпоширенішою хромосомною аномалією.

## ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та розв'язання актуального наукового завдання клінічної лабораторної діагностики, спрямованого на поглиблення сучасних уявлень про патогенетичні механізми розвитку мієлодиспластичних синдромів та їх клініко-лабораторні прояви.

1. Проведено аналіз наукових джерел і патентний пошук, здійснений з метою вивчення актуального стану проблеми мієлодиспластичного синдрому в сучасній гематології та клінічній лабораторній діагностиці. Обґрунтування мети та завдань дослідження дало змогу проаналізувати сучасні підходи до клініко-діагностичної тактики у пацієнтів із різними нозологічними формами мієлодиспластичного синдрому, що базуються на комплексному лабораторному оцінюванні показників периферичної крові, морфологічного стану кісткового мозку, цитогенетичних та молекулярно-генетичних змін. Особливу увагу приділено порушенням гемопоезу, дисбалансу процесів клітинної проліферації та апоптозу, а також морфофункціональним змінам клітин кровотворення, які визначають клінічний перебіг, прогноз і ризик трансформації даного синдрому у гострий мієлоїдний лейкоз.

2. У ході дослідження периферичного мазка крові пацієнтів встановлено, що для всіх нозологічних форм мієлодиспластичного синдрому характерним є розвиток цитопеній різного ступеня вираженості, зниження кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну та тромбоцитів, що свідчить про порушення ефективного гемопоезу. Лейкопенія була більш вираженою у пацієнтів із ураженням двох і трьох ростків гемопоезу. Важливою морфологічною ознакою еритроїдного ростка у всіх групах пацієнтів було виявлення кільцевих сидеробластів. Одноросткова цитопенія частіше зустрічалася при МДС із мультілінійною дисплазією, тоді як у пацієнтів із надлишком бластів переважали дво- та трьохросткові цитопенії.

3. Дослідження пунктату кісткового мозку свідчило про наявність виражених порушень всіх ростків гемопоезу: в усіх групах пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом спостерігали варіабельність клітинності кісткового мозку з переважанням гіперклітинності. Рівень бластних клітин корелював із нозологічною формою захворювання. У більшості пацієнтів незалежно від групи відзначалося підвищення резерву заліза в кістковому мозку, що свідчить про порушення утилізації заліза в процесі еритропоезу. Також відмічали явища дисплазії еритроїдного, мієлоїдного та особливо мегакаріоцитарного ростків, з наявністю мегалобластоїдних форм, двоядерних еритробластів, патологічної локалізації незрілих мієлоїдних клітин, а також накопичення диспластичних мегакаріоцитів.

4. Цитохімічне дослідження клітин мієлоїдного ряду кровотворення в пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом дозволило виявити порушення метаболічних та ферментативних процесів, що супроводжують неефективний гемопоез. Загалом, більшість цитохімічних показників у зрілих і незрілих нейтрофілах не мали суттєвих міжгрупових відмінностей, що свідчить про відносну збереженість базових метаболічних механізмів у клітинах гранулоцитарного ряду.

5. Цитогенетичне дослідження пацієнтів із мієлодиспластичним синдромом показало, що у 30 % обстежених виявлялися клональні хромосомні порушення, тоді як у 70 % пацієнтів каріотип залишався нормальним. Серед виявлених цитогенетичних аномалій домінували поодинокі порушення 5-ї хромосоми у вигляді моносомії або делеції довгого плеча ( $-5/\text{del}(5q)$ ), а також моносомія 7. Отримані результати узгоджуються з даними міжнародних досліджень та підтверджують ключову роль цитогенетичного аналізу в діагностиці та прогнозуванні перебігу мієлодиспластичного синдрому, зокрема в ідентифікації нозологічних підтипів захворювання та стратифікації пацієнтів за міжнародними прогностичними шкалами.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Білько Д., Пахаренко М. Особливості функціонування гемопоетичних клітин-попередників кісткового мозку хворих на мієлодиспластичний синдром у культурі *in vitro* і в гелевих дифузійних камерах *in vivo*. *Наукові записки НаУКМА. Біологія і екологія*. 2022. № 5. С. 33–38.
2. Медведь В. І., Грицай І. М., Гусєва А. Є. Мієлодиспластичний синдром під час вагітності. *Запорізький медичний журнал*. 2022. № 5(134). С. 630–634.
3. Мікроскопічна оцінка кісткового мозку. *Empendium*. URL: [https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.VI.C.6.2.#google\\_vignette](https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.VI.C.6.2.#google_vignette) (дата звернення 30.12.2025).
4. Настанова 00304. Мазок периферичної крові : Настанова МОЗ України від 07.05.2015. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3186> (дата звернення 30.12.2025).
5. Фільченков О., Абраменко І., Завелевич, М. Мієлодиспластичні новоутворення/синдроми у п'ятому перегляді класифікації ВООЗ гематолімфоїдних пухлин. *Oncology*. 2022. № 26(4). Р. 235–248.
6. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2020. Vol. 383(14). Р. 1358–1374.
7. Chisholm K. M., Bohling S. D. Childhood Myelodysplastic Syndrome. *Clinics in laboratory medicine*. 2023. Vol. 4(43). Р. 639–655.
8. Comparison of flow cytometry with other modalities in the diagnosis of myelodysplastic syndrome / J. S. Pembroke et al. *International journal of laboratory hematology*. 2022. Vol. 44(2). Р. 313–319.
9. Comparison of the 2022 World Health Organization Classification and International Consensus Classification in myelodysplastic syndromes/neoplasms / W. H. Lee et al. *Blood Cancer J*. 2024. Vol. 14(1). Р. e57.
10. Cytogenetics and molecular genetics of myelodysplastic neoplasms /

Y. Ning et al. *Best practice research. Clinical haematology*. 2023. Vol. 36(4). P. e101512.

11. Evaluation of utility of immunohistochemistry markers as a tool for objective diagnosis of low-grade myelodysplastic syndrome in routine reporting: Prospective observational study / R. Juneja et al. *Indian journal of pathology microbiology*. 2022. Vol. 6(4). P. 879–885.

12. Fifth edition WHO classification: myeloid neoplasms / X. Chen et al. *Journal of clinical pathology*. 2025. Vol. 78(5). P. 335–345.

13. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2023. Vol. 98(8). P. 1307–1325.

14. Germ line predisposition variants occur in myelodysplastic syndrome patients of all ages / S. Feurstein et al. *Blood*. 2022. Vol. 14 (24). P. 2533–2548.

15. Haferlach T. The Molecular Pathology of Myelodysplastic Syndrome. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2019. Vol. 86(1). P. 24–29.

16. Hasserjian R. P. Myelodysplastic Syndrome Updated. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2019. Vol. 1(86). P. 7–13.

17. Hasserjian R. P., Germing U., Malcovati L. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2023. Vol. 142(26). P. 2247–2257.

18. Immunophenotypic changes of monocytes in myelodysplastic syndrome and clinical significance / L. Li et al. *Clinical and experimental medicine*. 2025. Vol. 23(3). P. 787–801.

19. Improving the diagnosis of myelodysplastic syndrome by red blood cell parameters / Y. Zhu et al. *Clinical translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2023. Vol. 25(10). P. 2983–2990.

20. Invernizzi R., Quaglia F., Porta M. G. Importance of classical morphology in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Mediterr J. Hematol. Infect. Dis.*

2015. Vol. 7 (1). P. e2015035.

21. Kennedy J. A., Ebert B. L. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35 (9). P. 968–974.

22. Kern W., Van de Loosdrecht A. Flow cytometry in the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*. 2023. Vol. 104(1). P. 10–11.

23. Liu Y., Calzone K., McReynolds L. J. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome: Genetic counseling and transplant implications. *Seminars in hematology*. 2024. Vol. 61(6). P. 370–378.

24. Multiparameter flow cytometry in the evaluation of myelodysplasia: Analytical issues: Recommendations from the European LeukemiaNet/International Myelodysplastic Syndrome Flow Cytometry Working Group / A. Porwit et al. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*. 2023. Vol. 104(1). P. 27–50.

25. Myelodysplastic syndrome: diagnosis, treatment and prognosis (literature review) / S. Baidurin et al. *Georgian medical news*. 2023. Vol. 334. P. 103–107.

26. Myelodysplastic syndromes / H. Li et al. *Nature reviews. Disease primers*. 2022. Vol. 8 (1). P. e74.

27. Myelodysplastic Syndromes with Bone Marrow Fibrosis: An Update / A. G. Jain et al. *Annals of laboratory medicine*. 2022. Vol. 42(3). P. 299–305.

28. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / P. L. Greenberg et al. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017. Vol. 15(1). P. 60–87.

29. Myelodysplastic Syndromes: Laboratory Workup in the Context of New Concepts and Classification Criteria / M. Sanz-De Pedro et al. *Current hematologic malignancy reports*. 2018. Vol. 13(6). P. 467–476.

30. Oster H. S., Van de Loosdrecht A. A., Mittelman M. Diagnosis of myelodysplastic syndromes: the classic and the novel. *Haematologica*. 2025. Vol. 110(2). P. 300–311.

31. Quality of life considerations in myelodysplastic syndrome: not only

fatigue / P. Niscola et al. *Expert review of hematology*. 2024. Vol. 17(8). P. 407–410.

32. Schratz K. E., DeZern A. E. Genetic Predisposition to Myelodysplastic Syndrome in Clinical Practice. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2020. Vol. 34(2). P. 333–356.

33. Shallis R. M., Zeidan A. M. Management of the Older Patient with Myelodysplastic Syndrome. *Drugs aging*. 2021. Vol. 38(9). P. 751–767.

34. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia / M. Rudelius et al. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2023. Vol. 48 (1). P. 113–130.

35. The utility of a myeloid mutation panel for the diagnosis of myelodysplastic syndrome and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm / W. Ibrar et al. *International journal of laboratory hematology*. 2021. Vol. 43(6). P. 1501–1509.

36. Tran T. B., Siddon A. J. Molecular findings in myeloid neoplasms. *International journal of laboratory hematology*. 2023. Vol. 45(4). P. 442–448.

37. Wang W., Khoury J. D. Where diagnosis for myelodysplastic neoplasms (MDS) stands today and where it will go: The role of flow cytometry in evaluation of MDS. *Cytometry. Part B, Clinical cytometry*. 2023. Vol. 104(1). P. 12–14.

38. Weeks L. D., Ebert B. L. Causes and consequences of clonal hematopoiesis. *Blood*. 2023. Vol. 142(26). P. 2235–2246.

39. Xu M. L., Hasserjian R. P. Updates in Classification of Myelodysplastic Syndrome. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. 2023. Vol. 29(3). P. 122–129.

40. Yuen L. D., Hasserjian R. P. Morphologic Characteristics of Myelodysplastic Syndromes. *Clinics in laboratory medicine*. 2023. Vol. 43(4). P. 577–596.

41. E Inahass Y., Youssif, L. Cytogenetic features in primary myelodysplastic syndrome Egyptian patients. *Journal of advanced research*. 2018. Vol. 10. P. 77–83.