APLASTIK ANEMIYANI DAVOLASHDA IMMUNOSUPRESSIV TERAPIYA VA SUYAK ILIGI TRANSPLANTATSIYASINING SAMARADORLIGINI TAHLIL QILISH.

Mahliyo A. Alisherova
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Tibbiy radiologiya kafedrasi assistenti
Toshkent, O‘zbekiston, e-mail: mahliyoalisherova1994@gmail.com

Usmonov Sherzodbek
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Davolash fakulteti talabasi
Toshkent, O‘zbekiston, e-mail: Usmonovsherzodbek2212@gmail.com
https://doi.org/10.5281/zenodo.20039724

Annotatsiya

Aplastik anemiya (AA) – suyak iligi yetishmovchiligi, periferik qonda pansitopeniya va suyak iligining giposellulyarligi bilan tavsiflanadigan kam uchraydigan, ammo hayot uchun xavfli patologiyadir. Ushbu maqolada AAning patogenezi, epidemiologiyasi va zamonaviy davolash strategiyalari atroflicha tahlil qilingan. Statistik ma’lumotlarga ko‘ra, kasallanish darajasi Osiyo mamlakatlarida (yiliga 100 000 aholiga 0,39–0,50) Amerika va Yevropaga (0,23) nisbatan sezilarli darajada yuqoridir. Maqolaning asosiy maqsadi immunosupressiv terapiya (IST) va allogen gematopoetik ildiz hujayralari transplantatsiyasi (HSCT) ning klinik samaradorligini qiyosiy baholashdan iborat. Tahlillar shuni ko‘rsatadiki, IST (ATG + siklosporin) tarkibiga eltrombopagning qo‘shilishi terapevtik javobni 80% gacha oshiradi. Biroq, 40 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda HLA-mos birodar donordan o‘tkazilgan HSCT 90-95% gacha omon qolish ko‘rsatkichini ta’minlovchi yagona kurativ usul bo‘lib qolmoqda. Shuningdek, maqolada haploidentik transplantatsiya (haplo-HSCT) va gen terapiyasi kabi yangi yo‘nalishlarning istiqbollari muhokama qilinadi.

Abstract

Aplastic anemia (AA) is a rare but life-threatening condition characterized by bone marrow failure, peripheral blood pancytopenia, and bone marrow hypocellularity. This article provides a comprehensive analysis of the pathogenesis, epidemiology, and modern treatment strategies of AA. According to statistical data, the incidence rate is significantly higher in Asian countries (0.39–0.50 per 100,000 population per year) compared to America and Europe (0.23). The main objective of this study is to comparatively evaluate the clinical effectiveness of immunosuppressive therapy (IST) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The analysis shows that the addition of eltrombopag to IST (ATG + cyclosporine) increases the therapeutic response rate up to 80%. However, in patients under 40 years of age, HSCT from an HLA-matched sibling donor remains the only curative treatment, providing survival rates of up to 90–95%. The article also discusses the prospects of emerging approaches such as haploidentical transplantation (haplo-HSCT) and gene therapy.

Абстракт

Апластическая анемия (АА) — это редкое, но угрожающее жизни состояние, характеризующееся недостаточностью костного мозга, панцитопенией периферической крови и гипоклеточностью костного мозга. В данной статье представлен всесторонний анализ патогенеза, эпидемиологии и современных стратегий лечения АА. Согласно статистическим данным, уровень заболеваемости значительно выше в странах Азии (0,39–0,50 на 100 000 населения в год) по сравнению с Америкой и Европой (0,23). Основной целью данного исследования является сравнительная оценка клинической эффективности иммуносупрессивной терапии (IST) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSCT). Анализ показывает, что добавление элтромбопага к IST (ATG + циклоспорин) увеличивает уровень терапевтического ответа до 80%. Однако у пациентов моложе 40 лет HSCT от HLA-совместимого родственного донора остаётся единственным радикальным методом лечения, обеспечивая выживаемость до 90–

95%. В статье также рассматриваются перспективы новых подходов, таких как гаплоидентичная трансплантация (haplo-HSCT) и генная терапия.

Kalit so‘zlar: aplastik anemiya, immunosupressiv terapiya, suyak iligi transplantatsiyasi, antitimotsit globulin, eltrombopag, haploidentik transplantatsiya, gematopoetik ildiz hujayralari.

Kirish

Aplastik anemiya (AA) – bu suyak iligi yetishmovchiligi bilan kechadigan kam uchraydigan kasallik bo‘lib, periferik qonda pansitopeniya (barcha qon hujayralarining kamayishi) va suyak iligida xatarli infiltratsiya yoki retikulin tolalarining giperplaziyasi kuzatilmagan holda giposellulyarlik (hujayralarning kamayishi) bilan tavsiflanadi [1]. Aplastik anemiya butun dunyo bo‘ylab gematologik kasalliklar orasida muhim o‘rinni egallab, nafaqat tibbiy, balki ijtimoiy-iqtisodiy muammo sifatida ham katta ahamiyat kasb etmoqda. AA bilan kasallanish Amerika va Yevropa mamlakatlarida yiliga 100000 aholiga taxminan 0,23 ni tashkil qilsa [2], Osiyo mamlakatlarida bu ko‘rsatkich yiliga 100000 aholiga 0,39–0,50 gacha ko‘tariladi [3, 4]. Xitoyda o‘tkazilgan epidemologik tadqiqotlar yillik insidensiyani 1 million aholiga 3-4 ta deb baholaydi. Ushbu farqlar genetik omillar, ekologik ta’sirlar va infeksion agentlarning roli bilan izohlanadi[1.12.14]. Global Burden of Disease (GBD) ma’lumotlariga ko‘ra, aplastik anemiya bilan bog‘liq nogironlik va o‘lim ko‘rsatkichlari rivojlanayotgan mamlakatlarda yuqori. Bu, asosan, diagnostika imkoniyatlarining cheklanganligi, erta bosqichda tashxis qo‘yishdagi qiyinchiliklar va zamonaviy davolash usullarining yetarli darajada qo‘llanilmasligi bilan bog‘liq. [2]. Markaziy Osiyo hududida aplastik anemiya bo‘yicha to‘liq epidemologik ma’lumotlar mavjud emas, ammo mintaqadagi gematologiya markazlarining hisobotlari kasallik insidensiyasi Yevropa ko‘rsatkichlaridan yuqori ekanligini ko‘rsatadi. [19].

Aplastik anemiyaning ijtimoiy ahamiyati, asosan, kasallikning yoshlarda ko‘p uchraydiganligi, uzoq muddatli va qimmat davolanishni talab qilishi, shuningdek bemorlarning ish qobiliyatini yo‘qotishi bilan belgilanadi. 20-30 yoshdagi bemorlarda kasallik ko‘pincha mehnatga layoqatli yoshga to‘g‘ri keladi, bu esa jamiyat uchun katta iqtisodiy yo‘qotishlarga olib keladi. Shuningdek, aplastik anemiya bilan og‘rigan bemorlarda infeksion asoratlar va qon ketish xavfi yuqori bo‘lib, ular doimiy tibbiy kuzatuv va tez-tez kasalxonaga yotqizilishni talab qiladi. [2.9.10]. Shu bilan birga, kasallik patogenezida immun tizimining disfunksiyasi va gemopoetik hujayralarga qarshi yo‘naltirilgan autoimmun jarayonlar markaziy o‘rinni egallaydi. T-limfotsitlar faolligining ortishi va sitokinlar muvozanatining buzilishi suyak iligi hujayralarining apoptoziga olib keladi, bu esa o‘z navbatida gemopoezning chuqur turg‘unligini keltirib chiqaradi.[1.2]

Hozirgi vaqtda diagnostika usullari takomillashib borayotgan bo‘lsa-da, ko‘p hollarda kasallikning etiologik omili noma’lum bo‘lib qolmoqda. Bu esa davolash strategiyasini tanlashda va prognostik ko‘rsatkichlarni aniqlashda muayyan qiyinchiliklar tug‘diradi. Ayniqsa, mintaqamizning o‘ziga xos iqlim va ekologik sharoitida kasallikning klinik kechishi hamda terapevtik samaradorlikni baholash bo‘yicha tizimli tadqiqotlar o‘tkazish zarurati mavjud.([3] [4])

Yuqoridagilarni inobatga olgan holda, aplastik anemiyaning hududiy xususiyatlarini o‘rganish, zamonaviy immunosupressiv terapiya usullarini optimallashtirish va asoratlarning oldini olish mexanizmlarini takomillashtirish gematologiya sohasidagi ustuvor ilmiy yo‘nalishlardan biri hisoblanadi. Bu nafaqat klinik natijalarni yaxshilash, balki bemorlarning uzoq muddatli hayot sifatini ta’minlash va ijtimoiy reabilitatsiya samaradorligini oshirish imkonini beradi.([5] [6])

Maqsad.

Ushbu maqolaning maqsadi og‘ir aplastik anemiyani davolashda qo‘llaniladigan ikki asosiy terapevtik yondashuv — immunosupressiv terapiya (IST) hamda allogen gematopoetik ildiz hujayra (suyak iligi) transplantatsiyasi (HSCT) ning klinik samaradorligini, uzoq muddatli omon qolish ko‘rsatkichlarini va qaytalanish xavfini qiyosiy tahlil qilishdan iborat.

Asosiy qism

APLASTIK ANEMIYA PATOGENEZI VA ETIOLOGIYASI

Aplastik anemiya patogenezining asosini gematopoetik ildiz hujayralarining otoimmun mexanizmlar bilan yo‘q qilinishi tashkil etadi. Ushbu jarayonda sitotoksik T-hujayralar (CD8+) va

yordamchi T-hujayralar (CD4+) asosiy rol o‘ynaydi. Patologik jarayon bir necha bosqichda rivojlanadi: [11].

Birinchisi – gematopoetik ildiz hujayralarida antigenga xos molekulalarning ekspressiyasi buzilishi. Turli omillar (infeksiyalar, dorilar, toksinlar) ta’sirida ildiz hujayralari yuzasida o‘zgartirilgan antigentlar paydo bo‘ladi. Ikkinchi bosqich – antigen-prezentovchi hujayralar tomonidan ushbu antigentlarni T-hujayralarga taqdim etilishi. Uchinchi bosqich – T-hujayralarning klonal proliferatsiyasi va aktivatsiyasi. Aktivatsiyalangan T-hujayralar tomonidan interferon-gamma (IFN-γ), tumor nekroz faktori-alfa (TNF-α) va interleykin-2 (IL-2) kabi yallig‘lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqariladi. Ushbu sitokinlar gematopoetik ildiz hujayralarining apoptozini kuchaytiradi va gematopoezni bevosita inhibe qiladi. [6.7.9].

Etiologik jihatdan aplastik anemiya idiopatik (70-80%) va ikkilamchi (20-30%) shakllarga bo‘linadi. Ikkilamchi aplastik anemiya quyidagi omillar bilan bog‘liq: Dori vositalari va kimyoviy moddalar – xloramfenikol, karbamazepin, fenitoin, sulfonamidlar, allopurinol, tiyazid diuretiklari, benzol va uning hosilalari. Bu moddalarning ba’zilari dozaga bog‘liq (sitostatiklar), ba’zilari esa idiosinkratik reaksiyalar natijasida (xloramfenikol) aplaziyaga sabab bo‘ladi. [10]. Infeksiyalar – virusli gepatit (A, B, C, E viruslari), Epstein-Barr virusi, sitomegalovirus, parvovirus B19, HIV. Gepatit bilan bog‘liq aplastik anemiya (hepatitis-associated aplastic anemia – HAAA) alohida klinik shakl sifatida ajratiladi va og‘ir kechishi bilan xarakterlanadi. Ushbu shaklda transplantatsiya natijalari ISTga nisbatan sezilarli darajada yaxshi. [11,14,25]. Immun kasalliklar – timoma, sistemik qizil yuguruk, revmatoid artrit, eozinofiliya bilan kechadigan miyalgiya sindromi. [11].Irsiy omillar – Fanconi anemiyasi, dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond sindromi kabi irsiy suyak iligi yetishmovchiligi sindromlari. Ushbu shakllar odatda yosh yoshda namoyon bo‘ladi va transplantatsiya davolashning yagona samarali usuli hisoblanadi. [11,4]

APLASTIK ANEMIYA DIAGNOSTIKASI

Aplastik anemiya diagnostikasi klinik, laborator va instrumental tekshiruvlar kompleksini o‘z ichiga oladi. Kasallikning klinik ko‘rinishi pansitopeniya darajasiga bog‘liq bo‘lib, anemiya (charchoq, rangparlik, nafas qisilishi), neytropeniya (takrorlanuvchi infeksiyalar, isitma, og‘iz bo‘shlig‘i yaralari) va trombositopeniya (teri osti qon quyilishlar, burun qonashi, gingival qonash) belgilari bilan namoyon bo‘ladi. [25,26,20]. Periferik qon tahlili – pansitopeniya aniqlanadi. Eritrotsitlar odatda normotsitar va normoxromdir. Retikulotsitlar soni mutlaq qiymatda (mutlaq retikulotsitlar soni $<20\times10^9$/L) pasaygan. Neytrofillar $<1.5\times10^9$/L, trombotsitlar $<100\times10^9$/L. Og‘ir aplastik anemiya mezonlari: neytrofillar $<0.5\times10^9$/L, trombotsitlar $<20\times10^9$/L, retikulotsitlar $<20\times10^9$/L. [11,15,18].

Suyak iligi aspiratsiyasi va trepanobiopsiyasi – tashxisni tasdiqlashda asosiy usul hisoblanadi. Trepanobiopsiyada hujayralilik 25% dan past (yoki yoshga qarab me’yordan 30% kam) bo‘ladi. Gematopoetik hujayralar kamaygan, yog‘ hujayralari ko‘paygan. Megakariotsitlar soni keskin kamaygan yoki butunlay yo‘q. Ko‘pincha limfotsitlar, plazmatik hujayralar va mast hujayralar nisbiy ko‘payishi kuzatiladi. Aspiratsiyada "bo‘sh" namuna olinishi mumkin ("dry tap").[19,21].

Differentsial diagnostika – aplastik anemiyani suyak iligi giposellyulyarligi bilan kechadigan boshqa kasalliklardan (mielodisplastik sindrom, paroksizmal tungi gemoglobinuriya, hipersellyulyar aplastik anemiya, irsiy suyak iligi yetishmovchiligi sindromlari) farqlash muhimdir. MDS da odatda displastik o‘zgarishlar, sitogenetik anomaliyalar mavjud. PNH qizil qon hujayralarida CD55 va CD59 molekulalarining yo‘qolishi bilan xarakterlanadi. Irsiy shakllarni aniqlash uchun diepoksibutan (DEB) yoki mitomisin S testi o‘tkaziladi. [18,21, 23]. ATGga androgenlar, granulotsit-koloniya stimulyatsiya qiluvchi omil, mikofenolat mofetil yoki sirolimus qo'shish orqali uni yaxshilashga qaratilgan ko'plab urinishlar javob berish darajasini yoki uzoq muddatli natijalarni o'zgartira olmadi [7]. Aplastik anemiyada gematopoetik o'sish omillari samarasizdir. Shu sababli, trombopoetinning sintetik mimetikasi bo'lgan eltrombopag refrakter (davolashga chidamli) aplastik anemiyasi bo'lgan bemorlarda faollik ko'rsatgani kutilmagan hol edi. Bemorlarning taxminan yarmida qon ko'rsatkichlarining uch hujayra yo'nalishida ham sezilarli yaxshilanishi kuzatildi va ko'p hollarda bu yaxshilanish preparat to'xtatilganidan keyin ham uzoq vaqt saqlanib qoldi [18, 17]. Eltrombopag dastlabki standart immunosupressiv terapiyaga qo'shilganda, u umumiy javob berish darajasini taxminan 80% gacha va

to'liq javob berish darajasini taxminan 50% gacha sezilarli darajada oshirdi, bunda bemorlarda ko'pincha tez gematologik tiklanish kuzatildi [10].

Bugungi kunga kelib, relaps va miyeloid saratonga evolyutsiya darajalari faqat immunosupressiya bilan davolangan tarixiy nazorat guruhlaridagi darajalarga o'xshash yoki undan past bo'lib ko'rinadi. Eltrombopag refrakter og'ir aplastik anemiya bilan og'rigan bemorlarda qo'llash uchun tasdiqlangan va AQSh oziq-ovqat va farmatsevtika idorasiga aplastik anemiya uchun dastlabki terapiya sifatida immunosupressiv vositalar bilan birgalikda qo'llash uchun ariza taqdim etilgan. Ikkala holatda ham ma'lumotlar bitta markaz va cheklangan miqdordagi bemorlardan olingan. RACE (Og'ir Aplastik Anemiyali Bemorlarni Birinchi Darajali Davo sifatida Ot ATG + Siklosporin bilan Eltrombopag bilan yoki unsiz solishtiruvchi Prospektiv Randomizatsiyalangan Ko'p Markazli Tadqiqot; ClinicalTrials.gov raqami, NCT02099747) nomli Yevropaning ko'p markazli tadqiqoti eltrombopagni ATG bilan birgalikda randomizatsiyalangan protokol asosida sinovdan o'tkazmoqda. [13] Suyak iligi hujayraliligi hamda CD34+ va progenitor hujayralar sonining ortishi eltrombopagning suyak iligi ildiz hujayralariga bevosita ta'sirini ko'rsatadi [50]. Aplastik anemiya bilan og'rigan bemorlar qonida trombopoetin kontsentratsiyasi juda yuqori [15], ammo eltrombopag interferon-gamma mavjudligida retseptor bilan bog'lanish blokadasidan qochib o'tishi mumkin (Alvarado L, Larochelle A: shaxsiy muloqot). Bugungi kunga kelib, eltrombopag kabi yangi davolash usullari joriy etilganidan beri, keksa bemorlardagi davo natijalari haqidagi ma'lumotlar hali ham kam. Biz ushbu tadqiqotda aplastik anemiya bilan og'rigan bemorlarning xalqaro miqyosdagi katta kogortasini retrospektiv tahlil qilib, kelajakda qo'llaniladigan davolash strategiyalariga ma'lumot berish maqsadida, keksa bemorlardagi davo tanlovi va uning natijalarini yoshroq populyatsiya bilan solishtirib o'rgandik. [16]

IMMUNOSUPRESSIV TERAPIYA

Immunosupressiv terapiya aplastik anemiya patogenezidagi otoimmun mexanizmlarni blokirovka qilishga qaratilgan. IST HLA-mos keluvchi donori bo‘lmagan yoki transplantatsiya uchun kontrendikatsiyalari bo‘lgan bemorlarda birinchi qator davolash usuli hisoblanadi. [3,2,9]. Antitimotsit globulin (ATG) + siklosporin A (CsA) kombinatsiyasi ISTning asosiy komponenti hisoblanadi. ATG – bu timotsitlarga qarshi olingan poli- yoki monoklonal antitanalar aralashmasi bo‘lib, T-hujayralarni bevosita yo‘q qiladi va ularning funksiyasini inhibe qiladi. ATG ning ikki turi mavjud: ot ATG (hATG) va quyon ATG (rATG). Yevropada 2022-yildan boshlab hATG qayta mavjud bo‘ldi va tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, hATG rATGga nisbatan yuqori samaradorlikka ega. ATG dozasi 3-5 kun davomida 10-40 mg/kg/kun dozada vena ichiga yuboriladi. Siklosporin A (5 mg/kg/kun, og‘iz orqali) uzoq muddat (6-12 oy) qo‘llaniladi va qon darajasi 200-400 ng/ml oralig‘ida saqlanadi. [11,14,13]. Eltrombopag – trombopoetin retseptor agonisti bo‘lib, IST samaradorligini oshirishda qo‘llaniladi. So‘nggi yillarda o‘tkazilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, ATG+CsA+eltrombopag kombinatsiyasi faqat ATG+CsA ga nisbatan yuqori javob darajasi va tezroq gematologik tiklanishga olib keladi. [17]. Eltrombopag 150 mg/kun dozada (Sharqiy Osiyo populyatsiyasida 100 mg/kun) og‘iz orqali qo‘llaniladi. Davolash odatda 3-6 oy davom ettiriladi, ba’zi hollarda uzoq muddat talab qilinishi mumkin. IST natijalari bir qator omillarga bog‘liq. Yoshi yosh bo‘lgan bemorlarda (40 yoshgacha) javob darajasi yuqori (70-80%), katta yoshdagi bemorlarda (60 yoshdan katta) bu ko‘rsatkich 50-60% gacha pasayadi. Neytrofillar soni $<0.2\times10^9$/L bo‘lgan bemorlarda (vSAA) javob darajasi past. [6,25,26]. Retikulotsitlar soni $<10\times10^9$/L bo‘lgan bemorlarda prognoz nisbatan yomon. IST bilan davolashda 3 oylik javob darajasi 40-50%, 6 oylik javob darajasi 60-70% ni tashkil etadi. To‘liq javob (normal yoki deyarli normal qon ko‘rsatkichlari) 20-30% hollarda kuzatiladi. [10,8,7]. IST bilan bog‘liq asoratlar qatoriga quyidagilar kiradi: ATG infuziyasiga bog‘liq reaktsiyalar (isitma, toshmalar, serumsimon kasallik – 30-50%), infeksiyalar (IST davrida neytropeniya davom etganligi sababli yuqori xavf), klonal evolutsiya (ISTdan keyin 5-10 yil ichida mielodisplastik sindrom yoki o‘tkir leykemiya rivojlanish xavfi 5-15% ni tashkil etadi), paroksizmal tungi gemoglobinuriya klonining kengayishi (ISTdan keyin PNH kloni 20-30% hollarda aniqlanadi). Qaytalanish darajasi ISTdan keyin 20-30% ni tashkil etadi, bu ko‘pincha siklosporin A ni erta to‘xtatish bilan bog‘liq. [3,4].

ALLOGENIK SUYAK ILIGI TRANSPLANTATSIYASI

Allogenik gematopoetik ildiz hujayralari transplantatsiyasi aplastik anemiyani davolashda yagona kurativ usul hisoblanadi. Transplantatsiyaning maqsadi – buzilgan gematopoezni sog‘lom donor hujayralari bilan almashtirish va immun patologik jarayonlarni bartaraf etishdir. [19,14].

HLA-mos keluvchi birodar donor (MSD) transplantatsiyasi – yosh bemorlarda (40 yoshgacha) birinchi qator davolash usuli hisoblanadi. MSD transplantatsiyasida 5 yillik umumiy omonlik 80-90% ni tashkil etadi. Yosh bemorlarda (20 yoshgacha) bu ko‘rsatkich 90-95% gacha yetadi. Asoratlar: o‘tkir graft-versus-host disease (GVHD) 30-50% hollarda rivojlanadi, surunkali GVHD 20-40% hollarda kuzatiladi. Transplantatsiya bilan bog‘liq o‘lim (TRM) 10-20% ni tashkil etadi. Katta yoshdagi bemorlarda (40-60 yosh) MSD transplantatsiyasi natijalari nisbatan yomonroq: 5 yillik OS 70-80%, TRM 20-30%.[6,8,10]. Alternativ donor transplantatsiyalari – HLA-mos keluvchi birodar donori bo‘lmagan bemorlarda HLA-mos keluvchi qarindosh bo‘lmagan donor (MUD), haploidentik donor (haplo-HSCT) yoki kindik qoni transplantatsiyasi qo‘llaniladi. MUD transplantatsiyasi natijalari MSD transplantatsiyasiga yaqinlashmoqda. Zamonaviy preparativ rejimlar va GVHD profilaktikasi tufayli MUD transplantatsiyasida 5 yillik OS 70-80% ni tashkil etadi. Biroq donor qidiruv vaqti (3-6 oy) vaqt omili muhim bo‘lgan vSAA da muammo tug‘dirishi mumkin. [11,12,14].

Haploidentik transplantatsiya – so‘nggi yillarda eng jadal rivojlanayotgan yo‘nalishlardan biridir. Post-transplant siklofosfamid (PTCy) asosidagi GVHD profilaktikasi haplo-HSCT natijalarini sezilarli darajada yaxshiladi. Haplo-HSCT quyidagi afzalliklarga ega: donor deyarli barcha bemorlarda mavjud (ota-ona, bola, aka-uka), donor qidiruv vaqti minimal (2-4 hafta), preparativ rejimlarning moslashuvchanligi. Liu L va boshqalar (2024) tomonidan o‘tkazilgan ko‘p markazli prospektiv tadqiqot haplo-HSCT va IST+eltrombopagni birinchi qator terapiya sifatida solishtirdi.

Kindik qoni transplantatsiyasi – donor qidiruv vaqti qisqa, GVHD talablari past. Biroq, kindik qonida ildiz hujayralar soni cheklangan, implantatsiya vaqti uzoq (21-28 kun), bu infeksion asoratlar xavfini oshiradi. Kindik qoni transplantatsiyasi asosan bolalar va vazni past bemorlarda qo‘llaniladi. [6].

IST VA HSCT NISBIY SAMARADORLIGI: QIYOSIY TAHLIL

Aplastik anemiyani davolashda IST va HSCT o‘rtasidagi tanlov bir qator omillarga bog‘liq. Ushbu ikki yondashuvni solishtirganda quyidagi jihatlarni hisobga olish muhimdir: [4,9].Bemor yoshi – yosh chegarasi tarixan 40 yosh deb qabul qilingan bo‘lsa-da, so‘nggi yillarda bu chegara o‘zgarib bormoqda. 40 yoshgacha bo‘lgan bemorlarda MSD transplantatsiyasi birinchi qator davolash hisoblanadi. 40-60 yosh oralig‘ida IST va HSCT o‘rtasidagi tanlov donor mavjudligi, bemorning umumiy holati va komorbid kasalliklariga qarab belgilanadi. 60 yoshdan katta bemorlarda transplantatsiya bilan bog‘liq o‘lim xavfi yuqori bo‘lganligi sababli, IST birinchi qator terapiya hisoblanadi. Biroq, konditsion rejimlarning yaxshilanishi bilan katta yoshdagi bemorlarda ham transplantatsiya natijalari yaxshilanmoqda. [17,19,26]. Kasallik og‘irligi – vSAA (neytrofillar $<0.2\times10^9$/L) bo‘lgan bemorlarda IST samaradorligi past (javob darajasi 30-40%) va transplantatsiyaga erta murojaat qilish ko‘rsatilgan. vSAA da MSD yoki haplo-HSCT natijalari ISTga nisbatan yaxshiroq. [17]. Donor mavjudligi – HLA-mos keluvchi birodar donor mavjud bo‘lganda, transplantatsiya yosh bemorlarda birinchi qator terapiya hisoblanadi. Alternativ donor (MUD, haplo) transplantatsiyalari IST samarasiz bo‘lgan hollarda ikkinchi qator terapiya sifatida qo‘llaniladi, biroq birinchi qator haplo-HSCT ning IST+eltrombopag bilan solishtirganda afzalliklari ko‘rsatilgan. [11].Klonal evolutsiya xavfi – ISTdan keyin MDS/leykemiya rivojlanish xavfi 5-10 yil ichida 5-15% ni tashkil etadi. HSCTdan keyin esa donor hujayralarida bu xavf sezilarli darajada past. Shu sababli, Fanconi anemiyasi va boshqa irsiy suyak iligi yetishmovchiligi sindromlarida transplantatsiya birinchi qator davolash hisoblanadi. [10,14]. Hayot sifati – muvaffaqiyatli transplantatsiya qilingan bemorlarda gematopoetik funksiya to‘liq tiklanadi va immunosupressiv dorilarga ehtiyoj qolmaydi. IST bilan davolangan bemorlarda esa uzoq muddatli immunosupressiya, qaytalanish xavfi va klonal evolutsiya monitoringi talab qilinadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, HSCTdan keyin bemorlarning hayot sifati ISTga nisbatan yuqori. [10].

YANGI TERAPEVTIK YONDASHUVLAR VA KELAJAK ISTIQBOLLARI

Gen terapiyasi – irsiy suyak iligi yetishmovchiligi sindromlarida (Fanconi anemiyasi) gen terapiyasi ustida tadqiqotlar olib borilmoqda. Autolog gematopoetik ildiz hujayralariga genni kiritish orqali kasallikni tuzatish maqsad qilingan. [15,16, 27]. Monoklonal antitanalar – alemtuzumab (CD52) va rituximab (CD20) kabi monoklonal antitanalar refrakter aplastik anemiyada qo‘llanilmoqda. Dastlabki natijalar istiqbolli bo‘lsa-da, keng qo‘llanilishi uchun qo‘shimcha tadqiqotlar zarur. [11].Preparativ rejimlarning optimizatsiyasi – transplantatsiyada toksiklikni kamaytirish maqsadida past dozali total tanali nurlanish (TBI) yoki kimyoterapiya asosidagi konditsion rejimlar ishlab chiqilmoqda. Bu, ayniqsa, katta yoshdagi bemorlar va komorbid kasalliklari bo‘lganlar uchun muhimdir. [14,16]. GVHD profilaktikasi va davolash – PTCy asosidagi rejimlar haplo-HSCT natijalarini yaxshiladi. Yangi GVHD profilaktikasi vositalari (ruxolitinib, abatacept) ustida tadqiqotlar davom etmoqda. Xavf omillarini korreksiya qilish – transplantatsiyadan oldin infeksiyalarni davolash, temir yuklanishini kamaytirish (xelat terapiyasi) natijalarni yaxshilaydi. [16,9,12]

Muhokama

Kasallanishning ikki cho‘qqisi (bimodal taqsimoti) kuzatiladi: birinchi cho‘qqi bolalar va yosh kattalarda, ikkinchi cho‘qqi esa 60 yoshdan oshgan keksa odamlarda [1]. AA irsiy yoki orttirilgan bo‘lishi mumkin. Toksinlar, infeksiyalar, ionlashtiruvchi nurlanish, dorilar, tug‘ma nuqsonlar bilan kechadigan kam uchraydigan genetik sabablar va ozuqa moddalari yetishmovchiligi etiologik omillar sifatida aniqlangan. Boshqa hollarda timoma va autoimmun kasalliklar etiologiya sifatida belgilangan [5, 6]. Orttirilgan AA bilan kasallangan bemorlarning katta qismida aniq sababchi omil aniqlanmaydi va bu holatlar idiopatik deb tasniflanadi. Deyarli barcha sporadik (tasodifiy) aplastik anemiya holatlari, ayniqsa og'ir va o'tkir kechadiganlari, immunitet vositachiligida yuzaga keladi. Immun mexanizm mavjudligining eng kuchli va eng muhim dalili bu turli xil immunosupressiv terapiyalardan so'ng qon ko'rsatkichlarining yaxshilanishi va tiklanishdan keyin qon ko'rsatkichlarini me'yorda ushlab turish uchun doimiy ravishda kalsinevrin inhibitori (odatda siklosporin) qabul qilish zaruratidir [13]. Aplastik anemiya immunologik kasalliklar (xususan, seronegativ gepatit [14], eozinofil fasiit [15] va timoma 16]) bilan bog'liq.

Immun aplastik anemiya suyak iligi va qon hujayralari kasalliklari spektrining bir qismidir. Bemorlardan olingan namunalar va in vitro tadqiqotlarda asosiy e'tibor sitotoksik T-hujayralariga qaratilgan. Ushbu hujayralar funksional va fenotipik jihatdan faollashgan ko'rinadi [11, 12], asosan 1-toifa sitokinlarni (masalan, interferon-gamma) ishlab chiqarishga moyil bo'lib [13, 14], Fas va Fas ligandi orqali apoptozni (hujayra o'limini) qo'zg'aydi va oligoklonlar shaklida qon aylanish tizimida yuradi. Ba'zi aplastik anemiya holatlarida STAT3 signal yo'lining orttirilgan somatik mutatsiyalari patogen bo'lishi mumkin, bu doimiy faollashgan T-hujayralarini hosil qiladi. Aplastik anemiya bilan og'rigan bemorlarda regulyator T-hujayralari (Treg) soni kamaygan bo'lib, gematologik javob (tiklanish) bilan ularning soni ortadi [17].

Aplastik anemiya ma'lum gistomoslashuvchanlik antigenlari (HLA) bilan bog'liq. Bemorlarning 10-15 foizida "qochish klonlari" (xromosoma 6 ning HLA allellarini o'z ichiga olgan hududi yo'qolgan granulotsitlar) mavjudligi diqqatga sazovordir [16]; 6p geterozigotalilikning yo'qolishi (LOH) yoki somatik mutatsiyalar natijasida HLA antigenlarining yo'qligi sababli tanlangan hujayralar klonal kengayish orqali gematopoezni ta'minlaydi. Immun tizimidan qochish, shuningdek, aplastik anemiyada "PNH hujayralari" ning klonal kengayishini tushuntirish uchun ham faraz qilingan; glikozilfosfatidilinozitol (GPI) bilan bog'langan oqsillardan mahrum bo'lgan qizil va oq qon hujayralari PIGA genida orttirilgan mutatsiyaga ega bo'lgan ildiz hujayradan kelib chiqadi. GPI-anxori immun javobning nishoni bo'lishi mumkin, degan fikr ilgari surilgan. Sarum namunalarini yuqori o'tkazuvchanlikdagi skrining qilish orqali klinik ahamiyati noaniq bo'lgan otoantitanalar aniqlangan [16, 17], ammo dominant T-hujayra javobini qo'zg'atuvchi antigen (yoki antigenlar) hali noma'lumligicha qolmoqda. Immun aplastik anemiya sichqonlarda modellashtirilishi mumkin: mos kelmaydigan donor limfotsitlarini yuborish tezda gematopoetik yetishmovchilik va o'limga olib keladi [17, 18].

AA ning klinik ko‘rinishlari periferik qon hujayralari soniga bog‘liq bo‘lib, charchoq, oson ko‘karish, petexiyalar (mayda qon nuqtalari), burundan qon ketishi, milkdan qon ketishi, bosh og‘rig‘i va isitma kabi simptomlarni o‘z ichiga olishi mumkin. AA o‘tkir leykemiya yoki miyelodisplastik sindromga progressiyalanishi mumkin. Paroksizmal nokturnal gemoglobinuriya AA bilan birga kechadigan kasallik bo‘lishi mumkin. Bemorlarning ozchilik qismi gematopoetik hujayra transplantatsiyasi (GHT) uchun mos nomzod hisoblanadi. Keksa yosh, gistomoslashuvchan aka-uka donorning yo‘qligi va yuqori xarajatlar GHT ni ko‘plab bemorlar uchun imkonsiz qiladi. Keksa bemorlar qo‘shimcha kasalliklar (komorbidlik) tufayli ayniqsa zaif bo‘lishlari mumkin, bu esa standart davolash usullarining bemorlar tomonidan yaxshi o‘tqazilishiga to‘sqinlik qilishi mumkin. immunosupressiv terapiya va allogenik GHT bilan davolash natijalari keksa bemorlarda yomonroq ekanligi aniq ko‘rsatilgan [10.15].

Transplantatsiyaning dastlabki yillarida, greft yetishmovchiligiga qaramay, suyak iligining ba'zida autolog (o'z-o'zidan) tiklanishi, konditsionlash rejimlarida qo'llanilgan antilimfotsit globulinining ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligini taxmin qilishga asos bo'lgan. Siklosporin bilan birgalikda qo'llanilganda, ATG bemorlarning taxminan uchdan ikki qismida gematologik javobga olib keladi [7, 12]. To'liq aniqlanmagan inson oqsillariga qarshi antitanachalarning murakkab aralashmasi bo'lgan ATGlar nisbatan yumshoq limfotsitlarni kamaytiruvchi ta'sirga ega, ammo ularning ta'sir mexanizmidagi nozik farqlar samaradorlik uchun muhimdir. Masalan, randomizatsiyalangan nazorat ostidagi tadqiqotda quyon ATG si ot ATG siga qaraganda ancha kam samarali bo'lgan va bu tadqiqotda biologik ta'sirdagi asosiy farq quyon ATG si qo'llanilganidan keyin CD4 hujayralari va Treg hujayralarining keskinroq kamayishi ekanligi aniqlangan [18]. Hatto davolanishga javob bergan bemorlarda ham qon ko'rsatkichlari odatda to'liq normal holatga qaytmaydi. Bemorlarning 30% dan 60% gacha qismida relaps kuzatiladi va bu odatda qo'shimcha immunosupressiyaga javob beradi, ammo siklosporin bilan davolashni yillar davomida davom ettirish talab etiladi [15]. Davolashga javob va natijalar bolalarda katta yoshli kattalarga nisbatan yaxshiroqdir.

XULOSA

Olib borilgan tahlillar shuni ko'rsatadiki, aplastik anemiyani davolashda ikkita asosiy strategiya – immunosupressiv terapiya va allogenik suyak iligi transplantatsiyasi – bir-birini to'ldiruvchi yondashuvlar bo'lib, ularning samaradorligi bemorning yoshi, kasallik og'irligi, donor mavjudligi va hamroh kasalliklarga bog'liq holda sezilarli darajada farqlanadi.

Aplastik anemiya global miqyosda nisbatan kam uchraydigan kasallik bo'lsa-da, uning ijtimoiy-iqtisodiy ahamiyati juda kattadir. Kasallik ko'pincha mehnatga layoqatli yoshdagi (20-30 yosh) va bolalarda uchraydi, bu esa jamiyat uchun katta iqtisodiy yo'qotishlarga olib keladi. Osiyo mamlakatlarida insidensiyaning yuqoriligi (1 million aholiga 3-4 ta) genetik omillar, ekologik ta'sirlar va infeksion agentlarning roli bilan izohlanadi. Markaziy Osiyo mintaqasida aniq epidemologik ma'lumotlarning yetarli emasligi ushbu hududda keng qamrovli tadqiqotlar o'tkazish zarurligini ko'rsatadi. So'nggi yillarda IST samaradorligini oshirishda eltrombopagning qo'shilishi, transplantatsiya sohasida esa haploidentik donorlardan foydalanish imkoniyatlarining kengayishi ushbu ikki yondashuv o'rtasidagi chegara chiziqlarini o'zgartirmoqda. Yosh bemorlarda (40 yoshgacha) IST+eltrombopag bilan umumiy omonlik yaxshiroq bo'lsa, haplo-HSCT tezroq tiklanish, yuqori hayot sifati va muvaffaqiyatsizliksiz omonlik kabi ustunliklarga ega. Juda og'ir (vSAA) va gepatit bilan bog'liq (HAAA) aplastik anemiya kabi og'ir shakllarda transplantatsiyaga erta murojaat qilish maqsadga muvofiq.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Young N.S. Aplastic Anemia. New England Journal of Medicine. 2018; 379(17): 1643-1656. doi: 10.1056/NEJMra1413485.
2. Marsh J.C., et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. British Journal of Haematology. 2009; 147(1): 43-70.)
3. Global Burden of Disease 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020; 396(10258): 1204-1222.

4. Peslak S.A., et al. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. Current Treatment Options in Oncology. 2017; 18(12): 70.
5. Killick S.B., et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. British Journal of Haematology. 2016; 172(2): 187-207. doi: 10.1111/bjh.13853.
6. Samarasinghe S., et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Pediatric Blood & Cancer. 2018; 65(8): e27046.
7. Jayakumar, J., Ginjupalli, M., Vojjala, N., Turku, D., Khan, F., Thannir, S., Babu, A. K., Rajarajan, S., Mathew, T. A., & Roy, A. M. (2025). Racial disparities in the management of deep vein thrombosis from a nationwide hospitalization study. Blood Advances, 9(17), 4364–4367. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016171
8. Kastritis, E., Solia, I., Malandrakis, P., Theodorakakou, F., Ntanasis-Stathopoulos, I., Kanellias, N., Fotiou, D., Migkou, M., Eleutherakis-Papaiakovou, E., Spiliopoulou, V., Kokkali, N., Papanikolaou, A., Giannouli, S., Gavriatopoulou, M., Terpos, E., & Dimopoulos, M. A. (2025). Patterns of progression among 427 patients with smoldering myeloma diagnosed after 2014: importance of monitoring. Blood Advances, 9(17), 4444–4447. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025016083
9. Fattizzo, B., Gurnari, C., Giammarco, S., Ricchiuti, A., Awada, H., Bortolotti, M., Galli, N., Pedone, G. L., Versino, F., Consonni, D., Trikha, R., Gandhi, S., Sica, S., Maciejewski, J. P., Kulasekararaj, A., & Barcellini, W. (2025). Elderly patients with aplastic anemia: Treatment patterns and outcomes in the real world. American Journal of Hematology, 100(4), 584–591. https://doi.org/10.1002/ajh.27611
10. Wirk B. Acquired aplastic anemia therapies: immunosuppressive therapy versus alternative donor hematopoietic cell transplantation. Journal of Hematology. 2024;13(3):61-70. doi:10.14740/jh1264
11. Sheng, T., Sun, W., Xin, S., Zhou, C., & Liu, H. (2026). Efficacy and mechanism of action of sovleplenib for aplastic anemia. Hematology, 31(1), 2618419. https://doi.org/10.1080/16078454.2026.2618419
12. Sun, Z., Hong, Y., Hong, Y., Xin, C., Liu, Q., Hu, H., Shen, Y., Chen, Y., Liu, S., Shen, Y., Zhou, Y., & Wu, D. (2026). Peripheral versus Marrow Lipidomics in Patients with Severe Aplastic Anemia: Potential Indicators for Early Immunosuppressive Treatment Response. Lipids. https://doi.org/10.1002/lipd.70034
13. Sharma, A. (2025). Future directions in transplantation for aplastic anemia. Hematology, 2025(1), 691–698. https://doi.org/10.1182/hematology.2025000767
14. Sun Z, Hong Y, Hong Y, et al. Peripheral versus Marrow Lipidomics in Patients with Severe Aplastic Anemia: Potential Indicators for Early Immunosuppressive Treatment Response. Lipids. Published online January 19, 2026. doi:10.1002/lipd.70034
15. Jalaeikhoo H, Khajeh-Mehrizi A. Immunosuppressive Therapy in Patients with Aplastic Anemia: A Single-Center Retrospective Study. PLoS ONE. 2015;10(5):e0126925. doi:10.1371/journal.pone.0126925
16. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2012;120(6):1185-1196.
17. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2022;386(1):11-23. doi:10.1056/NEJMoa2109965
18. Gurnari C, et al. Management of elderly patients with aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2023.
19. Risitano AM, et al. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. Lancet. 2004;364(9431):355-364. doi:10.1016/S0140-6736(04)16724-X
20. Yoshizato T, et al. (yuqoridagi 2015 yilgi NEJM maqolasi); Babushok DV, et al. Emergence of clonal hematopoiesis in the majority of patients with acquired aplastic anemia. Cancer Genet. 2015;208(4):115-128.
21. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag for refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012;367(1):11-19; Townsley DM, et al.
22. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2017;376(16):1540-1550. doi:10.1056/NEJMoa1613878

23. Grunenwald A, et al. HCAR2 is a novel receptor for heme. Blood Advances. 2025;9(17):4459-4470. GPCR skriningi (241 ta), HCAR2 gem retseptori, SPR, Hcar2/Hmox1 korrelyatsiyasi, HO-1 inhibisyonu
24. Fattizzo B, et al. Elderly Patients With Aplastic Anemia: Treatment Patterns and Outcomes in the Real-World Era. American Journal of Hematology. 2025; (nashrda). 1113 bemor (319 keksa), davolash javobi, omonat qolish, MDS evolyutsiya, transplantatsiya natijalari, klinik algoritm
25. Sheng T, Sun W, Xin S, Zhou C, Liu H. Efficacy and mechanism of action of sovleplenib for aplastic anemia. Hematology. 2026;31(1):2618419. AA sichqon modeli, sovleplenib (SYK inhibitori), $CD4^+/CD8^+$ nisbati, M1/M2 makrofag, cGAS-STING-NF-κB yo‘li
26. Global Burden of Disease Study 2021. Stroke statistics. Lancet Neurol. 2024;23(5):456-468.Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2017;129(11):1428-1436. doi:10.1182/blood-2016-08-693481
27. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016;172(2):187-207.
28. Liu L, Han B, Zhang Y, et al. First-line treatment of severe aplastic anemia: immunosuppressive therapy plus eltrombopag versus haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, a multicenter prospective study. Bone Marrow Transplant. 2024;59(3):342-349.
29. Piekarska A, et al. The state of the art in the treatment of severe aplastic anemia: immunotherapy and hematopoietic cell transplantation in children and adults. Front Immunol. 2024;15:1345678.
30. Hong Y, Liu Q, Sun Z, et al. Efficacy and safety of hematopoietic stem cell transplantation vs. immunosuppressive therapy in patients with hepatitis-associated aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. Hematology. 2025;30(1):1-12.
31. Xu ZL, Xu LP, Zhang XH, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia: a multicenter study from China. Am J Hematol. 2020;95(5):E112-E115.