

O'TKIR LEYKOZNING MOLEKULAR DIAGNOSTIKASIDAGI AXAMIYATI**Raxmonov Shoxzodbek Oybek o'g'li**

Central Asian Medical University,

“Patologiya asoslari va sud tibbiyoti” kafedrası assistenti.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15116004>

Annotatsiya. Ushbu maqolada o'tkir leykozning molekulyar diagnostikasining ahamiyati keng yoritilgan. Kasallikning molekulyar-genetik xususiyatlari va ularni aniqlash usullari, xususan, sitogenetik, FISH usuli, va polimeraza zanjir reaksiyasi kabi diagnostika metodlari haqida batafsil ma'lumot beriladi. Ushbu usullar o'tkir leykoz turlarini aniqlash, davolash jarayonini individuallashtirish va kasallik prognozini baholashda muhim rol o'ynaydi.

Molekulyar diagnostikaning afzalliklari, davolash strategiyalariga ta'siri va bemorlarning hayot sifatini yaxshilashdagi o'rni tahlil qilinadi.

Kalit so'zlar: O'tkir leykoz, FISH, Leykositlar, Normositar anemiya, Remmissiyaning induksiyasi, Dispanser kuzatuv.

THE IMPORTANCE OF MOLECULAR DIAGNOSTICS OF ACUTE LEUKEMIA

Abstract. This article extensively discusses the importance of molecular diagnostics of acute leukemia. Detailed information is provided on the molecular genetic features of the disease and methods for their detection, in particular, diagnostic methods such as cytogenetics, FISH, and polymerase chain reaction. These methods play an important role in identifying types of acute leukemia, individualizing the treatment process, and assessing the prognosis of the disease.

The advantages of molecular diagnostics, their impact on treatment strategies, and their role in improving the quality of life of patients are analyzed.

Keywords: Acute leukemia, FISH, Leukocytes, Normocytic anemia, Induction of remission, Dispensary observation.

ЗНАЧЕНИЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Аннотация. В статье освещена важность молекулярной диагностики острого лейкоза. Подробно изложены молекулярно-генетические особенности заболевания и методы их выявления, в частности такие методы диагностики, как цитогенетические, FISH и полимеразная цепная реакция. Эти методы играют важную роль в выявлении типов острого лейкоза, индивидуализации процесса лечения и оценке прогноза заболевания. Анализируются преимущества молекулярной диагностики, их влияние на стратегию лечения и роль в улучшении качества жизни пациентов.

Ключевые слова: Острый лейкоз, FISH, Лейкоциты, Нормоцитарная анемия, Индукция ремиссии, Диспансерное наблюдение.

Kirish

O'tkir leykoz (OL) qon hosil qiluvchi hujayralarning malign kasalligi bo'lib, suyak iligi va periferik qonda nazoratsiz ko'payadigan yosh, differensiyalanmagan yoki blast hujayralarning to'planishi bilan tavsiflanadi. Ushbu kasallikning asosiy turlari o'tkir mieloid leykoz (OML) va o'tkir limfoid leykoz (OLL) hisoblanadi. O'tkir leykozlar tez rivojlanishi va yuqori o'lim darajasi bilan ajralib turadi, shu bois ularning erta aniqlanishi va samarali davolash muhim ahamiyatga ega.

Leykozning an'anaviy diagnostikasi morfologik, sitokimyoviy va immunofenotipik tahlillar yordamida amalga oshirilsa-da, zamonaviy molekulyar diagnostika usullarining joriy etilishi kasallikni yanada chuqurroq o'rganish imkonini berdi. Molekulyar diagnostika leykozning genetik va sitogenetik o'zgarishlarini aniqlash orqali uning subtiplarini farqlash, davolash rejalarini shaxsiylashtirish va minimal qoldiq kasallik (MRD)ni aniqlashda muhim rol o'ynaydi.

Bu usullar orasida polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR), floresans in situ gibridizatsiya (FISH) va yangi avlod sekvenirlash (NGS) kabi texnologiyalar mavjud.

Adabiyotlar tahlili va metod

O'tkir leykozlar guruhini umumiy xususiyat birlashtiradi: o'simtaning substrati yosh, blast yoki differensiyalanmagan hujayralardir. O'tkir leykoz turlari o'sma hujayralarining oddiy o'tmishdoshlari nomlaridan kelib chiqadi: mieloblastlar, eritroblastlar, limfoblastlar va boshqalar.

Morfologik jihatdan aniqlanmaydigan blast hujayralari differentsiallashtirmagan o'tkir leykoz deyiladi. Agar kamida bitta alomat mavjud bo'lsa, bemor yuqori xavfli hisoblanadi, aks holda standart xavfli deb tasniflanadi. Agar induksiyaning birinchi bosqichi tugagandan so'ng, bemorda remissiya bo'lmasa, boshqa belgilarga qaramasdan, bemor yuqori xavf guruhiga kiradi.

Molekulyar diagnostika usullari orqali leykozning genetik mutatsiyalari va xromosoma o'zgarishlari aniqlanadi. Bu esa kasallikning subtipini belgilash, davolashning aniq rejasini ishlab chiqish va davolashdan keyingi kuzatuvlarni samarali olib borishga imkon beradi. FISH va NGS usullari yuqori sezuvchanlikka ega bo'lib, kam miqdordagi blast hujayralarini ham aniqlay oladi.

MRD monitoringi esa bemorlarning qayta kasallanish xavfini aniqlashda muhim ahamiyat kasb etadi.

O'tkir leykozlar guruhini umumiy xususiyat birlashtiradi: o'simtaning substrati yosh, blast yoki differensiyalanmagan hujayralardir. O'tkir leykoz turlari o'sma hujayralarining oddiy o'tmishdoshlari nomlaridan kelib chiqadi: mieloblastlar, eritroblastlar, limfoblastlar va boshqalar.

Morfologik jihatdan aniqlanmaydigan blast hujayralari differentsiallashtirilmagan o'tkir leykoz deyiladi. Agar kamida bitta alomat mavjud bo'lsa, bemor yuqori xavfli hisoblanadi, aks holda standart xavfli deb tasniflanadi.

Agar induksiyaning birinchi bosqichi tugagandan so'ng, bemorda remissiya bo'lmasa, boshqa belgilarga qaramasdan, bemor yuqori xavf guruhiga kiradi.

O'tkir mieloid leykoslarning morfologik tarqalishi:

- M0. O'tkir differentsiallashtirilmagan mieloid leykoz.
- M1. Yetilmagan o'tkir mieloid leykoz.
- M2. Yetilgan o'tkir mieloid leykoz.
- M3. O'tkir promielositar leykoz.
- M3 (quyi variant). Granulotsitar o'tkir promielositar leykoz.
- M4. O'tkir miyelomonositar leykoz.
- M4. Eozinofiliya bilan o'tkir miyelomonositar leykoz.
- M5. O'tkir monositar leykoz.
- M5a. O'tkir monoblast leykoz.
- M5b. O'tkir promonotsitar-monotsitar leykoz.
- M6. O'tkir eritroblastik leykoz.
- M7. O'tkir megakarioblast leykoz.

Ambulatoriya darajasida o'tkaziladigan asosiy diagnostika tekshiruvlari:

- umumiy qon tekshiruvi (leykoformulani, surtmada trombotsitlar sonini hisoblash,);
- sternal punksiya yordamida miyelogrammani hisoblash. Ambulatoriyada o'tkaziladigan qo'shimcha diagnostika tekshiruvlari:
- Blast hujayralarining sitokimyoviy tekshiruvi;
- Blast hujayralarini sitokimyoviy tekshirish;
- Immunofenotiplash orqali sitofluorimetriya usuli "o'tkir leykoz uchun asos";
- standart sitogenetik tadqiqotlar;
- FISH usuli va molekulyar genetik tadqiqotlar; umumiy siydik tahlili; koagulogramma;
- qon guruhini va Rh omilini aniqlash;
- biokimyoviy qon tahlili (umumiy oqsil, albumin, umumiy bilirubin, bog'langan bilirubin, kreatinin, mochevina, ALT, AST, glyukoza, LDG, C-reaktiv oqsil, ishqoriy fosfataza);
- Virusli gepatit belgilari uchun IFA;
- OITS belgilari uchun IFA;
- Gerpes guruhi viruslari markerlari uchun IFA;
- EKG;

- Qorin bo'shlig'i organlarining ultratovush tekshiruvi (jigar, taloq, oshqozon osti bezi, o't pufagi, limfa tugunlari, buyraklar), ayollarda - kichik tos bo'shlig'i;

- ko'krak qafasi rentgenogrammasi.

JSST ma'lumotiga ko'ra, o'tkir leykozda periferik qon va suyak ko'migida blast hujayralar 20% va undan ko'p bo'ladi.

Blast hujayraga xos sitomorfologik xususiyatlar:

Blast hujayralari o'tkir leykozda kuzatiladigan yosh, differensiyalanmagan yoki yetilmagan o'sma hujayralaridir. Ular normal qon yaratuvchi hujayralardan farqli ravishda nazoratsiz ravishda bo'linadi va suyak ko'migi hamda periferik qonda to'planadi. Ushbu hujayralarni aniqlash uchun ularning sitomorfologik xususiyatlari muhim ahamiyat kasb etadi.

Quyida blast hujayralariga xos asosiy morfologik xususiyatlar keltirilgan:

- Yadro xromatin strukturasi nozik to'rsimon: Blast hujayralarining yadrosi odatda katta va xromatini nozik to'rsimon (bo'shliq) tuzilishga ega bo'ladi. Bu esa hujayra hali to'liq yetilmaganligini ko'rsatadi. Yetilgan hujayralarda xromatin yanada zichroq joylashgan bo'ladi.

- Yadrochalar mavjudligi: Blast hujayralarining yadrosida odatda 1 yoki undan ortiq yadrochalar kuzatiladi. Bu yadrochalar yadro ichidagi faollikni va DNK sintezining yuqori darajasini ifodalaydi. Yadrochalarning aniqligi o'sma jarayonini ko'rsatishi mumkin.

- Bazofil sitoplazma- Blast hujayralari sitoplazmasi odatda bazofil, ya'ni ko'k rangga moyil bo'ladi. Bu hujayra ichidagi oqsillar va RNK miqdorining ko'pligini bildiradi. Sitoplazmada donachalar yoki inkluziyalar mavjudligi leykoz turiga qarab farq qilishi mumkin.

- Yadro-sitoplazmatik nisbat 4:1 yoki 8:1: Blast hujayralarining yadrosi katta, sitoplazmasi esa nisbatan kichik bo'ladi. Yadro-sitoplazmatik nisbatning yuqori ekanligi hujayraning yetilmaganligini bildiradi. Bu nisbat 4:1 yoki ba'zida 8:1 gacha yetishi mumkin. Ushbu xususiyatlar sitomorfologik tahlil yordamida aniqlanadi va leykozning o'tkir shakllarini differensial diagnostika qilishda muhim ahamiyatga ega. Shuningdek, bu xususiyatlar leykozning turini va uning davolash usulini belgilashda yordam beradi.

O'tkir leykozda periferik qondagi o'zgarishlar:

Normositar anemiya: Qonda gemoglobin miqdori kamayishi natijasida yuzaga keladigan kamqonlik holati kuzatiladi. Bu holat eritrotsitlarning normal hajmda, lekin kamaygan miqdorda bo'lishi bilan tavsiflanadi.

Leykotsitlar miqdorining o'zgarishi:

- Aleykemik shakl: Leykotsitlar soni $1-3 \times 10^9/l$, blast hujayralar yo'q yoki juda kam (1-2%), nisbiy limfositoz mavjud.

- Subleykemik shakl: Leykotsitlar soni $4-14 \times 10^9/l$, blast hujayralar 5-10% ni tashkil qiladi.

- Leykemik shakl: Leykotsitlar soni $15 \times 10^9/l$ va undan yuqori, blast hujayralar miqdori 10% dan ko'p bo'ladi.

- Trombositopeniya: Qonda trombositlar soni keskin kamayishi kuzatiladi, bu qon ketishiga moyillikni oshiradi.

- Leykositlar formulada "leykemik bo'shliq": Qonda faqat blast hujayralar va yetilgan leykotsitlar aniqlanadi, o'rtacha yetilgan hujayralar mavjud emas.

- Eritrotsitlar cho'kish tezligi (ECHT) oshishi: Qonda blast hujayralari va yallig'lanish belgilarining ko'payishi tufayli ECHT yuqori bo'ladi.

O'tkir leykozda suyak ko'migidagi o'zgarishlar:

O'tkir leykoz kasalligida suyak ko'migi (suyak iligi)ning normal qon yaratish faoliyati buzilib, uning o'rniga nazorat qilinmagan o'suvchi o'sma hujayralari -blast hujayralari ko'payib ketadi. Bu holat suyak ko'migidagi qon hosil qilish jarayoniga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Quyida o'tkir leykozda suyak ko'migidagi asosiy o'zgarishlar keltirilgan:

Suyak ko'migi blast transformatsiyasi:

- Suyak ko'migidagi blast hujayralarining miqdori 30% va undan ko'p darajada ko'payadi.

- Normal qon hosil qiluvchi hujayralar siqilib chiqariladi, bu esa qonning normal elementlarini yetarli darajada hosil bo'lishiga to'sqinlik qiladi.

Gematopoez jarayonining susayishi:

- Qon yaratish jarayoni - mieloid, limfoid va eritroid yo'llari orqali qon hujayralari hosil qilinishi - sezilarli darajada kamayadi.

- Natijada qonning uch asosiy elementi (eritrotsitlar, leykotsitlar va trombositlar) yetishmovchiligi yuzaga keladi.

Megakariositlar keskin kamayishi:

- Suyak ko'migida megakariositlar (trombositlarni hosil qiluvchi hujayralar) soni sezilarli darajada kamayadi.

- Bu trombositopeniyaga olib keladi, ya'ni qonda trombositlar soni kamayishi kuzatiladi.

Morfologik o'zgarishlar:

- Blast hujayralari yadro-sitoplazmatik nisbatining yuqoriligi, yadro tuzilmasining nozikligi va yadrochalarning mavjudligi bilan ajralib turadi.

- Normoblastlar va boshqa normal yetilgan hujayralar o'rniga patogen blast hujayralar ustunlik qiladi.

Sitoximik reaksiyalar bilan o'zgarishlar:

- Suyak ko'migida o'tkazilgan sitoximik tahlil yordamida blast hujayralari fermentlari va substratlari aniqlanadi.

- Mieloperoksidaza, kislotali va ishqoriy fosfataza, nonspecifik esteraza, glikogen va lipidlar kabi moddalar mavjudligi blast hujayralarini differensiallashga yordam beradi.

O'tkir leykozning suyak ko'migidagi o'zgarishlari kasallikni tashxislash va uning turini aniqlashda muhim diagnostik ahamiyatga ega. Bu o'zgarishlar qon kasalliklari mutaxassislari tomonidan morfologik, sitokimyoviy va immunologik tahlillar yordamida aniqlanadi. Sitoximik reaksiyalar. Qon sitoximik reaksiyalari o'tkir leykoz turini aniqlash maqsadida blast hujayralarning metabolik faol fermentlari va substratlari bilan rangli reaksiyaga asoslangan.

Mieloperoksidaza, kislotali va ishqoriy fosfataza, nospetsifik esteraza, glikogen va lipidlarni aniqlash katta diagnostik ahamiyatga ega. Sitoximik reaksiyalar blastlar identifikatsiyasi, hujayralarning yetilish darajasini va davolash taktikasini aniqlashga imkon beradi.

O'tkir leykozda umumiy qon tahlili. Gemoglobin-72 g/l; eritrotsitlar - $1,7 \times 10^{12}/l$, gematokrit ko'rsatkichi- 22%, MCV - 100 fl, MCH - 31 pg, leykotsitlar - $17,0 \times 10^9$ Leykotsitlar formulasi: blastlar - 75%, segment neytrofillar - 8%, limfotsitlar - 15%, monositlar - 2%, trombositlar - $5,0 \times 10^9 /l$, retikulotsitlar - 0,1%, EChT - 65 mm/

Gospitalizatsiya uchun ko'rsatmalar. Favqulodda shifoxonaga yotqizish uchun ko'rsatma o'tkir leykoz birinchi marta aniqlanganda. Rejalashtirilgan holda shifoxonaga yotqizish uchun ko'rsatma- kimyoterapiya kurslarini o'tkazishdir. Davolash. Hozirgi vaqtda o'tkir leykozni davolash uchun xalqaro standartlarga javob beradigan, uning sitokimyoviy va immunologik variantiga qarab tabaqalashtirilgan yondashuvni ta'minlaydigan zamonaviy, doimiy takomillashtirilgan poliximoterapiya protokollari qo'llaniladi. Ular quyidagi bosqichlarni o'z ichiga oladi.

Remmissiyaning induksiyasi. Ushbu bosqichda leykoz hujayralarida sezilarli pasayishi kuzatiladi. Konsolidatsiya-o'smaga qarshi ta'sir tizimini davolash. Ushbu davrning vazifasi leykoz hujayralarini yo'q qilishdir. Neyroleykozning oldini olish. Davolashning barcha davrlarini o'z ichiga oladi: lyumbal punktsiya orqali sitostatik preparatlarni kiritish. Remissiyani qo'llab-quvvatlovchi terapiya. Qolgan o'sma kloniga sitostatiklarning ta'sirini davom ettirish.

Poliximoterapiya bir qator sitostatik dorilarni o'z ichiga olgan sxemalar bo'yicha qo'llaniladi, ularning gistogeneza har xil bo'lgan blast hujayralari va hujayra siklining fazalariga selektiv ta'sirini, shuningdek, kurslar orasidagi intervallar bilan ulardan foydalanish siklini hisobga olgan holda. Ta'sir mexanizmiga ko'ra leykozga qarshi kimyoterapevtik vositalar quyidagi guruhlariga bo'linadi: antimetabolitlar [merkaptopurin, tioguanin, metotreksat, sitorabin (sitozar)]; alkillashtiruvchi birikmalar (siklofosamid, daunorubitsin, asparaginaza, etoposid, karmustin); gormonlar (glyukokortikoidlar). Poliximoterapiya yordamida to'liq klinik va gematologik remissiyaga erishiladi.

Uning mezonlari: limfa tugunlari, jigar, taloqning normal o'lchamlari; neyrolekkoz belgilari yo'q; qonda gemoglobin miqdori 100 g/l dan kam emas, granulotsitlar soni $1,0 \times 10^9/l$ dan kam emas, trombotsitlar - $100 \times 10^9/l$ dan kam emas, blast hujayralari bo'lmasligi kerak; suyak iligida blast hujayralarining tarkibi 5% dan, limfotsitlar - 30% dan oshmasligi kerak.

Polikimyoterapiya kurslari faqat statsionar sharoitida o'tkaziladi. Prognoz. Tashxis va davolashga zamonaviy yondashuvlar hamda davlatning ushbu muammoga e'tibori tufayli salmoqli yutuqlarga erishilmoqda. So'nggi yillarda o'tkir leykozdan o'lim darajasi kamaydi, bemorlarning 60-80 foizida barqaror remissiyaga erishish mumkin. Kasallikning noqulay natijalari ko'pincha kech tashxis qo'yish, poliximoterapiyaga to'liq javob bermaslik va yuqori xavf guruhini aniqlaydigan belgilarning kombinatsiyasi mavjudligi bilan bog'liq. O'limning eng keng tarqalgan sabablari orasida mielosupressiya va infeksiya tufayli ko'p a'zolar yetishmovchiligi mavjud.

Dispanser kuzatuv. 1-2 yillik remissiyada gematolog va umumiy amaliyot shifokorining klinik tekshiruvi-oyiga 1 marta; 3-5 yil ichida - 3 oyda bir marta. Laboratoriya ko'rsatkichlarini nazorat qilish: trombotsitlar sonini aniqlash bilan qon tahlili - qo'llab-quvvatlovchi terapiyada haftasiga bir marta; terapiya tugagandan so'ng-oyiga bir marta; 3-4 - yillik remissiyada-2-3 oyda bir marta. Biokimyoviy ko'rsatkichlarni nazorat qilish (bilirubin va uning fraksiyalari, Alt, Ast, ishqoriy fosfataza, C-reaktiv oqsil, glyukoza, kreatinin, mochevina) - qo'llab-quvvatlovchi terapiya paytida oyiga bir marta, u tugaganidan keyin - yiliga 2 marta. Gepatit B virusi, hepatit C virusi, sitomegalovirus, Epshtein-Barr virusi, OIV - 1-3 yillar ichida 2marta, keyin esa ko'rsatmalarga muvofiq tekshiriladi. Koagulogramma, immunogramma, trepanobiopsiya, miyelogramma, lyumbal punksiya - protokolga muvofiq ko'rsatma bo'lganda. Funktsional usullar (EKG, ultratovush) - 1-2 yil uchun 6 oyda bir marta, keyin esa-yiliga bir marta. Instrumental usullar (fibrogastroduodenoskopiya), Rentgenografiya, ko'krak organlari, KT-ko'rsatmalarga muvofiq. Qorin bo'shlig'i organlarining ultratovush tekshiruvi 1-3 yil uchun 6 oyda bir marta, keyin esa - yiliga bir marta. Mutaxassislar tomonidan tekshirish: gematolog - 3 oyda bir marta; nevrolog - 6 oyda bir marta, kardiolog, ginekolog, urolog, endokrinolog-ko'rsatmalarga muvofiq.

Xulosa

O'tkir leykozning molekulyar diagnostikasi ushbu kasallikni samarali aniqlash, davolash rejalarini shaxsiylashtirish va kasallik prognozini baholashda muhim ahamiyatga ega.

Molekulyar-genetik tadqiqotlar, xususan, FISH, PCR va NGS kabi texnologiyalar leykozning subtiplarini aniqlash va minimal qoldiq kasallikni (MRD) monitoring qilish imkonini beradi. Bu esa bemorlarga individual yondashuvni ta'minlab, davolash samaradorligini oshiradi va qayta kasallanish xavfini kamaytiradi.

Morfologik, sitokimyoviy va immunofenotipik tahlillar o'tkir leykozning an'anaviy diagnostikasi sifatida qo'llanilsa-da, molekulyar usullar kasallikni yanada chuqurroq o'rganishga yordam beradi. Suyak ko'migi va periferik qondagi blast hujayralarining aniqlanishi, sitomorfologik xususiyatlarning tahlili va molekulyar o'zgarishlarni aniqlash leykoz turini tasniflashda muhimdir. O'tkir leykozning kompleks diagnostikasi va davolashida zamonaviy poliximoterapiya protokollari qo'llaniladi.

Remissiyaning induksiyasi, konsolidatsiya, neyroleykozning oldini olish va remissiyaning qo'llab-quvvatlovchi terapiya kabi bosqichlar leykoz hujayralarini yo'q qilish va kasallikni uzoq muddatli nazorat qilish uchun zarurdir. Umuman olganda, o'tkir leykozning molekulyar diagnostikasi nafaqat kasallikni erta bosqichda aniqlash, balki individual davolash strategiyasini ishlab chiqishda ham muhim rol o'ynaydi. Ushbu usullar leykozning subtiplarini aniqlash, davolash natijalarini baholash va kasallik qaytalashini erta aniqlash imkonini beradi, bu esa bemorlarning hayot sifatini yaxshilaydi va ularning uzoq muddatli yashash imkoniyatlarini oshiradi.

REFERENCES

1. Abdiraimova A.N., Shaxmurova G.A., Kurbonova Z.Ch. Leykositlarning turlari va faoliyati // Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar, 2023. - №2. – B. 211-213.
2. Abdiraimova A.N., Shaxmurova G.A., Kurbonova Z.Ch. Qon va qon hujayralarining faoliyati // Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar, 2023. - №2. – B. 216-218.
3. O'tkir leykoz laborator diagnostikasi va davolash tamoyillari" Z.Ch. Kurbonova, Sh.A. Babadjanova, S.A. Kasimova
4. "O'zbekistonda o'tkir limfoblast leykozda BCR/ABL ximeri onkogenining molekulyar tahlili" Xujaxmedov Jamoliddin Djololovich
5. "O'tkir mieloid leykoz patogenezi xromosoma aberratsiyalarining roli" Mualliflar: Kasimova S.A., Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch.