

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 11, Декабрь

БОЛАЛАР ЛИМФОЦИТАР ЛЕЙКОЗИНИНГ КЛИНИК- АНАМНЕСТИК ВА ИММУНОФЕНОТИПЛАШ ТАҲЛИЛИ

Салаева З.Ш.

Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали

Калит сўзлар: болалар, лейкоз, лимфолейкоз, суяк кўмиги, тимус, талок, лимфа тугун, жигар, лейкемик инфильтрация.

Мавзунинг долзарблиги Болаларда лимфоцтар лейкоз бошқа онкологик касалликларга нисбатан кўп учрайдиган хасталик ҳисобланади. Бундай касалликларда клиник-анамнестик таҳлил ўтказиш учун касалларда қуйидагича текширув режаси тузилади: қоннинг умумий таҳлили, тўш суягини пункция қилиш, В ва Т лимфоцитлар субпопуляциясини аниқлаш бўйича иммунофенотиплаш усулини ўтказиш, бласт лимфоцитларни аниқлаш учун иммуногистокимё текшируви ўтказиш керак бўлади.

Материал ва усуллар Биз ўз тадқиқотимизда Республика Ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббий марказда 2019-2021 йиллар давомида даволанган ва лимфолейкоз касаллиги асоратларидан нобуд бўлган 58 та болалар мурдаси аутопсия текшируви материаллари ва тиббий хужжатлари ўрганилган. Аутопсия текшируви ЎзР ССВ Республика патологик анатомия марказида ўтказилган. Бизнинг материалимизда лимфолейкоз билан касалланиб, нобуд бўлган болалар жинси бўйича 33 аси ўғил, 25 таси қиз болалар бўлиб чиқди. Ёш гуруҳлари бўйича тақсимланиши қуйидаги жадвалда келтирилган (1-жадвал). Ўғил болаларнинг ёш бўйича динамикасида касаллар сони 3-4 ёшли болаларда кўпчиликини ташкил қилди, яъни 3 ёшлиларда 9 та, 4 ёшлиларда 11 та, бошқа ёшлиларда нисбатан камчилини ташкил қилди, яъни 1 ёшгача бўлганларда 2 та, 2 ёшгача – 4 та, 5-10 ёшгача 3 та ва 11-14 ёшлиларда 4 тани ташкил қилди. Қиз болаларда ҳам худди шундай динамика кузатилди, яъни 3 ёшлиларда 7 та, 4 ёшлиларда 9 та, бошқа ёшларда, яъни 1 ёшгача даврда 1 та, 2 ёшгача 3 та, 5-10 ёшлиларда 2 та ва 11-14 ёшлиларда 3 тани ташкил қилди. Умумий ҳолда ўғил болаларда бу кўсаллик кўп учраши, бизнинг материалимизда 33 та болани ташкил қилган бўлса, қиз болалар 25 тани ташкил қилди, бу фоизларга айлантирилганда ўғил болалар 56,8%, қиз болалар 33,2% ни ташкил қилди, сонлар нисбатида 1,3:1 ташкил қилади.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 11, Декабря

Болалар ёши бўйича касалларнинг сони

1-жадвал

	Жинси	1 ёш	2 ёш	3 ёш	4 ёш	5-10 ёш	11-14 ёш	жами
1	Ўғил	2	4	9	11	3	4	33
2	Қиз	1	3	7	9	2	3	25
	Жами	3	7	16	20	5	7	58

Ўткир ва сурункали лимфоцитар лейкоз билан касалларда клиник-лаборатор белгилари бўйича касалликни башоратлаш шуни кўрсатдики, ўткир лейкоз сурункали лейкоздан айрим белгилари бўйича тубдан фарқ қилди (2-жадвал). Ўткир лимфоцитар лейкоз кўпроқ 5-6 ойлик болаларда аниқланган бўлса, сурункалисининг учраш даражаси 3-5 ёшга тўғри келди. Касалларнинг ўртача ёши бўйича ҳам фарқ сезилди, яъни ўткир лимфоцитар лейкоз ўртача 2,8 ёшда учраган бўлса, сурункалиси 4,2 ёшни ташкил қилди. Ўткир лейкозла лимфа тугунларнинг катталашishi ўртача 2 см гача кузатилган бўлса, сурункалисида 2 смдан кўпроқ катталашганлиги аниқланди. Жигар ва талоқнинг катталашishi ҳам ўткир лимфоцитар лейкозда 4 смгачалиги аниқланган бўлса, сурункали лимфоцитар лейкозда 4 смдан кўпроқ катталашганлиги кузатилди. Ўткир лейкозда деярлик бош мия шикастланмаганлиги, сурункали лейкозда эса деярлик доимо шикастланганлиги аниқланди. Лейкоцитоз ўткир лейкозда юқори даражадалиги, яъни $20,0 \times 10^9/\text{л}$ ошганлиги аниқланган бўлса, сурункали формасида ундан кам даражада бўлганлиги кузатилди. Тромбоцитлар ўткир лейкозда $100,0 \times 10^9/\text{л}$ дан камлиги, сурункали формасида юқорилиги аниқланди. Ўткир лейкозда иммуноглобелинлар миқдори меёр даражада сақланганлиги, сурункалида эса меёрдан камайганлиги аниқланди.

2-жадвал Ўткир ва сурункали лимфоцитар лейкозни башоратлаш белгилари (Л.А. Махонов, 1986 й. бўйича)

№	Башоротлаш омили	Ўткир	Сурункали
1	Касалликнинг давомийлиги	5-6 ой	3-5 йил
2	Касаллар ўртача ёши	2,8 ёш	4,2 ёш
3	Лимфа тугунлар катталашishi	≤ 2 см	≥ 2 см
4	Жигарнинг катталашishi	≤ 4 см	≥ 4 см
5	Талоқнинг катталашishi	≤ 4 см	≥ 4 см
6	МНТ шикастланиши	йўқ	бор

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 11, Декабря

7	Лейкоцитоз	20,0x10 ⁹ /л ошган	20,0x10 ⁹ /л кам
8	Гемоглобин	≤ 70 г/л	≥ 70 г/л
9	Тромбоцит	≤ 100,0x10 ⁹ /л	≥ 100,0x10 ⁹ /л
10	Иммуноглобулинлар	меёрда	камайган
11	Иммунофенотиплаш	T-хужайра клонлари	B-хужайра клонлари

3-жадвал Хусусий материалимизда ўткир ва сурункали лимфоцитар лейкозни башоратлаш белгилари (Л.А. Махонов, 1986 й. бўйича)

№	Башоратлаш омили	Ўткир	Сурункали
1	Касалликнинг давомийлиги	4 ой 12 кун	4 йил 3 ой
2	Касаллар ўртача ёши	3 ёш 4ой	3 ёш 8 ой
3	Лимфа тугунлар катталашиси	14 мм	28 мм
4	Жигарнинг катталашиси	3,2 см	5,3 см
5	Талокнинг катталашиси	2,7 см	6,2 см
6	Бош мия шикастланиши	йўқ	5 тасида бор
7	Лейкоцитоз	27,2x10 ⁹ /л	18,6x10 ⁹ /л
8	Гемоглобин	62 г/л	86 г/л
9	Тромбоцит	86,0x10 ⁹ /л	112,0x10 ⁹ /л
10	Иммуноглобулинлар	Ошган	камайган
11	Иммунофенотиплаш	T-хужайра клонлари	B-хужайра клонлари

Қон таҳлилида ҳам ўткир лимфоцитар лейкоз сурункали формасидан айрим кўрсаткичлари бўйича фарқ қилиши аниқланди (4-жадвал). Эритроцитлар миқдори сурункали лимфоцитар лейкозда кескин тушиб кетганлиги кузатилган бўлса, ўткир лейкозда эритроцитлар миқдори ўртача камайганлиги кузатилди. Гемоглобин меёрда 160 г/л гача кўрсаткичда бўладиган бўлса, ўткир лейкозда 100-120 г/л гача, сурункалисида 110 г/лдан ҳам пастлиги аниқланди. Рангли кўрсаткич сурункалида деярлик меёр даражада сақланса, ўткир лейкозда кескин тушиб кетганлиги аниқланди. Ретикулоцитлар миқдори ўткир лейкозда меёрдагидан бироз ошганлиги кузатилган бўлса, сурункали лейкозда 10%дан

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 11, Декабря

ҳам ошиб кетганлиги аниқланди. Лейкоцитларнинг умумий миқдори ўткир лейкозда биров ошган бўлса, сурункали лейкозда жуда баланб даражада ошганлиги кузатилди.

4- жадвал Ўткир ва сурункали лимфоцитар лейкозда қон таҳлили

Қон кўрсаткичлари	Меъёр	Ўткир лейкоз	Сурункали лейкоз
Эритроцит	3,9-5,0x10 ¹² /л	3,0-4,0x10 ¹² /л	≤ 3x10 ¹² /л
Гемоглобин	120-160 г/л	100-120 г/л	≤ 110 г/л
Рангли кўрсаткич	0,85-1,05	0,65-0,70	0,85-1,05
Ретикулоцитлар	0,5-1%	≥5%	≥10%
Лейкоцитлар	4,0-9,0x10 ⁹ /л	5,5-10,0x10 ⁹ /л	≥ 10,0-100x10 ⁹ /л
Лимфоцитлар	19-37%	40-55%	40-100%

Болаларда кузатиладиган лимфоцитар лейкознинг бошланғич даврида деярлик ҳеч нарса безовта қилмайди, фақат айрим ҳолларда биров ҳолсизланиш, чарчоқ, шомаллаш касаллигининг кўшилиши кузатилади. Сурункали лимфоцитар лейкоз одатда тасодифан аниқланади. Клиник-морфологик жиҳатдан лимфа тугунларнинг биров катталашиши, кўпинча бўйин соҳа лимфа тугунлари катталашган бўлади. Лимфа тугунлар катталашган бўлсада бу даврда юмшоқ, хамирсимон консистенцияли, оғримайдиган, тери остида эркин ҳаракатланадиган кўринишда аниқланади. Бу даражадаги клиник-морфологик белгиларнинг сустлиги одатда узоқ вақт сақланиб қолади.

Касалликнинг иккини даври, яъни клинки белгиларнинг авж олиш даври бошланганда, болалар сезиларли даражадаги умумий ҳолсизликга, ҳаракатланишнинг чегараланишига, кечаси кўп терлашга, озиб кетишга, вақти-вақти билан харратнинг кўтарилишига шикоят қилади. Объектив ҳолда кўрилганда касал болада умумий лимфоаденпатия кузатилади. Касал болада одатда деярлик барча гуруҳ лимфа тугунлар катталашганлиги аниқланади. Лимфа тугунларнинг катталашиши ҳар хил даражада бўлиши мумкин, энг кичиги нўхатдай катталиқдан товуқ тухумидай даражада катталашганлиги аниқланади. Касалликнинг бу даврида ҳам катталашган лимфа тугунлар юмшоқлигича, оғриқсиз ҳолатда сақланиб қолади.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 11, Декабря

Касалликнинг терминал даври бошлангандан кейин касал боланинг умумий аҳволи кескин оғирлашади, озиб кетади, кучли интоксикация кузатилади, иштаҳа йўқолади, тана харорати кескин кўтарилади. Харарат кўтарилиши нафақат лейкозга боғлиқлиги, балки иккиламчи ҳолда қўшилган инфекцияларга боғлиқ ҳолда амалга ошади. Инфекцион касаллик нафақат ўпкада, балки меъда-ичак ва пешоб йўлларида ҳам ривожланади. Шунинг учун бу касалликнинг терминал даврида пневмония, меъда-ичак йўли инфекцияси, буйрак касалликлари авж олишидан шуларга боғлиқ ҳолда оғир даражадаги асоратлар ривожлангани кузатилади. Касалликнинг бу даврида тарқоқ лимфоид инфильтрация оқибатида юракда кардиомиопатия, нафс етишмовчилиги синдроми, экссудатив плеврит, кучли даражадаги анемия аниқланади. Оғир даражадаги тромбоцитопения оқибатида геморрагик синдром ривожланиб, тери, шиллик пардалар ва ички аъзоларга тарқоқ ҳолда қон қуйилади, хатто бош миёга ҳам қон қуйилиб касал нобуд бўлиши мумкин.

Лимфоцитар лейкозни иммунофенотиплаш усулида текшириш

Ушбу илмий тадқиқот ишда Республика гематология марказида диагнози аниқланган, В-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ўткир лимфобластли лейкоз билан касалланган 22 та пациентларда иммунофенотиплаш текшируви ўтказилган. Текширув натижалари кўрсатишича, В-лимфоцитлар ўтмишдошларидан иборат ўткир лимфобластли лейкознинг (ЎЛЛ) лейкемик бластлари кўп сонли иммунофенотипик абберрацияли эканлиги аниқланди. Ўсма хужайраларининг 50% да хужайрани дифференциация қиладиган антигенлар асинхронлиги, ҳамда аксарият ҳолларда миелоид маркерлар, Т-лимфоцитар қаторнинг маркерлари абберрантли экспрессияланганлиги кузатилди. Болалар ўткир лимфобластли лейкознинг 85% В-лимфоцитар, 15% Т-лимфоцитар, НК хужайрали лейкоз жуда кам учрайди. Болаларда ЎЛЛ хавфли омиллари сифатида қуйидгиларни кўрсатиш мумкин: ўхил бола, 2-5 ёшликдаври, рентген нур таъсири, ген касалликлари, вазни юқори бўлиш, 1-типдаги нейрофиброматоз. Патогенези сифатида суяк кўмигида дифференциалланиш даражаси паст лимфобластларнинг кўп тўпланиши ва апоптоз жараёнининг бузилиши ўрин эгаллайди.

Лимфопоэз генетикаси ва дифференциалланиш тизими

Суяк кўмигида В-лимфоцитларнинг пайдо бўлиш дастлабки этапида 2, 22,14-хромосомаларда жойлашган иммуноглобулинлар генлари суяк кўмиги ўзак хужайраларига боғланади. Кейин эса В-лимфоцитлар пайдо бўлишини бир-

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 11, Декабря

нечта омиллар бошқаради, жумладан транскрипцион омил E2A (E-box binding protein 2A), В-хужайраларнинг эрта 1-омили (EBF1), PU.1 (purine box factor 1), ген Ikaros, PAX5 домен оксили ва CXCL12. Ушбу омилларнинг пайдо бўлиши 7-интерлейкинга боғлиқ.

В-лимфоцитлар қаторининг биринчи хужайраси pro-B-хужайра ҳисобланади. В-лимфоцитларнинг тўғри дифференциациясида IL-7 ва стромал хужайралар аҳамияти катта. pro-B-хужайрада CD45 экспрессияланади ва ундан трансфераза ёрдамида CD22, CD34 ва CD38 пайдо бўлади. В-хужайралар дифференциалланишининг кейинги этапида CD10, CD34, CD79a, CD38 экспрессияланади ва улар Pro-BI хужайралар дейилади. Айнан шу этапда иммуноглобелин генлари рекомбинацияланади. Кейинги этапда pre-B II хужайра пайдо бўлиб, уларда CD20 экспрессияланади. Етилмалан В лимфоцитлар бир қатор иммуноферментли маркерларини, яъни CD20, CD45, CD10, CD38 экспрессиялайди ва кам ҳолрада CD21, CD5, CD81 ни экспрессиялайди. Етилган В лимфоцитлар асосан IgD IgM ларни экспрессиялайди.

Маълумки, В-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ўткир лимфобластли лейкоз болаларда энг кўп учрайдиган ўсма бўлиб, морфологик жиҳатдан В-қаторга хос етилмаган хужайралар кўпайиши билан намоён бўлади. Лейкознинг ҳавfli ўсма хужайралари юза мембранасида лимфоцитлар ўтмишдошларининг ҳар хил даражада дифференциаллашган антигенлари экспрессияланади. Бунда, common-B варианты 80%, pre-B – 14%, pro-B 6% ташкил қилади (8). Хозирги кунда ушбу ўсмани аниқлаш учун, натижаси аниқ бўлган иммунофенотиплаш усули, яъни оқадиган цитофлуориметрия қўлланилади. Ушбу усулни амалга ошириш учун юқори даражада танланган моноклонал антитаначалар керак бўлади.

Мақсад – В-лимфоцитлар ўтмишдошларидан ривожланган ўткир лимфобластли лейкознинг иммунофенотипик ўзига хослигини, аберрентли экспрессияланишини ўрганиш ва адабиёт маълумотлари билан таққослаш.

Лейкоз хужайраларини аниқлаш

Оқувчан цитометрия усулида периферик қонда лейкоз хужайралари иммунофенотиплари аниқланади. Қондаги меъёрий хужайралар антигенларининг экспрессияланиши ички стандарт қилиб олинади. Гематологик касалликлар диагностикасида CD45 панлейкоцитар маркер бўйича селектив гейтирование ўтказилади ва бу усул қулай ҳисобланади, соғ хужайраларга нисбатан бласт хужайралар яхши кўринади.

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 11, Декабря

Натижалар. В-хужайрали лимфоцитар лейкозда ўтказилган иммунофенотиплаш текшируви натижасида В-қатор лимфоцитлар клонларидан аксарият ҳолларда CD19⁺ ёки CD79a⁺ ёки CD22cut⁺ маркерлари аниқланганлиги тасдиқланди. 4-жадвалда кўрсатилганидек про-В лимфоцит клонларидан маркерлар кам даражада экспрессияланганлиги, пре-В лимфоцитларда цитоплазматик иммуноглобулин М экспрессияланганлиги аниқланди. Етилган В лимфоцитлардан бир қатор цитоплазматик занжирлар экспрессияланганлиги кузатилди. Умуман олганда, бизнинг тадқиқотимизда Т-лимфоцитар лейкозга нисбатан В-лимфоцитар лейкоз сезиларли даражада кўп учрашлиги тасдиқланди. Т лимфоцитар клнлари иммунофенотипик усулда текширилганда асосан CD3⁺, кўпинча: TdT⁺, HLA-DR⁻, CD34 маркерлар аниқланди. Булардан, про-Т лимфоцитлардан CD7, пре-Т лимфоцитардан CD2⁺ ёки CD5⁺ ёки CD8⁺ маркерлар, етилган Т-лимфоцитлардан CD3mem⁺, CD1a- маркерлар экспрессияланганлиги кузатилди.

5-жадвал В- ва Т- лимфоцитар лейкозларнинг иммунофенотипик таснифи (Европанинг лейкозларни иммунодиагностикалаш гуруҳи таснифи бўйича, 1995)

В хужайрали лимфоцитар лейкоз	
CD19 ⁺ ёки CD79a ⁺ ёки CD22cut ⁺ каби В-хужайранинг 3-та маркерларидан иккитаси ёки ундан ками экспрессияланди. Кўпинча TdT ⁺ ва HLA-DR ⁺ , етилган В- ЎЛЛ ва кўпинча TdT- экспрессияланди	
Про-В-ЎЛЛ (BI)	Бошқа маркер экспрессияланмади
«Common»-ЎЛЛ (BII)	CD10 ⁺
Пре-В-ЎЛЛ (BIII)	Цитоплазматик IgM ⁺
Етилган-В-ЎЛЛ (BIV)	Цитоплазматик занжирлар

Т-хужайрали лимфоцитар лейкоз	
Цитоплазматик ёки мембранали CD3 ⁺ , кўпинча: TdT ⁺ , HLA-DR ⁻ , CD34 ⁻ , экспрессияланди, лекин бу маркерлар диагностика учун аҳамияти кам ҳисобланади.	
Про-Т-ЎЛЛ (TI)	CD7 ⁺
Пре-Т-ЎЛЛ (TII)	CD2 ⁺ ёки CD5 ⁺ ёки CD8 ⁺
Кортикал Т-ЎЛЛ (TIII)	CD1a ⁺
Етилган Т-Ўлл (TIV)	CD3mem ⁺ , CD1a-

МЕДИЦИНА, ПЕДАГОГИКА И ТЕХНОЛОГИЯ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Researchbib Impact factor: 13.14/2024

SJIF 2024 = 5.444

Том 3, Выпуск 11, Декабря

Альфа/бета ⁺ Т-ЎЛЛ (а)	
Гамма/дельта ⁺ Т-ЎЛЛ (б)	

Хулоса

Болаларда лимфоцитар лейкоз аксарият ҳолларда ўғил болалар, 3-4 ёшли даврда кўп учрашлиги тасдиқланди

Болаларда лимфоцитар лейкознинг ўткир ва сурункали шакллари бир-бирдан фарқ қилишда Л.А. Махонов, 1986 й. жадвали бўйича клиник-морфологик башоратлаш белгиларида катта фарқ борлиги асосланди.

Қон таҳлили ва иммунофенотиплаш текшируви натижалари кўрсатишича болалар лимфоцитар лейкози орасида В-лимфоцитар шакли кўп учрашлиги аниқланди.

Адабиётлар:

1. Алексеев Н.А., Воронцов И.М. Лейкозы у детей Л.:Медицина. -1989. - 247 с.
2. Владимирская Е.Б., Румянцев А. Г. Дифференцировочные потенции стволовых гемопоэтических клеток. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. 2002. - М. — Т. 1, № 1. -С. 7-11.
3. Владимирская Е.Б. Торубарова Н.А. Острые лейкозы и гипоплазии кроветворения у детей. М.: Медицина. - 1985. - 209 с.
4. Владимирская Е.Б. Ростовые факторы в регуляции кроветворения. В кн.: Биологические основы противоопухолевой терапии. Владимирская Е.Б., Москва, 2001, С. 33-58.
5. Карачунский А.И. Стратегия терапии острого лимфобластного лейкоза Автореферат диссертации доктора медицинских наук. - 1999. - 54 с.
6. Махонова Л.А., Маякова С.А., Петерсон И.С., Тупицин Н.Н. Диагностика и лечение лейкозов у детей на современном этапе // Педиатрия. -1991.-№ 11.-С. 54-58.
7. Махонова Л.А., Гаврилова И.Е., Маякова С.А. и др. Модификаторы биологических реакций в программе лечения острых лейкозов и злокачественных лимфом у детей. // Детская онкология. 1995. — № 2-3. - С. 27-30.