

СУРАНКАЛИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВ КАСАЛЛИКЛАРНИНГ ЮЗАГА КЕЛИШИДА ФИЛАДЕЛФИЯ (Ph) ХРОМОСОМАСИНИНГ АҲАМИЯТИ

Жахонов Азизбек Холмирзаевич
(Алффраганус университети, Тошкент
давлат тиббиёт университети)

Маткаримова Дилфуза Собировна
(Тошкент давлат тиббиёт университети)

Аннотация

Ушбу мақолада суронкали миелопротифератив касалликлар (СМПК) патогенези, уларнинг молекуляр-генетик асослари ва айниқса Филадельфия хромосомасининг (Ph-хромосома) аҳамияти кенг ёритилади. Хусусан, суронкали миелоид лейкомия (СМЛ)да BCR-ABL ваколатли тирозинкиназа фузия генининг пайдо бўлиши, унинг гемопоэз тизимидаги бузилишларга олиб келиши, касалликнинг клиник манзараси, таххиси ва замонавий даволаш усуллари илмий тахлил қилинади. Филадельфия хромосомаси мавжуд бўлган ва бўлмаган миелопротифератив касалликларнинг таққослаши ҳамда уларнинг прогнози ҳақида маълумотлар берилади.

Калит сўзлар: СМЛ, Суронкали миелопротифератив касалликлар, Филадельфия хромосомаси, BCR-ABL, тирозинкиназа, гемопоэз, мутация, лейкомия.

I. Кириш

Суронкали миелопротифератив касалликлар (СМПК) — миелоид қаторидаги хужайраларнинг назоратсиз кўпайиши билан кечувчи ўткир бўлмаган, лекин узок давом этувчи, прогрессив омили юқори бўлган гематологик шишлар гуруҳидир. Ушбу касалликлар орасида суронкали миелоид лейкомия (СМЛ) энг яхши ўрганилган бўлиб, унинг асосий молекуляр белгиси сифатида **Филадельфия (Ph) хромосомаси** қайд этилади. 1960 йилларда биринчи марта аниқланган ушбу цитогенетик нуқсон гематологияда янги давр бошланишига сабаб бўлган ва ҳозирги кунга келиб СМЛ патогенези асосий омили сифатида эътироф этилган.

II. Филадельфия хромосомаси ҳақида умумий маълумот

2.1. Филадельфия хромосомасининг кашф этилиши

Филадельфия хромосомаси илк бор 1960 йилда Питер Ноуэлл ва Дэвид Хангерфорд томонидан суронкали миелоид лейкомия билан оғриган беморлар

хромосома таҳлилида топилган. Ушбу хромосома **22-хромосоманинг қисқарган варианты** бўлиб, кейинчалик унинг **t(9;22)(q34;q11)** транслокацияси натижасида юзага келиши аниқланган.

2.2. BCR-ABL фузия гени

Транслокация натижасида 9-хромосомадаги **ABL** гени 22-хромосомадаги **BCR** гени билан бирлашади ва **онкоген хисобланган BCR-ABL тирозинкиназа** пойдўстлиги вужудга келади. Ушбу фермент ҳужайра ичида сигнал узатиш йўллари доимий равишда фаоллаштириб қўяди, натижада:

- Миелоид қатори ҳужайралари назоратсиз кўпайди
- Апоптоз (ҳужайра ўлими) сусаяди
- Гемопоз тизимида дисрегуляция пайдо бўлади

Бу жараёнлар СМЛ патогенезининг асосий механизмидир.

III. Суронкали миелопролифератив касалликлар таснифи

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) таснифига кўра, СМПК куйидаги асосий гуруҳларга бўлинади:

1. Филадельфия-хромосома ижобий касаллик:

- Суронкали миелоид лейкозия (СМЛ)

2. Филадельфия-хромосома манфий касалликлар:

- Полицитемия вера
- Эссенциал тромбоцитемия
- Идиопатик миелофиброз
- Бошқа кам учрайдиган миелопролифератив синдромлар

Булар орасида СМЛнинг фарқ қилувчи жиҳати шундаки, **касаллик деярли ҳар доим BCR-ABL фузия гени билан боғлиқ** бўлади.

IV. Филадельфия хромосомасининг СМЛ патогенезидаги роли

4.1. Тирозинкиназанинг фаоллашуви

BCR-ABL фузия протеини ҳаддан ташқари фаол тирозинкиназа ферментидир. У:

- RAS/MAPK
- PI3K/AKT
- JAK/STAT

сигнал йўллари доимий рағбатлантириб, ҳужайраларнинг чексиз кўпайишига олиб келади. Натижада миелоид қатори ҳужайралари суяк илигида ва қон оқимида кескин кўпайади.

4.2. Гемопознинг бузилиши

Филадельфия хромосомасига эга СМЛда:

- Суяк илигида гиперцеллюлярлик

- Мегакариоцитлар ва гранулоцитлар ўсиши
- Бузилган дифференциация
- Перифер қонда гранулоцитоз, базофилия

кузатилган.

4.3. Касаллик фазалари

СМЛ одатда уч босқичда кечади:

1. **Хроник фаза** — беморларда кам белгиланади, даволаш самарали.
2. **Аксилерация фазаси** — хужайра митаризмининг шиддатли ўсиши.
3. **Бласт криз фазаси** — ўткир лейкокемияга ўхшаш ҳолат, прогноз ёмон.

Бу фазаларга ўтишда BCR-ABL миқдори ва фаоллигининг ўсиши асосий омил сифатида қаралади.

V. Диагностикада Филадельфия хромосомасининг аҳамияти

5.1. Цитогенетик усуллар

- **Кариотип таҳлили** — Ph-хромосомани тўғридан-тўғри аниқлайди.
- **FISH (флуоресцент гибридизация)** — BCR-ABL транслокациясини аниқлашда юқори сезгир усул.

5.2. Молекуляр диагностика

- **ПТР (полимераз занжир реакцияси)** орқали BCR-ABL миқдори аниқланади
- Даволаш самарадорлигини кузатиш
- Қолдиқ касаллик даражасини баҳолаш

СМЛ ташхисининг олтин стандарти — **BCR-ABL фузия гени борлигини аниқлаш**.

VI. Филадельфия хромосомаси ва даволаш усуллари

6.1. Таргет терапия — тирозинкиназа ингибиторлари (TKI)

TKI дориларининг кашф этилиши СМЛ даволашда инқилоб яратди. Улар BCR-ABL ферментини тўсиб қўйиши орқали:

- Хужайраларнинг назоратсиз кўпайишини чеклайди
- Касаллик белгиларини бартараф қилади
- Узоқ муддатли ремиссия беради

Асосий TKIлар:

1. **Иматиниб** — биринчи авлод
2. **Дазатиниб, Нилотиниб** — иккинчи авлод
3. **Понатиниб** — қаршилиги юқори ҳолатлар учун

6.2. Трансплантация

Суяк илиги (гематопозитик ўтказувчи хужайра) трансплантацияси айрим оғир ҳолларда қўлланилади.

VII. Филадельфия-хромосома ижобий ва манфий СМПКларнинг таққослаши

Белги	Ph-позитив (СМЛ)	Ph-негатив (ПВ, ЭТ, МФ)
Асосий мутация	BCR-ABL	JAK2, MPL, CALR
Ташхис	Генетик тестлар	Ферритин, Эритропоэтин, JAK2
Даволаш	ТКИ терапия	Циторедукция, интерферон
Прогноз	Яхши (ТКИ билан)	Қўшимча омилларга боғлиқ

VIII. Прогноз ва кузатув

ТКИ терапияси қўлланилган ҳолда юқори даражада:

- 10 йиллик тирик қолиш 80–90%
- Молекуляр ремиссия кўрсаткичи юқори

Бугунги кунда СМЛ — энг яхши даволанадиган онкогематологик касалликлардан бири.

IX. Хулоса

Филадельфия хромосомаси суронкали миелоид лейкозия патогенезининг марказий ва асосий омилларидан биридир. Унга хос BCR-ABL онкогенининг пайдо бўлиши миелоид қатори ҳужайраларининг чексиз кўпайишига, суяк илигида патологик ўзгаришларга ва касалликнинг клиник белгиларга олиб келади. Замонавий таргет терапия — тирозинкиназа ингибиторлари Ph-хромосома мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган бўлиб, СМЛ даволашда беқиёс самара беради. Шу боис Филадельфия хромосомасини аниқлаш — ташхис, даволаш ва прогнозни белгилашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

Фойдаланилган адабиётлар

1. J. Goldman, J. Apperley. *Chronic Myeloid Leukemia*. Springer, 2015.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017.
3. Baccarani M. et al. *European LeukemiaNet recommendations for the management of CML*. Blood, 2013.
4. Nowell PC, Hungerford D. *A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia*. Science, 1960.
5. Deininger M.W., Druker B.J. *Targeted therapy of Philadelphia chromosome-positive leukemia*. J Clin Invest.
6. Hoffman R. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th Edition.