Цусны цочмог хавдрын эмчилгээний үр дүнг бие гүйцээгүй ретикулоцитын фракцаар үнэлэх нь

Э.Элбэгжаргал[1], Н.Оюундэлгэр[1], А.Отгонбат[2]

[1]Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлэг, ЦЭСЧШСТ
[2]АШУҮИС

Түлхүүр үг:
Цочмог лейкеми
Бие гүйцээгүй ретикулоцит
Нейтрофилийн туйлын тоо
Ясны чөмөгний эргэн сэргэлт

ӨГҮҮЛЭЛ

Товч утга: Үндэслэл: Бие гүйцээгүй ретикулоцитийнфракц (IRF) нь хими эмчилгээний дараах ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг эрт хугацаанд илтгэх нэг үзүүлэлт бөгөөд үүнийг гематологийн автомат анализатороор үнэлнэ. Уг судалгааг агшингийн аргаар УНТЭ-ийн цусны эмгэг судлал чөмөг шилжүүлэн суулгах төвд (ЦЭСЧШСТ) 2019.01.01-2020.01.01 хооронд шинээр оношлогдсон цусны цочмог хавдрууд болон цусны үүдэл эс шилжүүлэн суулгах эмчилгээ (ЦҮЭШСЭ) хийгдсэн тохиолдлуудыг хамруулж, полихими эмчилгээний дараах ясны чөмөгний эргэн сэргэх хугацааг IRF, түүний фракцаар тодорхойллоо. Судалгаанд 19-63 насны нийт 17 үйлчлүүлэгч хамрагдсан ба дундаж нас 40±13,2 (11.7%) тохиолдолдIRF, ANC ижил хугацаанд, 1 (5.8%) тохиолдолд IRF нь ANC-ээс хожуу хугацаанд, 14 (82.3%) тохиолдолд нь IRF нь ANC-ээс эрт үед ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг тус тус заасан болно. **Зорилго:** Цочмог лейкемийн үед хийгдэх полихими эмчилгээ болон ЦҮЭШСЭ-ний үеийн ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг IRF-р тодорхойлж, үр дүнг нейтрофилийн туйлын тоо (ANC)-той харьцуулан судлах. **Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй:** Судалгаанд цочмог миелобластын лейкеми (ЦМЛ), цочмог лимфобластын лейкеми (ЦЛЛ)шинээр оношлогдсон нийт 17 тохиолдлыг хамруулсан бөгөөд засралд хүргэх хими эмчилгээний өмнө болон дараах IRF, ANC–н тоон үзүүлэлтийг харьцуулж, ясны чөмөгний эргэн сэргэх хугацааг тооцлоо. IRF-г “Sysmex XN2000” гематологийн автомат анализатораар тодорхойлж, ANC-г дараах томъёогоор тус тус тооцсон: [ANC= WBC x (segs /%/ + bands /%/) /100]. Статистик боловсруулалтыг Stata 12.0 программыг ашиглаж, хамааралт t-test аргаар бодож, p-утга <0.05 бол статистик ач холбогдолтой гэж үзсэн. **Үр дүн:** Судалгаанд хамрагдагсдын дундаж нас 40±13, эрэгтэй 9 (59.9%), эмэгтэй 8 (47.06%). Ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийн дундаж хугацаа IRF 14.5±4.1 хоног, ANC 32.05±25.2 хоног.2 (11.7%) тохиолдолд IRF, ANC ижил хугацаанд, 1 (5.8%) тохиолдолд IRF нь ANC-ээс хожуу хугацаанд, 14 (82.3%) тохиолдолд нь IRF нь ANC-ээс эрт үед ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг тус тус заасан болно. **Дүгнэлт:** IRF нь цусны цочмог хавдрын үеийнхими эмчилгээний дараах ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг ANC-с илүү эрт үед нь бүрэн илэрхийлэх үзүүлэлт болж чадаж байна.

Үндэслэл: Хавдрын эсүүд анхдагчаар ясны чөмгөнд үүсч, үржин, элэг, дэлүү, тунгалагийн зангилаа болон бусад эд эрхтэнд нэвчин тухайн эрхтний үйл ажиллагааны дутагдалд хүргэдэг бүлэг эмгэгийг лейкеми гэнэ. Уг эмгэгийн тохиолдол эрэгтэй, эмэгтэйд ойролцоо 1.4:1[1]. Лейкемийн тохиолдол бүх насныханд жил ирэх тутам нэмэгдэж байгаа бөгөөд 2015 онд БНХАУ-д лейкемийн нийт 75,3 мянган тохиолдол бүртгэгдсэний 53,4 мянга нь нас барж, хавдрын шалтгаант нас баралтын 6 дугаар байранд бичигджээ[2]. 2019 онд АНУ-д нийт 61780 лейкемийн шинэ тохиолдол бүртгэгдсэн ба энэ нь нийт цусны хавдрын 35%-ийг эзэлж, үүний 22840 тохиолдол нь нас баржээ[3]. УНТЭ-т сүүлийн 3 жилд лейкемийн 58 шинэ тохиолдол бүртгэгдэж, 2019 оны эхний 10 сарын байдлаар 20 тохиолдол эмчлэгдэж байна. Цочмог лейкемийн эмгэг жамын үндсэн эмчилгээ нь полихими эмчилгээ юм. Засралд хүргэх эмчилгээний гол зорилго нь хавдрын эсийг устгаж, эмнэлзүй болон лабораторийн бүрэн засралд (нейтрофил ≥1.5x109/л, ялтас ≥100x109/л, гемоглобин >10 гр/дл, захын цусанд бласт эс илрэхгүй байх, ясны хэмд бласт 5%-с багасах) хүргэх явдал бөгөөд бүрэн засралд хүрсэн хугацаань уг эмгэгийн тавиланг илтгэх үзүүлэлтийн нэг болдог.

Цочмог лейкемийн нас баралтын шалтгааны ⅔-г өндөр тунгийн полихими эмчилгээний дараах нейтропени, түүнээс үүдэлтэй халдвар эзэлж байна[4]. Иймд полихими эмчилгээний үед нейтрофилийн туйлын тоо (ANC), ялтас, гемоглобины хэмжээгээр ясны шавиа чөмөгний эргэн сэргэлтийг үнэлдэг ба 3 хоног дараалан авсан ЦДШ-нд ANC>1.5x109/л тохиолдолд ясны чөмөгний эргэн сэргэлт гэж тооцдог.

Гэвч хими эмчилгээний дараах нейтропенигээс үүдэлтэй халдвар хавсарсан тохиолдолд ANC, цагаан эс ихсэх магадлалтай тул ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг бодитоор үнэлэхэд эргэлзээтэй. Сүүлийн үеийн технологийн дэвшлийн дүнд урсгал эс тоолуурын арга дээр тулгуурласан гематологийн автомат анализаторууд бий болсноор ретикулоцитийн боловсрох үйл явцыг түүний бөөмд агуулагдах мэдээллийн РНХ-ийн агууламжаар нь их, дунд, бага гэрэлтэгч ретикулоцитгэж фракцлан үнэлэх боломжтой болсон юм. Энэхүү бие гүйцээгүй ретикулоцитын (IRF)фракцийг ANC-тэй харьцуулан ясны чөмөгний үйл ажиллагааны эргэн сэргэлтийг судалсан судалгаа сүүлийн жилүүдэд нэлээдгүй хийгдэж байна[5].

Бие гүйцээгүй ретикулоцит, түүний фракц нь ANC болон бусад үзүүлэлтээс илүү мэдрэг, өвөрмөц эмнэлзүйн ач холбогдолтой[6]. Ретикулоцит нь бөөм агуулсан улаан эсийн боловсорч буй шатны эс бөгөөд проэритробластаас үүсч, ясны чөмгөнд 2-3 хоног болсны дараа цусны урсгалд орж, 1-2 хоног цусанд эргэлдсэний дараа РНХ-ээ гээж, бие гүйцсэн улаан эс буюу эритроцит болдог. Захын цусан дахь ретикулоцитын тоогоор улаан эсийн төлжилтийн эрчмийг үнэлдэг бол IRF-р ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг үнэлдэг. IRF нь ANC-ээс илүү богино хугацаанд буюу 6-7 хоногийн өмнө ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг зааж байгаа нь олон судалгаагаар батлагджээ.[6-8] IRF нь их болон дунд гэрэлтэгч ретикулоцитийн фракцын нийлбэр үзүүлэлтээр (MRFs+HRFs) тодорхойлогдох ба энэ нь ≥5% тохиолдолд ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг илтгэнэ. УНТЭ-ийн ЭЭСНЛ-т 2010 оноос цусны эсүүдийг 36 үзүүлэлтээр ангилан оношлох “Sysmex XN2000” гематологийн автомат анализаторыг ашиглаж байгаа хэдий ч IRF-ийг аливаа эмгэгийн оношлогоо болон эмчилгээний үр дүнг хянах зорилгоор хийсэн судалгаа манай оронд хийгдээгүй байна.Иймд бид цочмог лейкемийн үед хийгдэх полихими эмчилгээний дараах ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг IRF–р тодорхойлон, эмнэлзүйн ач холбогдлыг судлахаар зорилоо.

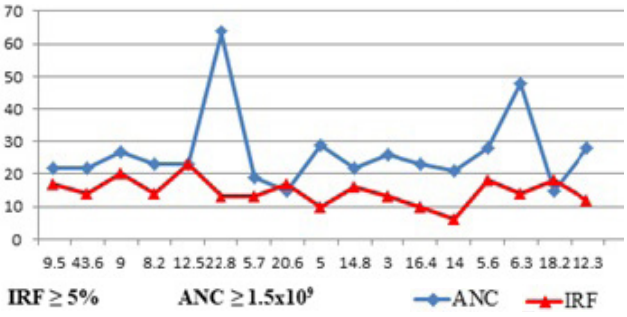
Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй: Уг судалгааг эмнэлзүйн тохиолдолд суурилсан агшингийн судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэлээ. Судалгаанд УНТЭ-ийн ЦЭСЧШСТөвд цочмог миелобластын лейкеми (ЦМЛ), цочмог лимфобластын лейкеми (ЦЛЛ) шинээр оношлогдсон нийт 17 тохиолдлыг хамруулж, 2.5-3.0 мл цусыг үл бүлэгнүүлэгч уусмал бүхий хуруу шилэнд авч, хими эмчилгээ эхлэхээс өмнө, засралд хүргэх эмчилгээний дараа, цаашид 2 хоног тутамд (IRF ≥5% болтол) үргэлжлүүлэн авч, IRF-г “Sysmex XN2000” гематологийн автомат анализатораар тодорхойлж, ANC-г дараах томъёогоор тус тус тооцсон: [ANC= WBC x (segs /%/ + bands /%/) /100]. Статистик боловсруулалтыг Stata 12.0 программыг ашиглаж, хамааралт t-test аргаар бодож, p-утга <0.05 бол статистик ач холбогдолтой гэж үзсэн.

Үр дүн: Судалгаанд 19-63 насны нийт 17 үйлчлүүлэгчийг хамруулаа. Эмчилгээнээс татгалзсан 1, полихими эмчилгээ үргэлжилж байгаа 4, полихими эмчилгээний явцад нас барсан 3 тохиолдлыг тус тус судалгаанаас хассан. Судалгаанд хамрагдагсдын дундаж нас 40±13, эрэгтэй 9 (59.9%), эмэгтэй 8 (47.06%). Оношийн хувьд: ЦМЛ-11 (64.7%), ЦЛЛ - 3 (17.6%), Ходжкины лимфом(ХЛ)-2 (11.7%), Түгмэл миелом(ТМ)-1 (5.8%) тохиолдол тус тус хамрагдлаа. Судалгаанд нийт хамрагдагсдын полихими эмчилгээний өмнөх IRF14.07±7.8%, ANC 4.9±6.4x109/л (2 хувьсагчтай харьцуулсан t тест p-утга 0.0008) тус тус ажиглагдлаа. Эмчилгээний дараах эхний 1 дэх хоногт IRF1.3±3.03%, ANC 1.1±1.8x109/л (2 хувьсагчтай харьцуулсан t тестр=0.7) тус тус ажиглагдлаа (Хүснэгт1) Харин судалгаанд хамрагдагсдын ясны чөмөг эргэн сэргэсэн хугацааг IRF≥5%, ANC≥1.5x109/л болсон хоногоор тооцож гаргасан ба IRF 14.5±4.1 дэх хоногт (итгэх интервал [12.4; 16.6], p-утга 0.0041) ≥5% , ANC 32.05±25.2 дэх хоногт (итгэх интервал [19.09; 45.02], p-утга 0.0082) ≥1.5x109/л хэмжээнд хүрч ясны чөмөг эргэн сэргэсэн гэж үзлээ.

Хүснэгт 1. IRF болон ANC-г харьцуулсан ясны чөмөгний эргэн сэргэлт (n=17)

Үзүүлэлтүүд	Ясны чөмөг эргэн сэргэсэн хоног	P утга
IRF		0.004*
Mean ± SD	14.5±4.1	
Дундаж	4	
Хязгаар (min-max)	(6-23)	
ANC		0.008*
Mean ± SD	32.05±25.2	
Дундаж	32	
Хязгаар (min-max)	(15-64)	

*p<0.05



Зураг 1. Ясны шавиа чөмөгний эргэн сэргэлт, хоногоор

Хэлцэмж: Цусны цочмог хавдруудын үед хийгдэх хими эмчилгээний улмаас ясны чөмөгний үйл ажиллагаа хүнд зэргээр дарангуйлагддаг. Энэ үед өвчтөнд үжил, цус гоожимтгой болох хүндрэлүүд гарах тул эмчилгээ, байнгын тасралтгүй хяналт чухал.[6] Ясны чөмөгний эргэн сэргэлт нь эмчилгээний үр дүн гематологийн засралд хүргэж буйг илтгэнэ. ANC нь ясны чөмөгний үйл ажиллагааны эргэн сэргэлтийг заадаг уламжлалт үзүүлэлтийн нэг боловч сүүлийн үед урсгал цитометрын арга дээр суурилсан гематологийн автомат анализаторууд бий болсноор IRF-г ясны чөмөгний эргэн сэргэлтэнд түлхүү ашиглах болсон.[6] Цочмог лейкемийн хими эмчилгээний дараах ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг IRF нь ANC-ээс илүү

ӨГҮҮЛЭЛ

богино хугацаанд зааж байгаа нь олон судалгаагаар батлагджээ.[9-10] George нарын судалгаанд IRF-г ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг заах үзүүлэлт болохоос гадна антибиотик, эс өсгөх факторыг эрт зогсоох, эмнэлэгт хэвтэх ор хоног багасах, эмнэлэгт хэвтэх үеийн гарах зардлыг бууруулахад ашиглах боломж бүхий ач холбогдолтой гэж дүгнэжээ.[11] Испанид хийгдсэн олон төвт судалгаагаар ауто болон алло-үүдэл эс шилжүүлэн суулгах эмчилгээ хийгдсэн бүлэг, цочмог лейкемийн үеийн хими эмчилгээ хийгдсэн 3 бүлгийг харьцуулахад 3-ууланд нь IRF нь ANC-ээс богино хугацаанд ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг зааж байжээ.[12] Yesmin нарын Бангладешт хийгдсэн 2011 оны судалгаагаар ЦЛЛ-тэй үйлчлүүлэгчдийн засралд хүргэх эмчилгээний дараа 78%-д IRF 16.6±4.6, ANC 23.3±5.7 дэх хоногт тус тус эргэн сэргэжээ[5]; Shan.E Rauf нарын 2014 оны судалгаагаар IRF-ийн эргэн сэргэсэн дундаж хоног 11.84±7.44, ANC-ийнх 17.6±8.77[6] байсан нь бидний судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байна.

Ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг эрт үнэлснээр үйлчлүүлэгчийн цаашдын эмчилгээний менежментэд чухал түлхэц болох ач холбогдолтой юм.

Дүгнэлт:

1. IRF нь ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг заах нэг үзүүлэлт болж чадаж байна.
2. IRF нь ANC-ээс илүү богино хугацаанд ясны чөмөгний эргэн сэргэлтийг зааж байна.

Ном зүй:

1. *Franki, R., A global snapshot of leukemia incidence. Lancet Haematology, 2018. 5: p. e14-24.*
2. *Chen, W., et al., Cancer statistics in China, 2015. CA Cancer J Clin, 2016. 66(2): p. 115-32.*
3. *2018-2019. 2019; Available from: https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics.*
4. *Raja-Sabudin, R.Z., et al., Immature reticulocyte fraction is an early predictor of bone marrow recovery post chemotherapy in patients with acute leukemia. Saudi Med J, 2014. 35(4): p. 346-9.*
5. *Yesmin, S., et al., Immature reticulocyte fraction as a predictor of bone marrow recovery in children with acute lymphoblastic leukaemia on remission induction phase. Bangladesh Med Res Counc Bull, 2011. 37(2): p. 57-60.*
6. *Rauf, S.E., et al., Immature Reticulocyte Fraction and Absolute Neutrophil Count as Predictor of Hemopoietic Recovery in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia on Remission Induction Chemotherapy. Turk J Haematol, 2016. 33(2): p. 131-4.*
7. *Grazziutti, M.L., et al., Recovery from neutropenia can be predicted by the immature reticulocyte fraction several days before neutrophil recovery in autologous stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant, 2006. 37(4): p. 403-9.*
8. *Molina, J.R., et al., Reticulocyte maturation parameters are reliable early predictors of hematopoietic engraftment after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2007. 13(2): p. 172-82.*
9. *Das R, Dip NB, Garewal G, Marwaha RK, Vohra H. Automated reticulocyte response is a good predictor of bone-marrow recovery in pediatric malignancies. Pediatr Hematol Oncol 2006;3:299-305. 11. Norhana JF, De Souza CA, Vigorito AC. Immature reticulocytes as an early predictor of engraftment in autologous and allogeneic bone marrow transplantation. Clin Lab Haematol 2003;25:47-54.*
10. *Norhana JF, De Souza CA, Vigorito AC. Immature reticulocytes as an early predictor of engraftment in autologous and allogeneic bone marrow transplantation. Clin Lab Haematol 2003;25:47-54.*
11. *George P, Wyre RM, Bruty SJ, Sweetenham JW, Duncombe AS. Automated immature reticulocyte counts are early markers of engraftment following autologous PBSC transplantation in patients with lymphoma. J Hematother Stem Cell Res 2000;9:219-223.*
12. *No authors listed.] Flow cytometric reticulocyte quantification in the evaluation of hematopoietic recovery. Spanish Multicentric Study Group for Hematopoietic Recovery. Eur J Haematol 1994;53:293-297.*

Evaluation of post-chemotherapy hematopoietic recovery by Immature Reticulocyte Fraction in patients with acute leukaemia

Elbegjargal.E[1], Oyundelger.N[1], Otgonbat.A[2],

[1]First Central Hospital of Mongolia, Hematology and Bone Marrow Transplantation Center
[2]MNUMS

Introduction: Immature reticulocyte fraction is a new routine parameter in the hematology analyzer can give the idea of the earliest morphologic change of bone marrow recovery after chemotherapy. In this study was carried out in the Department of Hematology and BMT center of First Central Hospital of Mongolia from January 2019 to January 2020 evaluate the bone marrow recovery in adults with acute leukemia and also auto-BMT transplanted patients by automated reticulocyte analysis. Total seventeen patients were enrolled in this study on the remission induction phase. All patients were between 19-63 years age range with a mean age of 40±13. 82.3% of patients showed early immature reticulocyte fraction (IRF) recovery and late recovery occurred in 5.8%. 11.7% of cases the recovery of ANC and IRF were on the same day.
Purpose: To evaluate IRF as an earlier predictor of bone marrow recovery than absolute neutrophil count (ANC) in patients with acute leukemia on induction chemotherapy.
Materials and methods: Total 17 patients with newly diagnosed acute myeloblastic leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) were enrolled in this study on the remission induction phase. The values of IRF and ANC were compared before and after chemotherapy, and bone marrow recovery was evaluated. IRF was done in 17 patients in Sysmex XN2000 hematology analyzer, and ANC was calculated using the following formula: [ANC = WBC x (segments /% / + band /% /) / 100].The analysis was done by Stata 12.0 by applying appropriate formula. Bone marrow recovery was evaluated by Mean, Median, Paired t-test. p-value<0.05 was considered statistically significant.
Results: Mean age was 40±13 years, nine (59.9%) patients were male and eight (47.06%) patients were female. The mean recovery day for IRF was 14.5±4.1, while that for ANC was 32.05±25.2. It was on the same day in two (11.7%) cases; late recovery occurred one (5.8%) case. Thus, the earlier recovery was 14 (82.3%) cases.
Conclusion: IRF can predict bone marrow recovery earlier than ANC count. IRF can serve as an additional parameter in patients who are in need of evaluation of bone marrow recovery after chemotherapy.

Keywords: Acute leukemia, Immature Reticulocyte Fraction, Absolute Neutrophil Count, Bone marrow recovery