

Насанд хүрэгчдэд тохиолдох цочмог лейкокийн тавиланг ийлдсийн лактатдегидрогеназын төвшингөөр тодорхойлохын ач холбогдлыг уялдуулан судлах нь

Д.Нүрзэддулам^{1,2}, С.Батзаяа², Д.Нарантөгөлдөр², Б.Оюунбилэг², Ц.Одгэрэл^{1,3}

¹АШУУИС, АУС, Цус судлалын тэнхим;

²УНТЭ-ийн Эмнэлзүйн Эмгэг Судлалын Нэгдсэн Лаборатори,

³АШУУИС МЯЭ

Цахим шуудан: d.nurzeddulam@fchm.edu.mn, Утас: 88032408

Түлхүүр үг:

Лактатдегидрогеназа
Ферритин
Амьдрах чадвар

Товч утга:

Үндэслэл: Цочмог лейкокийн явц, тавиланг урьдчилан тооцоолоход ийлдсийн лактатдегидрогеназа болон ферритинийг дэлхий нийтэд өргөн ашигладаг. Сүүлийн жилүүдэд Монгол улсад цусны хавдрын оношлогоо эмчилгээнд ахиц, дэвшил гарсантай холбоотой цусны хавдрын тохиолдол ихэссэн ч, өвчний явц, эрсдэлийг тооцоход ач холбогдол бүхий биохимийн шинжилгээний үзүүлэлтийг төдийлөн ашиглахгүй байгаа нь энэхүү судалгааны ажлыг хийх үндэслэл боллоо.

Арга аргачлал: Энэхүү судалгаанд 2017оны дөрөвдүгээр сараас 2020 оны аравдугаар сар хүртэлх Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлгийн (УНТЭ) Эмнэлзүйн Эмгэг Судлалын Нэгдсэн Лабораторид (ЭЭСНЛ) цочмог лейкоки онош нь батлагдсан тохиолдлуудыг хамруулж, цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээг Sysmex XN-2000 гематологийн бүрэн автомат анализатор дээр хийж, захын цус болон, ясны хэмийн түрхэц, цитохимийн будгуудыг ашиглан урсгал эс тоолуураар иммунофенотипийг “BD-FACSCantoII” тодорхойлон оношийг баталгаажуулсан. Лактатдегидрогеназын төвшинг биохимийн бүрэн автомат COBAS 6000, C311, Ферритинийг e411 анализатораар хэмжив.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдсан 131 тохиолдлын 80.15% (105)-д цочмог миелобластын, 17.56% (23)-д лимфобластын, 2.29%(3)-д холимог хэлбэрийн цочмог лейкоки оношлогдсон байна. Судалгаанд хамрагдагсдын насны дундаж 44.1 ± 15.6 байлаа. Цочмог лейкокийн тохиолдлыг лактатдегидрогеназын төвшин их болон бага гэсэн 2 бүлэгт хувааж харьцуулахад цагаан эсийн тоон ($P=0.002$), лимфоцитийн эзлэх хувь ($P=0.008$), өвчтөний амьдрах хугацаа ($P=0.003$), ясны хэм дэх бластын эзлэх хувь ($P=0.02$) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай тодорхойлогдов. Оношлогдсоноос хойшх 10-н сарын хугацаанд өвчтөний амьдрах чадвар лактатдегидрогеназын төвшин бага хүмүүст 60%, лактатдегидрогеназын төвшин их бүлэгт 35% байв. **Дүгнэлт:** Цочмог лейкоки оношлогдох үед лактатдегидрогеназын төвшин өндөр тодорхойлогдох нь өвчтөн тавилан муу байгааг харуулж байна.

Үндэслэл: Цусны хорт хавдрын шууд шалтгаан өнөөг хүртэл тодорхой биш ч, хүрээлэн буй орчны болон генетикийн хүчин зүйлс цусны хавдар үүсэн хөгжих шалтгаант хүчин зүйлд тооцогддог.³ Насанд хүрэгсдэд тохиолдох цочмог лейкоки (ЦЛ)-ийн 77-80%-д цочмог

миелобластын лейкоки (ЦМЛ), 17-20%-д цочмог лимфобластын лейкоки (ЦЛЛ), үлдсэн 1-3% холимог хэлбэрийн цочмог лейкоки (ХХЦЛ) оношлогддог.^{1,2} АНУ-д хийгдсэн зарим судалгаануудад цацраг идэвхт туяа, химийн бодис зэрэг нь цусны хорт хавдрыг үүсгэж

буй үндсэн шалтгаануудын нэг гэж тэмдэглэсэн байна.³ Цусны хавдар нэн ялангуяа цусны цочмог хавдрын үед эрүүл эсүүд гэмтэн, үйл ажиллагааны чадамжгүй болж хэв шинжийн бус эмгэг хэлбэрт шилждэг.³

Харин гликолитик фермент болох лактатдегидрогеназа (ЛДГ) нь глюкогенезийн явцад анаэроб орчинд пируват лактат болж хувиран эсэд ихээр хуримтлагдсаныг буюу эсийн гэмтлийг ихээр явагдаж байгааг илэрхийлдэг фермент юм. Өөрөөр хэлбэл хавдрын эсийн бодисын солилцоо хэвийн эсийнхээс хэд дахин хүчтэй буюу глюкоз зарцуулалт 5-10 дахин нэмэгддэгээс пируватийн хуримтлал үүсч байгаа нь ийлдсийн ЛДГ ихэсч байгаагаар илэрхийлдэг тухай цөөнгүй бүтээлд дурьдсан байна.⁴

Одоогоор Монгол улсын цус судлалын практикт хямд төсөр аргаар буюу ийлдсийн ЛДГ, ферритиний төвшин ба цусны хавдартай өвчтөнүүдийн тавилангийн хамаарлыг судалсан судалгаа хараахан хийгдээгүй байна. Иймд цусны цочмог хавдартай хүмүүст ийлдсийн ЛДГ ба ферритинийг тоон аргаар тодорхойлох нь өвчтөний тавилан, эмийн эмчилгээний үр дүнг урьдчилан тогтооход ач холбогдолтой төдийгүй өдөр тутамд хэрэглэхэд хялбар, харьцангуй өртөг багатай биохимийн маркер байж болох юм.

Зорилго: ЦЛ оношлогдох үеийн ийлдсийн ЛДГ болон ферритиний төвшинг захын цус, шавиа чөмөгний эсийн шинжилгээний үзүүлэлттэй харьцуулан судлах

Зорилт: ЦЛ оношлогдох үеийн ийлдэсийн ЛДГ, ферритиний төвшинг захын цус анх оношлогдсоноос хойшх өвчтний амьдрах хугацаатай холбон эрсдлийг тооцоолж, тавиланг үнэлэх

Арга, аргачлал: Бид энэхүү судалгааг 2017 оны дөрөвдүгээр сараас 2020 оны арван сар хүртэлх УНТЭ-

ийн ЭЭСНЛабораторид цочмог лейкеми оношлогдсон 131 тохиолдлуудыг хамруулж ретроспектив загвараар судалгааг хийж гүйцэтгэсэн. Цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээ(ЦДШ)-г Sysmex XN-2000 гематологийн бүрэн автомат анализаторт уншуулж, захын цусны түрхэцийг Pentra DX120 автомат анализаторт бэлтгэн (объектив 100) 100 цагаан эсийг ялган эс тоологчоор тоолсон. Ясны хэмийн түрхэцийг гар аргаар бэлтгэн метанолд бэхжүүлэн, Романовский Гимзийн будгаар будан (объектив 100) хэм дэх цусны эсүүдийг ялган 500 цагаан эсийг эс ялган тоологчоор тоолж үнэлэлт дүгнэлт өгч цитохимийн MPO, PAS, NSE гэсэн будгуудыг ашиглан лейкемийн хэлбэрүүдийг тодорхойлсон. Урсгал эс тоолуураар иммунофенотипийг тодорхойлох “BD-FACS Can-to II” бүрэн автомат анализатор ашиглан WHO-н ангиллын дагуу оношийг тавьсан. ЛДГ-н идэвхийг Герман улсын биохимийн бүрэн автомат COBAS6000, C311 анализатораар, Ферритинийг e411 анализатораар хэмжсэн. Судалгааны үр дүнгийн тоон үзүүлэлтүүдийг STATA 16 программаар боловсруулав.

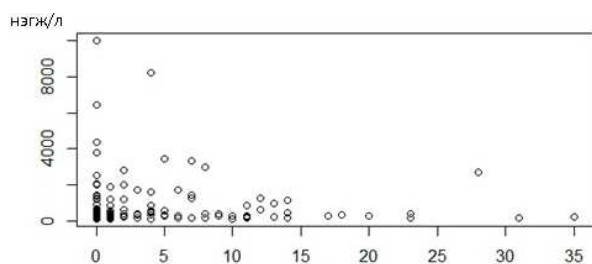
Үр дүн: Бид 131 тохиолдлыг эргэн судалсанаас ЦМЛ 80.15% (105), ЦЛЛ 17.56% (23), ХХЦЛ 2.29%(3) байсан. Насны хувьд 44.1 ± 15.6 байсан. Насны бүлгээр ангилахад 18-25 насны 13.7% (18), 25-40 насны 32.06% (42), 40-55 насны 26.7% (35), 55-с дээш насны 27.4% (36) тохиолдлууд бүртгэгдсэн байна. Анх оношлогдох үеийн ЛДГ-ын дундаж $924.6129.2$ н/л ферритиний дундаж 1547.3 ± 156.6 мкг/л байлаа.

ЛДГ-ийн идэвх өндөр, ЛДГ-ийн идэвх бага гэсэн 2 бүлгийг харьцуулахад цагаан эсийн ихсэлт ($P=0.002$), лимфоцитийн хувь ($P=0.0082$), амьдрах хугацааг сараар тооцсон дүн ($P=0.0034$), ясны хэмэнд бластын эзлэх хувь ($P=0.022$) статистик үнэн магадлал бүхий ялгаатай тодорхойлогдсон байна. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт1. Цочмог лейкеми оношлогдох үеийн захын цус ба биохимийн шинжилгээний зарим үзүүлэлт ба ЛДГ-ийн түвшин

Үзүүлэлт	Лактатдегидрогеназын түвшин (дундаж $\pm$ СХ)		Р утга
	ЛДГ<214 нэгж/л	ЛДГ>215нэгж/л	
WBC($3.7-5.5 \times 10^3$ /ul)	27.31 ± 10.69	47.56 ± 6.90	0.002*
RBC($3.7-5.5 \times 10^6$ /ul)	2.95 ± 0.19	2.61 ± 0.08	0.12
PLT($160-400 \times 10^3$ /ul)	95.30 ± 26.89	94.71 ± 32.47	0.20
HGB(11.5-16.5г/дл)	9.00 ± 0.49	8.22 ± 0.24	0.14
Neut(40-75%)	25.17 ± 4.61	27.1505 ± 2.35	0.79
Lymph(21-40%)	49.73 ± 4.83	36.06 ± 2.27	0.008*
Mono(2.0-13%)	24.43 ± 3.82	34.99 ± 2.40	0.066
Захын цусны бласт(%)	27.19 ± 5.60	37.88 ± 3.11	0.16
Нас(жилээр)	48.30 ± 3.94	42.74 ± 1.48	0.178
Өвчтөний амьдарсан хугацаа (сараар)	10.91 ± 2.08	5.07 ± 0.67	0.003*
Ферритин (мкг/л)	1551.5 ± 448.5	1632.05 ± 167.93	1
Ясны хэмийн бласт%	54.49 ± 3.89	64.33 ± 1.62	0.03*

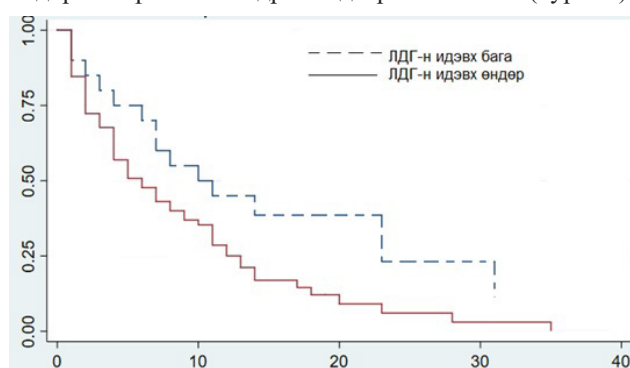
ЦЛ оношлогдох үед ЛДГ-ийн төвшин өндөр хэмжигдсэн тохиолдлуудад ЛДГ бага бүлэгтэй харьцуулахад амьдрах хугацаа ялгаатай бага байв (Зураг 1).



Зураг 1. Цочмог лейкеми оношлогдох үеийн ЛДГ-ийн төвшин ба өвчтөнүүдийн нийт амьдарсан хугацаа,

Тайлбар: Босоо тэнхлэгт ЛДГ-ийн төвшинг нэгж/л-ээр хэвтээ тэнхлэгт өвчтөний амьдрах хугацааг сараар үзүүлэв.

Эдгээр бүлэг хоорондын амьдрах хугацаанд статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаа их байна ($p=0.03$). 10 дах сарын байдлаар ЛДГ-ын идэвх бага бүлгийн амьдрах чадвар 60% байхад ЛДГ-ын идэвх өндөртэй бүлгийн амьдрах чадвар 35% байна. (Зураг 2)



Амьдрах хугацаа (сараар)

Зураг 2. ЛДГ-ын идэвх ба өвчтний амьдрах чадвар.

Тайлбар: Босоо тэнхлэгт амьдрах чадварыг хуваарь, хэвтээ тэнхлэгт амьдрах хугацааг сараар үзүүлэв.

ЛДГ-ийн түвшинг цочмог лейкемийн ялгаатай хэлбэрт хүйснээс хамааруулан авч үзэхэд ЦЛЛ-той эрэгтэйд 3167.03 ± 3613.09 нэгж/л, ЦМЛ-н үед эрэгтэйд 572.3 ± 603.5 нэгж/л байв. Т-сорилоор ЦМЛ болон ЦЛЛ-тэй эрэгтэй, эмэгтэйчүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй.

ЦЛ анх оношлогдох үед ферритиний дундаж нь 1547.3 ± 586.2 мкг/л буюу $523.9 - 2000$ мкг/л-ийн хооронд хэлбэлзэж байв. Эмэгтэйчүүдтэй (1054.3 ± 587.06 мкг/л) харьцуулахад эрэгтэйчүүдэд (1821.1 ± 387.21 мкг/л) ферритиний төвшин статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай өндөр тодорхойлогдов (Хи-кв=3.78 ($P=0.05$)). Ферритин ЦМЛ-д 1830 ± 325.3 мкг/л, ЦЛЛ-д 1233.7 ± 726.2 мкг/л, ХХЛ 850.7 мкг/л тодорхойлогдсон нь ЦЛ-ийн үед лейкемийн хэлбэрээс үл хамааран ферритин ихэсдгийг харуулж байна ($P=0.202$).

Хэлцэмж: Бид энэхүү судалгаандаа эмнэлзүйн өдөр тутмын үйл ажиллагаанд өргөн ашиглагддаг цусны шинжилгээ болон биохимийн зарим үзүүлэлтээр цочмог лейкемийн тавиланг үнэлэхийг зорин ЛДГ, ферритин сонгон авч ЦМЛ, ЦЛЛ, ХХЦЛ бүлэгтээ харьцуулан судаллаа.

Хавдрын үед эсийн бодисын солилцоо эрчимжсэнээс глюкозын зарцуулалт нэмэгдэж, пируватийн хуримтлал үүсдэг. Үр дүнд нь ийлдсийн

ЛДГ ихэсдэг.⁴ Хавдар даамжрах, болон намжихад ЛДГ ихээхэн ач холбогдолтой.⁵⁻⁸ ЛДГ-ийг ЦЛ-ийн тавилангийн маркер болохыг харуулсан Walaa.F (2017 он) нар судалгаандаа цочмог лейкемийн үеийн ЛДГ-н төвшинг эрүүл хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад ЦЛ-ийн үед ийлдсийн ЛДГ ихэсч, ялангуяа ЦМЛ-тэй харьцуулахад ЦЛЛ-ийн үед илүүтэй нэмэгддэгийг тэмдэглэсэн байдаг. Тэд ЛДГ-ийн хэмжээг 350 мклL дээш, доош гэж 2 бүлэгт хуваан ЛДГ идэвхи өндөр байх нь ЦМЛ, ЦЛЛ –ийн аль алинд нь тавилан муу, ЛДГ хэмжээ бага байх нь энэ 2 төрлийн ЦМЛ-д хоёуланд нь тавилан сайтай гэж дүгнэсэн нь бидний судалгааны үр дүнтэй тохирч байна.⁹

Takayoshi.T (2018 он) нарын цочмог миелоид лейкемитэй өвчтнүүдэд ийлдсийн ферритиний ач холбогдлыг тодорхойлсон судалгаанд ферритинийг ЦЛ-ийн тавиланг тодорхойлох маркер гэж үзэхэд ач холбогдол багатай гэж тодорхойлсон нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.¹⁰

Дүгнэлт: Судалгааны үр дүнг нэгтгэвэл ЦЛ 40-55 насанд их тохиолдсон ба насанд хүрэгчдэд ЦМЛ илүүтэй тохиолдож цочмог лейкемийн аль ч хэлбэрт ЦДШ-д лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз, нормохромын цус багадалт, тромбоцитопени илэрч байлаа.

ЦЛ оношлогдсоноос хойш 30 сарын хугацаанд ЛДГ-ын төвшин бага бүлгийн амьдрах чадвар 20% байхад ЛДГ-ын төвшин өндөртэй бүлгийн амьдрах чадвар 5%-тай байгаагаас ЛДГ-н төвшин нь өвчний тавиланг таамаглаж болохуйц үзүүлэлт болох нь тодорхойлогдлоо.

Ном зүй:

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.
2. Hamodatt, Zahraa. (2020). Study of some biochemical markers for patients with leukemia.
3. Galleze, Assia & Raache, Rachida & Cherif, Nacira & Eddakira, Atika & Belhanl, M & Bensenouci, A & Chafia, Touilboukoffa & Abbadi, Mehdi. (2017). Increased level of lactate dehydrogenase correlates with disease growth in Algerian children with lymphoma. *Journal of Hematology and Oncology Research*. 2. 7-15. 10.14302/issn.2372-6601.jhor-17-1473.
4. Fikry, Walaa. (2017). Lactate Dehydrogenase (LDH) as Prognostic Marker in Acute Leukemia "Quantitative Method". *J Blood Disord Transfus*. 8. 1-7. 10.4172/2155-9864.1000375.
5. Hafiz MG¹, Mannan MA. Serum lactate dehydrogenase level in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2007 Dec;33(3):88-91
6. Kornberg A, Polliack A. Serum lactic dehydrogenase (LDH) levels in acute leukemia: marked elevations in lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1980 Sep;56(3):351-5.
7. Dongbo Liu,¹ Dingkun Wang et al. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients with breast cancer: a meta-analysis *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 3611-3619.
8. Jia Z, Zhang J, Wang Z, et al. An explorative analysis of the prognostic value of lactate dehydrogenase for survival and the chemotherapeutic response in patients with advanced triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2018;9(12):10714-10722.
9. Walaa Fikry Mohammed Elbossaty lactate Dehydrogenase (LDH) as Prognostic Marker in Acute Leukemia "Quantitative Method" (2017) *Journal of Blood Disorders & Transfusion* 8(375):1-7
10. Tachibana, Takayoshi et.al. (2018). Clinical Significance of Serum Ferritin at Diagnosis in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A YACHT Multicenter Retrospective Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 18.

Studying the association of significances of Serum lactate dehydrogenase level with prognosis of adulthood acute leukemia

Nurzeddulam D^{1,2}, Batzaya S², Narantuguldur D², Oyunbileg B², Odgerel TS^{1,3}

¹Department of Hematology, School of Medicine, MNUMS

²General Laboratory of Clinical Pathology, The First Central Hospital of Mongolia

³Mongol-Japan hospital, MNUMS

E-mail: d.nurzeddulam@fchm.edu.mn, Tel: +976 88032408

Background: Biochemical markers such as serum lactate dehydrogenase (LDH) activity and ferritin have gained importance for monitoring the prognosis of leukemia. In recent years, leukemia cases are increasing and diagnosis of leukemia has improved due to improvement of diagnosis and treatment in Mongolia. Biochemical markers are not used commonly in clinical practice even though they are very significant for everyday clinical practice. Due to such reasons we studied this topic.

Materials and Methods: There were 131 newly diagnosed patients with acute leukemia from April 2017 to October 2020 in a single center, the General Laboratory of Clinical Pathology, The First Central Hospital of Mongolia. Complete blood count tests were run on Sysmex XN2000 and diagnosis was confirmed through peripheral blood, bone marrow aspiration, cytochemical stain and immunophenotyping. LDH tested on COBAS6000 and C311, and ferritin tested on e411. Statistical analysis of the data was performed by using STATA15.

Results: All 131 newly diagnosed cases of acute leukemia were reported and morphology was consistent with acute AML (80.15%), ALL (17.56%) and mixed –phenotype acute leukemia (2.29%). Age range was 44.1±15.6. Compared to 2 groups with LDH levels high and low, elevated LDH activity accompanied with increasing of WBC ($P=0.002$), lymphocytes % ($P=0.0082$), bone marrow blasts ($P=0.022$), overall survival ($P=0.0034$). Overall survival was significantly longer in patients who expressed low LDH activity groups ($p=0.03$). LDH levels in ALL patients were 3167.03 ± 3613.09 u/L and AML patients were 572.3 ± 603.5 u/L. Ferritin levels were 1830 ± 325.3 µg/L for AML patients and 1233.7 ± 726.2 µg/L for ALL patients. There were no statistically significant differences in such groups.

Conclusion: In summary AML is a more common type of acute leukemia in adults. Alterations in CBC and biochemistry are variable in different types of acute leukemia.

Keywords: lactate dehydrogenase, ferritin, overall survival,