

Laboratorinė medicina.
2022, t. 24, Nr. 2(92), p. 86–92.

Naujų leukocitų ir trombocitų parametų klinikinis pritaikymas: literatūros apžvalga

Rytė Damaševičiūtė¹
Rėda Matuzevičienė²

Santrauka

Įvadas. Modernūs hematologiniai analizatoriai yra neatsiejama laboratorinės medicinos ir klinikinės gydytojų praktikos dalis, o bendras hematologinis tyrimas yra pigus, paprastas ir plačiai pritaikomas klinikinėje praktikoje. Hematologinio tyrimo rezultatų interpretacija yra reikalinga diagnozuojant ir atliekant įvairių ligų patikrą, diferencinę diagnostiką, gydymo stebėseną bei prognozuojant pacientų baigtis. Automatizuoti hematologiniai prietaisai dar labiau padidina tyrimų našumą ir preciziškumą. Be įprastų kiekybinių hematologinių rodiklių, nusakančių absoliutų ir reliatyvų ląstelių skaičių, vis dažniau analizės rezultatuose pateikiami nauji leukocitų ir trombocitų rodikliai: monocitų pasiskirstymo plotis, atipiniai limfocitai, nebrandūs granulocitai, nesubrendusių trombocitų frakcija ir kiti, kurie gali suteikti papildomos informacijos apie įvairias patologines būkles.

Tyrimo tikslas. Atlikti literatūros analizę ir pateikti šiuolaikinių hematologinių analizatorių naujų parametų klinikinės reikšmės pavyzdžių.

Tyrimo metodai. Literatūros apžvalga atlikta Medline (*PubMed*) duomenų bazėje ir naudojant EFML prieigą prie indeksuojamų mokslinių žurnalų neribojant paieškos laikotarpio. Naudoti šie reikšminiai žodžiai: automatizuoti hematologiniai analizatoriai, bendras hematologinis tyrimas, nauji parametrai, automatizuoti leukemijos parametrai, klinikinė reikšmė. Straipsniai atrinkti pagal išsikelto darbo tikslą, nesivadovaujant iš anksto nustatyto protokolo.

Išvados. Vis daugėja tyrimų, nagrinėjančių naujų hematologinių parametų naudą atliekant įvairių infekcinių, uždegiminių ligų diferencinę diagnostiką, atrankinius tyrimus, prognozuojant onkologines ar kitas lėtines ligas ar priimant įvairių intervencijų taikymo sprendimus. Naujos analizės papildė įprastus įvairių tyrimų rezultatus, suteikdamos daugiau tikslumo ir specifiškumo. Remiantis aptartais tyrimais galima teigti, kad nauji pažangūs leukocitų ir trombocitų rodikliai gali suteikti papildomos informacijos medicinos laboratorijoms ir gydytojams, o tolesni tyrimai, patvirtinantys jų naudą, palengvins įvairių patologinių būklių diagnostiką, gydymo planavimą ir pacientų būklės vertinimą.

Reikšminiai žodžiai: automatizuoti hematologiniai analizatoriai, nauji leukocitų, trombocitų parametrai, bendras hematologinis tyrimas, klinikinė reikšmė.

ĮVADAS

Modernūs hematologiniai analizatoriai yra neatsiejama laboratorinės me-

dicinos ir klinikinės gydytojų praktikos dalis, o bendras hematologinis tyrimas yra pigus, paprastas bei plačiai pritaikomas klinikinėje praktikoje.

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: r.damaseviciute@gmail.com

²Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Laboratorinės
medicinos centras
Vilnius University Hospital "Santaros
Clinics", Center of Laboratory Medicine

Hematologinio tyrimo rezultatų interpretacija yra reikalinga diagnozuojant ir atliekant įvairių ligų patikrą, diferencinę diagnostiką, gydymo stebėjimą ir prognozuojant pacientų baigtis [1]. Automatizuoti hematologiniai prietaisai dar labiau padidina tyrimų našumą ir preciziškumą. Be įprastų kiekybinių hematologinių rodiklių, nusakančių absoliutų ir reliatyvų ląstelių skaičių, vis dažniau analizės rezultatuose atsispindi nauji rodikliai: monocitų pasiskirstymo plotis, atipiniai limfocitai, nebrandūs granulocitai, nesubrendusių trombocitų frakcija ir kiti, kurie gali suteikti papildomos informacijos apie įvairias patologines būkles [2, 3]. Deja, nauji šiuolaikinių analizatorių parametrai klinikinėje praktikoje naudojami ribotai, dažnai tik mokslinių tyrimų tikslais, neišnaudojant viso prietaisų potencialo. Nors ne visi nauji rodikliai gali būti patikimai įtraukti į klinikinių sprendimų priėmimo procesą, svarbu aptarti jau esamas studijas ir galimas šių analizių naudojimo situacijas.

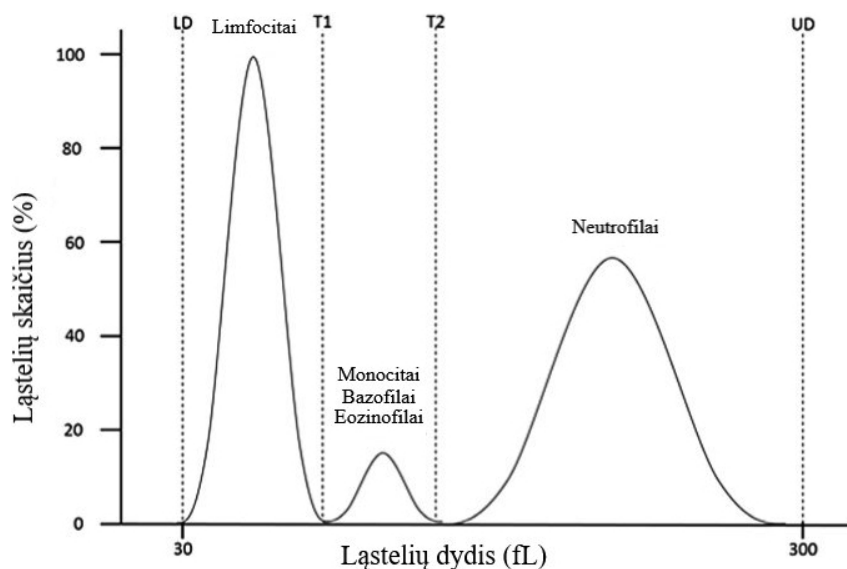
Dauguma naujų parametrų išvesti pasitelkiant jau esamas technologijas – impedansą, optinę sugertį, šviesos sklaidą ir fluorescenciją. Pažangūs hematologinių prietaisų parametrai pasižymi didesniu tikslumu ir diegiami naudojant naujus algoritmus, fluorescencinius dažus, specifinius tam tikroms ląstelių struktūroms, ir patobulintą duomenų apdorojimo programinę įrangą. Naudojant ir tobulinant minėtas technologijas leukogramą galima klasifikuoti į vis mažesnes ląstelių subpopuliacijas, pvz.: *HORIBA* hematologinis analizatorius pateikia 10 dalių leukogramos rezultatus [4].

Hematologinių analizatorių surinkta ir apdorota informacija grafiškai pateikiama leukocitų ir trombocitų histogramose, kurių x ašis atspindi ląstelių dydį, o y – jų santykinį skaičių (1 ir 2 pav.). Naudojant fluorescencijos ir šoninės sklaidos metodus rezultatai gali būti pateikiami įvairiomis sklaidos diagramomis, kurių pakitimai gali būti priskiriami ar suteikti informacijos apie tam tikras patologines būkles, pavyzdžiui, neutrofiliją, eozinofiliją, leukemiją, reakcinę limfocitozę, leukopeniją (3 pav.) [5].

NAUJI LEUKOCITŲ PARAMETRAI

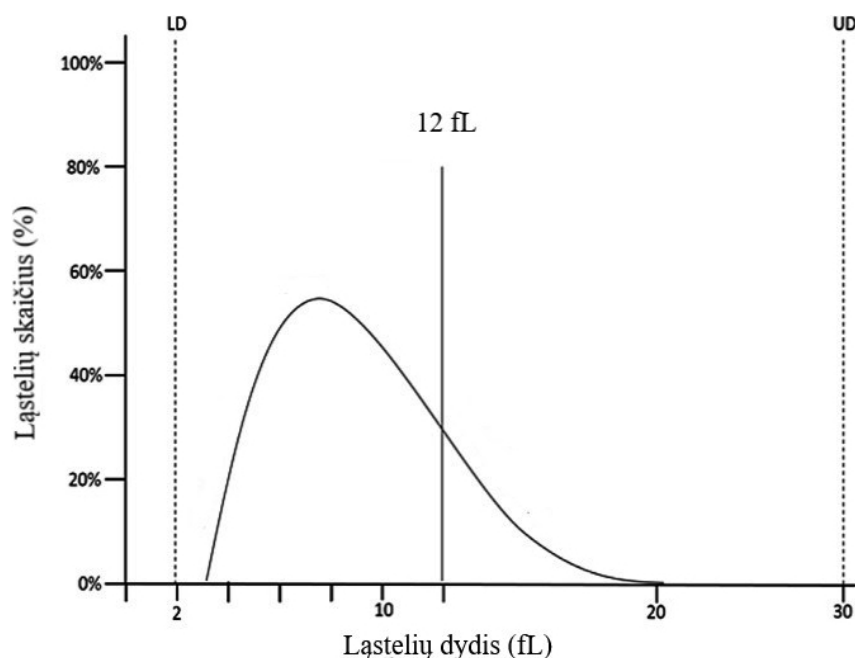
Monocitų pasiskirstymo plotis

Monocitų pasiskirstymo plotis (angl. *monocyte distribution width*, MDW) apibūdina monocitų dydžio pasiskirstymą ląstelių populiacijoje vertinant standartinį nuokrypį (SD).



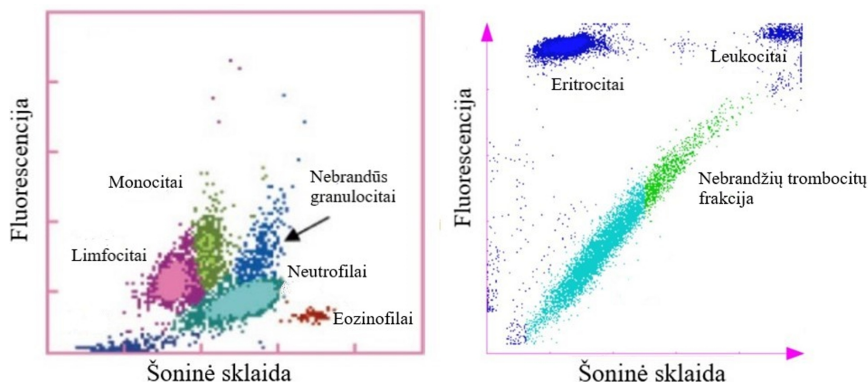
1 pav. Leukocitų histograma

Fig. 1. Leukocyte histogram



2 pav. Trombocitų histograma

Fig. 2. Platelet histogram



3 pav. Sklaidos diagramos su nebrandžių granulocitų frakcija (kairėje) ir nebrandžių trombocitų frakcija

Fig. 3. Scatterplots with immature granulocyte fraction (left) and immature platelet fraction

1 lentelė. Nauji leukocitų parametrai
Table 1. New leukocyte parameters

Nauji parametrai	Žymėjimas	Išraiška
Monocitų pasiskirstymo plotis	MDW	fl
Nebrandūs granulocitai	IG, IMG arba EGC	$\times 10^9/l$, %
Reakciniai limfocitai	RE-LYMP	$\times 10^9/l$, %
Antikūnus sintetinantys limfocitai	AS-LYMP	$\times 10^9/l$, %
Atipiniai limfocitai	ALY	%, #
Didelės nebrandžios ląstelės	LIC	%, #
Didelės nenusidažiusios ląstelės (variaciniai limfocitai ir blastai)	LUC	%
Nebrandi žema granulometrija	IML	#
Nebrandi vidutinė granulometrija	IMM	#
Neutrofilų reaktyvumo intensyvumas pagal nukleorūgščių fluorescenciją (Sysmex XN)	NEUT-RI	FIV
Neutrofilų grūdėtumo intensyvumas pagal šviesos sklaidą (Sysmex XN)	NEUT-GI	SIV
Neutrofilų ir limfocitų santykis	NLR	#

fl – femtolitrai, % – procentinė vertė, # – skaitinė vertė, FIV – fluorescencijos intensyvumo vienetai, SIV – sklaidos intensyvumo vienetai

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

MDW galėtų būti naudojamas ankstyvai sepsio diagnostikai skubiosios pagalbos skyriuje. Sepsis apibrėžiamas kaip išbalansuotas organizmo atsakas į infekciją, o sepsinis šokas yra gyvybei pavojinga būklė, reikalaujanti intensyvaus ir nepavėluoto gydymo. Nepaisant esamų diagnostinių biožymenų, nė vienas iš jų nėra tikrai patikimas diagnozei nustatyti. 2019 metais D. Poz ir kolegų atliktame perspektyviajame tyrime buvo analizuojama monocitų pasiskirstymo pločio analizės reikšmė ankstyvai 985 suaugusiųjų sepsio diagnostikai. Kartu su leukocitais testo jautrumas sepsiui diagnozuoti siekė 96,8 %, kai bent vienas iš rodiklių buvo nukrypęs nuo normos [6]. Panašiai A. Woo ir kt. perspektyviajame tyrime (549 pacientų intis) MDW rodė panašius rezultatus kaip ir kiti biožymenys (prokalitoninas, C reaktyvusis baltymas, leukocitai), tačiau derinant MDW su greito nuoseklaus organų nepakankamumo įvertinimo skale qSOFA sepsio diagnostikos rezultatai buvo geresni, nei naudojant tik qSOFA vertinimą (AUC 0,76; 95 % CI, 0,72–0,80 vs AUC 0,67; 95 % CI, 0,62–0,72) [7]. Idomu tai, kad minėto tyrimo autoriai taip pat nagrinėjo MDW derinio su leukocitais diagnostinę reikšmę, tačiau statistškai reikšmingo rezultato negavo. Šie skirtumai galimi dėl tyrimų metodologinių nesutapimų – skirtingų sepsio vertinimo kriterijų (sepsis – 2, sepsis – 3), imties atrankos kriterijų (A. Woo ir kolegų studijoje >50 % imties sudarė imunodeficitu būklės pacientai). Daugiacentris tarpautinis perspektyvusis tyrimas, apėmęs 1517 pacientų, taip pat rekomenduoja MDW naudoti kartu su qSOFA, siekiant tiksliau diagnozuoti sepsį, o

kartu su leukocitais šis rodiklis ypač naudingas pacientams, kuriems nebuvo atlikti sepsio biožymenų tyrimai [8]. E. D. Crouser ir kitų aklojo perspektyviojo tyrimo duomenimis, MDW >20 reikšmė yra efektyvi sepsio diagnozei pagal sepsis – 2 ir sepsis – 3 kriterijus, taip pat kaip ir ankstesnės studijos patvirtino rodiklio derinio su leukocitais pridėtinę vertę [9].

G. Riva ir kolegų atliktame retrospektyviajame stebimajame vieno centro tyrime siūloma ir toliau analizuoti MDW reikšmę vertinant COVID-19 pacientų uždegiminio atsako sunkumą, atsaką į imunomoduliacinį gydymą bei prognozuojant galutines baigtis. Vertinant MDW su neutrofilų ir limfocitų santykiu galima diferencijuoti COVID-19 nuo gripo ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijų [10].

Nebrandūs granulocitai (delta neutrofilų indeksas) arba ankstyvos grūdėtosios ląstelės

Šis leukocitų parametras susideda iš promielocitų, mielocitų ir metamielocitų, tačiau hematologiniai analizatoriai pateikia bendrą ląstelių grupės rezultata, neidentifikuojant kiekvienos ląstelių grupės atskirai [11]. Nebrandžių granulocitų kiekis automatinioje analizatoriuose gaunamas daugiabranduolių leukocitų skaičių atėmus iš teigiamos mieloperoksidazės reakcijos ląstelių visumos.

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

Šio rodiklio padidėjimas gali rodyti bakterines infekcijas, sepsį, uždegimines būkles, gydymą steroidais, onkologines ligas, traumą, mieloproliferacines ligas, tačiau rodiklio mieloproliferacinio atsako patikimumas abejoti-

nas dėl didelio variabilumo tiriant naujagimius, senyvo amžiaus ar imunosupresijos būklės pacientus. Automatizuoti hematologiniai analizatoriai geba aptikti nebrandžių granulocitų padidėjimą vos iki 2 %, o tai gali būti naudinga infekcijų diagnostikai net ir nesant įtarimo [12].

2018 metais atlikta pirmoji sisteminė apžvalga ir metaanalizė, kuri nagrinėjo delta neutrofilų indeksą (DNI) reikšmę suaugusių pacientų 28 dienų mirtingumui esant ankstyvoms sepsio stadijoms. Gauti rezultatai parodė, kad aukštesnės DNI reikšmės (1,3–7,6 %) yra susijusios su didesniu mirtingumu, o rodiklio specifiškumas ir AUC buvo atitinkamai 0,72 (95 % CI 0,68–0,75) ir 0,82 [13].

DNI retrospektyviai analizuotas tiriant kepenų ciroze sergančius pacientus, kuriems tradiciniai uždegiminiai rodikliai, pvz. C reaktyvusis baltymas, kurį daugiausia gamina hepatocitai, nėra patikimi dėl kepenų funkcijos sutrikimo. Nustatyta, kad >5,7 % DNI reikšmė koreliavo su didesniu 30 dienų mirtingumu [14].

Indeksas galėtų būti pritaikomas sisteminės raudonosios vilkligės (SRV) paūmėjimo ir infekcijos diferencinei diagnostikai karščiujantiems pacientams (>2,8 % vertė yra nepriklausomas predikcinis infekcijos žymuo), tačiau atlikta analizė turi būti vertinama kritiškai dėl retrospektyviojo pobūdžio. Taip pat minėtoje studijoje DNI kitimas vertintas tik tris dienas ir indekso reikšmė nenumatyta SRV sergantiems, bet nekarščiujantiems pacientams, kurie būtų tinkamesni tyrimo kontrolinei grupei atspindėti [15].

Taip pat literatūroje nagrinėjamas DNI taikymas ūminio cholangito, naujagimių sepsio bei podagros priepuolio ir celiulito diferencinei diagnostikai [16–18].

Šią rodiklių grupę papildė ir dar keli granulocitų rodikliai – nebrandi žema ir vidutinė granulometrija.

Neutrofilų aktyvumo rodikliai: neutrofilų reaktyvumo ir grūdėtumo indeksai

Šiuo metu žinoma, kad į išorinių veiksnių sukeltą uždegiminį procesą neutrofilai reaguoja aktyviai, atlikdami panašias į makrofagų funkcijas: išskiria uždegimą skatinančius citokinus, ekspresuoja audinių suderinamumo komplekso II klasės molekules (MHCII), kurios reikalingos antigenams pateikti ir taip aktyvuoti ląstelinį imuniteto atsaką per T limfocitus. Neutrofilų grūdėtumo intensyvumo (NEUT-GI) ir reaktyvumo intensyvumo (NEUT-RI) reikšmių padidėjimas rodo ankstyvą uždegiminį procesą, todėl yra naudingas ankstyvai sepsio diagnostikai [19]. Neutrofilų reaktyvumo indeksas taip pat galėtų būti naudojamas kartu su aktyvuotų limfocitų rodikliais diferencijuojant bakterines ir virusines infekcijas. Taip pat šis rodiklis yra pranašesnis nei C reaktyvusis baltymas, kurio pikas pastebimas tik po 48 val., o ilgesnis gyvavimo pusperiodis gali lemti tam tikrų terapijų intervencijų sėkmę. Neutrofilų grūdėtumo indeksas galėtų būti parankus diagnozuojant mielodisplazinius sindromus [20].

Limfocitų aktyvumo rodikliai: reakciniai ir antikūnus sintetinantys limfocitai

Tai aktyvuotų limfocitų rodikliai, kurie pasižymi didesne priekinės šviesos sklaida nei įprasti limfocitai. Reakciniai limfocitai (RE-LYMP) atspindi aktyvuotus T ir B limfocitus, o antikūnus sintetinantys (AS-LYMP) – tik B limfocitus. Naudojant šiuos rodiklius galima diferencijuoti patogenų sukeltą ląstelinį atsaką nuo humoralinio imuninio atsako ir taip atskirti infekcinį ir neinfekcinį procesą, virusines infekcijas nuo bakterinių, ūmines ar persistentines infekcijas. Kadangi šios analizės rodo ankstyvus pokyčius, gali būti efektyviai pritaikomos intensyvosios terapijos skyriuose, kai ankstyva diagnozė ir ligos valdymas lemia geresnes pacientų baigtis [19].

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

Šio rodiklio reikšmė analizuota tiriant COVID-19 ligonius ir ieškant korelacijų su infekcijos žymenimis, nustatomais tėkmės citometrijos metodu. Pri-

eita prie išvados, kad identifikuoti COVID-19 nuo kitų infekcijų neužtenka tik RE-LYMP rodiklio – virusinėms infekcijoms diferencijuoti reikalingas ir tėkmės citometrijos metodas [21].

Perspektyvioji E. Urrechaga ir kolegų studija parodė, kad neutrofilų ir limfocitų santykio $>3,3$ ir RE-LYMP $>0,6$ % reikšmės gali būti patikimai naudojamos, kai priėmimo skyriuje reikia diferencijuoti COVID-19 nuo kitos etiologijos infekcijos simptomų turintiems pacientams [22].

Atliekant daugiacentrę Europos ligoninių studiją sukurta prognostinis vertinimo modelis siekiant nustatyti, kuriems COVID-19 pacientams nebus reikalinga ventiliacija, o kurių būklė blogės ateinančiomis savaitėmis. Į prognostinio modelio sudėtį įtrauktas ir AS-LYMP rodiklis [23].

Atipiniai limfocitai

Atipiniai limfocitai – tai limfocitai, kurie pasižymi didesne nukleorūgšties koncentracija ir turi charakteringas sklaidos savybes, kurios užfiksuojamos leukocitų diferenciacijos sklaidos diagramoje naudojant fluorescenciją.

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

Atipiniai limfocitai kartu su kitais rodikliais (IG, IPF, RE-LYMP) naudoti perspektyviajame tyrime siekiant diferencijuoti Dengės karštinę nuo kitų febrilių trombocitopenijos priežasčių: leptospirozės, vidurių karštinės [24]. Kita perspektyvioji C. S. H. Clarice ir kolegų studija rodiklį naudojo Dengės karštinės sunkumui įvertinti. Nustatyta, kad pacientai, kuriems pasireiškė sunkios infekcijos komplikacijos (hemoraginė karštinė, šoko sindromas), turėjo gerokai didesnę atipinių limfocitų skaičių. Predikcinė sunkios Dengės karštinės reikšmė $>0,55$ % (AUC 87,2 % [95 % CI 73–93,4 %]) [25].

Didelės nebrandžios ląstelės

Didelės nebrandžios ląstelės (angl. *large immature cells*, LIC) – tai leukocitų subpopuliacija, įprastai randama kaulų čiulpuose. Ši ląstelių grupė sudaryta iš limfoidinių ir mieloidinių pirmtakų, kurie periferiniame kraujyje neaptinkami. Būklės, kurios gali lemti jų atsiradimą periferiniame kraujyje, yra stresas, infekcijos, kaulų čiulpų regeneracija ir neoplaziniai procesai (leukemijos, mieloproliferaciniai ir limfoproliferaciniai sindromai).

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

LIC parametras naudojamas tik mokslinių tyrimų tikslais, todėl turėtų būti interpretuojamas atsargiai. Tiria-

ma klinikinio pritaikymo sritis – LIC padidėjimas esant infekcijoms imuno-deficito ar sunkios būklės pacientams, esant mielodisplazijos sindromams. Pavieniui šis rodiklis nėra kliniškai naudingas, tačiau gali išpėti apie slypinčią patologiją [26].

Didelės nenusidažiusios ląstelės

Tai kai kurių hematologinių analizatorių pateikiamas parametras, kuris atspindi aktyvuotus limfocitus ir peroksidazės reakcijai neigiamas ląstelės.

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

Lėtinė imuninės sistemos aktyvacija yra susijusi su spartesniu ŽIV progresavimu į AIDS, todėl Vanker tyrėjų grupė iškėlė hipotezę, kad didelių nenusidažiusių ląstelių (angl. *large unstained cells*, LUC) rodiklis padidėja esant infekcijai ir koreliuoja su imuninės aktyvacijos biožymenimis. Kontrolinė 52 tiriamųjų grupė lyginta su 78 ŽIV infekuotais, besimptomiais, antiretrovirusine terapija negydytais pacientais. Pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp minėtų grupių ir % LUC rodiklio (ŽIV grupė 95 % CI 2,3–2,7 % palyginus su kontrole 1,8–2,2 %; $p = 0,001$) [27].

Taip pat rodiklį siūloma naudoti vėžaraupių infekcijai diagnozuoti, kai ligos diferencinė diagnostika sudėtinga, aspergiliozei diagnozuoti ir gydymui stebėti, taip pat kaip žymuo, parodantis sėkmingą kaulų čiulpų persodinimo rezultata, išvengiant perteklinio gydymo [28–30].

Neutrofilų ir limfocitų santykis

Iš hematologinių analizatorių pateikiamų parametrų galima išvesti įvairius indeksus, pvz. neutrofilų ir limfocitų santykį (angl. *neutrophil lymphocyte ratio*, NLR).

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

Šio santykio padidėjimas, kaip blogos prognozės žymuo, tirtas analizuojant įvairius solidinius navikus (kasos, epitelinius kiaušidžių, skrandžio, urotelio). Y. Sun ir kolegų 2018 m. atlikta metaanalizė taip pat patvirtino predikcinį rodiklio pritaikymą bei pacientų rizikos stratifikaciją stemplės plokščialąstelinės karcinomos atveju [31].

NLR plačiai tyrinėtas širdies ir kraujagyslių ligų atveju. Šis rodiklis leidžia nuspėti aritmijų pasireiškimą, ankstyvą ir vėlyvą mirtingumą po

2 lentelė. Nauji trombocitų parametrai
Table 2. New platelet parameters

Nauji parametrai	Žymėjimas	Išraiška
*Trombocitų pasiskirstymo plotis	PDW	fl
Trombokritas	PCT	%
*Trombocitų vidutinis tūris	MPV	fl
Didelių trombocitų frakcija	P-LCR	%
Didelių trombocitų kiekis	P-LCC	$\times 10^9/l$
Trombocitai, pažymėti fluorescenciniu žymeniu	PLT-F	$\times 10^9/l$
Optinis trombocitų skaičius	PLT-O	$\times 10^9/l$
Retikuliniai trombocitai / nebrandžių trombocitų frakcija	retPLT, IPF	$\times 10^9/l$ arba %

% – procentinė vertė, fl – femtolitrai

*MPV, PDW, retPLT, IPF matavimo metodai skiriasi priklausomai nuo gamintojo

ūminių koronarinių sindromų. Pastebima koreliacija su ūminio koronarinio sindromo rizikos skalėmis *GRACE* ir *SYNTAX*. Aukštesnė santykio reikšmė susijusi su dažnesne širdies nepakankamumo kompensacija ir vėlyvu mirtingumu [32].

NAUJI TROMBOCITŲ PARAMETRAI

Trombocitų pasiskirstymo plotis ir trombokritas

Trombocitų pasiskirstymo plotis (angl. *platelet distribution width*, PDW) ir trombokritas (angl. *plateletcrit*, PCT) neturi svarbios klinikinės reikšmės, todėl nebus plačiau aptariami. PDW normos reikšmės pasižymi didele variacija – nuo 8,3 % iki 56,6 % [33].

Trombocitų vidutinis tūris

Tai yra labiausiai literatūroje nagrinėjamas trombocitų rodiklis, kuris atspindi vidutinį kraujo trombocitų dydį. Normos atveju jis yra apie 7–12 fl, tačiau į reikšmes reikia atsižvelgti priklausomai nuo naudojamo prietaiso gamintojo [34].

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

Šis rodiklis gali būti naudojamas periferinei ir centrinei trombocitopenijos etiologijai atskirti [35].

Siūloma trombocitų vidutinio tūrio (angl. *mean platelet volume*, MPV) rodiklį naudoti kaip biožymenį šioms klinikinėms situacijoms: prognozei po miokardo infarkto, restenozės rizikai po vainikinių arterijų angioplastikos, preeklampsijos vystymuisi ir prognozei, trombozų rizikai periferinių arterijų ligos atveju, giliųjų venų trombozės ir plaučių tromboembolijos vystymuisi, plautinei arterinei hipertenzijai, insulto rizikai esant prieširdžių

virpėjimui, sepsio prognozei, pažengusio kasos vėžio prognozei, kolorektalinio vėžio su metastazėmis pacientų išgyvenamumui, kraujavimo sunkumui ir prognozei esant gastrointestiniams kraujavimui, pacientų, kuriems atliekama peritoninė dializė, mirtingumui vertinti, paprastajai pūslelinei diagnozuoti (lot. *pemphigus vulgaris*) ir t. t., tačiau dėl standartizacijos trūkumų nagrinėti tyrimai nėra pakankamai patikimi.

Didelių trombocitų kiekis ir frakcija

Didelių trombocitų kiekis (angl. *platelet – large cell count*, P-LCC) parodo didesnių nei 12 fl trombocitų skaičių, o didelių trombocitų frakcija (angl. *platelet – large cell ratio*, P-LCR) – didelių trombocitų procentinę dalį (P-LCC/PLT).

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

H. Z. W. Grotto ir kolegės pateikė preliminarinius rezultatus, rodančius, kad dideli trombocitai yra reaktyvesni ir galimai susiję su vazookliuziniais įvykiais dislipidemiją turintiems pacientams. Nors studijos tiriamųjų skaičius nedidelis ($n = 20$ kontrolinė grupė, $n = 41$ dislipidemijos pacientų grupė), gauti statistiškai reikšmingi rezultatai lyginant rodiklį minėtose grupėse ($p < 0,0001$) [36].

P-LCR indeksas kartu su MPV gali būti tinkami diferencijuojant hiperdestrukcinę trombocitopeniją nuo hipoprodukcinės, kuriai esant P-LCR ir MPV rodikliai didėja [37].

Optinis ir fluorescencinis trombocitų skaičius

Dauguma hematologinių analizatorių trombocitų skaičiui pateikti naudoja impedanso metodą, kuris lasteles grupuoja atitinkamai pagal jų dydį. Šis būdas turi trūkumų, nes skaičius gali

būti netikslus dėl panašaus dydžio ląstelių: didelių trombocitų, mažų eritrocitų ar leukocitų. Šiam trūkumui patikslinti *Sysmex XE* analizatoriai naudoja optinį trombocitų skaičiavimą (PLT-O) retikulocitų kanale pasitelkiant polimetino dažus, o naujesni *Sysmex XN* analizatoriai turi fluorescencijos kanalą (PLT-F). PLT-F kanale apskaičiuojama ir nebrandžių trombocitų frakcija. Kadangi šiais metodais tiksliau nustatomas absoliutus trombocitų skaičius, naujieji PLT-F ir PLT-O parametrai gali būti naudojami planuojant trombocitų transfuzijas [19, 38]. Optinis ir fluorescencinis trombocitų nustatymas kartu su tėkmės citometrija, priekine šviesos sklaida ir fluorescencijos intensyvumu naudojami nebrandžių trombocitų frakcijai (IPF) apskaičiuoti. Šio rodiklio platesnis klinikinis pritaikymas aptariamas tolesniame skyrelyje.

Retikuliniai trombocitai, nebrandžių trombocitų frakcija

Retikuliniai trombocitai – tai nesubrendusios, daugiau RNR turinčios, didesnio reaktyvumo trombocitų formos, kurios kraujyje išbūna apie 1–2 dienas. Rodiklis atvirkščiai proporcingas MPV – didėjant MPV, retikulocitinių trombocitų mažėja. Pastarasis rodiklis yra tikslesnis nei MPV, kuris pasižymi didele variacija tarp skirtingų studijų [19]. Nebrandžių trombocitų frakcijos (IPF) normos reikšmės priklauso nuo gamintojo, todėl vertinant rezultatus reikia į tai atsižvelgti.

Klinikinės reikšmės pavyzdžiai

Šio parametro klinikinį pritaikymą tyrė G. Goel ir kt. perspektyviajame skerspjūvio tyrime, kuriame 61 pacientas, turintis trombocitopeniją, buvo suskirstyti į dvi grupes pagal etiologinę priežastį (padidėjusi destrukcija,

sunaudojimas ar nepakankama gamyba) ir lyginami su IPF parametro ribinė reikšmė, išvesta iš kontrolinės grupės duomenų (kontrolinę grupę sudarė 101 asmuo). Atlikus statistinę analizę nustatyta, kad IPF rodiklis buvo reikšmingai didesnis grupėje, kurioje trombocitopeniją sukėlė padidėjęs trombocitų irimas ($p = 0,001$). Taip pat tyrime nustatyta ribinė 5,95 % IPF rodiklio reikšmė minėtoms grupėms diferencijuoti, šios reikšmės jautrumas ir specifiškumas siekė atitinkamai 88 % ir 75,9 % [39].

IPF parametro klininis pritaikymas tirtas siekiant diferencijuoti vaikų ūminę limfocitinę leukemiją nuo imunitinės trombocitopenijos, panaudoti rodiklį kaip žymenį lėtinės imunitinės trombocitopenijos išsivystymui prognozuoti bei kraujavimo rizikai įvertinti [40–42].

Kita sritis, kurioje gali būti naudingas šis naujas rodiklis, yra kaulų čiulpų transplantacija. G. Yamaoka ir kt. tyrime buvo analizuotas 31 pacientas po chemoterapijos ir kaulų čiulpų transplantacijos. Nustatyta, kad IPF $>10\%$ yra riba, nurodanti daug anksčiau atsiradusią trombocitų atsinaujinimą, palyginti su pacientais, kurių IPF buvo $<10\%$ (atitinkamai 2 ir 6 dienos), todėl šis rodiklis galėtų būti naudojamas priimant sprendimus dėl trombocitų perpylimo [43].

Atliktas idomus bandomasis tyrimas, kuriame hematologinėmis ligomis sergančių 40 vaikų atliktos profilaktinės trombocitų, kurių sudėtyje buvo didesnis trombocitų skaičius, transfuzijos. Paaiškėjo, kad tokios su-

dėties transfuzijų reikėjo mažiau, nei esant mažesniai nebrandžių trombocitų skaičiui [44].

Tarp skirtingų studijų, nagrinėjančių trombocitų rodiklius, pastebima daug nesutapimų dėl preanalizinių veiksnių: venos punkcijos su staze ar be jos, antikoagulianto pasirinkimo (EDTA ar citratas), mėginio temperatūros ir laiko nuo mėginio paėmimo iki ištirimo. Šie veiksniai riboja tai, kad negaunama vienodų išvadų dėl rodiklių patikimumo klininėje praktikoje [33].

IŠVADOS

Vis daugiau tyrėjų nagrinėja naujų parametų naudą įvairių infekcinių, uždegiminių ligų diferencinei diagnostikai, atrankiniams tyrimams, onkologinių ar kitų lėtinių ligų prognozei ar įvairių intervencijų taikymo sprendimų priėmimui. Taip pat naujos analizės papildo įprastus įvairių tyrimų rezultatus, suteikdamos daugiau tikslumo ir specifiškumo. Taigi, remiantis aptartais tyrimais galima teigti, kad nauji pažangūs leukocitų ir trombocitų rodikliai gali suteikti papildomos informacijos medicinos laboratorijoms ir gydytojams, o tolesni tyrimai, patvirtinantys jų naudą, leis įtraukti vis daugiau naujų parametų ir palengvins įvairių patologinių būklių diagnostiką, gydymo planavimą, pacientų būklės vertinimą. ◆

Gauta: 2022 04 15
Priimta spaudai: 2022 06 29

LITERATŪRA

1. Leach M. Interpretation of the full blood count in systemic disease – a guide for the physician. *J R Coll Physicians Edinb* 2014; 44(1): 36–41.
2. Doig K, Zhang B. A methodical approach to interpreting the red blood cell parameters of the complete blood count. *Am Soc Clin Lab Sci* 2017; 30(3): 173–85.
3. Buttarello M, Plebani M. Automated blood cell counts: state of the art. *Am J Clin Pathol* 2008; 130(1): 104–16.
4. 10 Part Diff – HORIBA [Internet]. [cited 2022 Apr 13]. Available from: <https://www.horiba.com/int/medical/academy/technology/10-part-diff/>
5. Gupta T, Basu D. Utility of scatterplot patterns of automated hematology analysers in white blood cell disorders – a comparative study with peripheral blood smears. *Asian J Med Sci* 2020; 11(5): 29–34.
6. Poz D, Crobu D, Sukhacheva E, Rocchi MBL, Anelli MC, Curcio F. Monocyte distribution width (MDW): a useful biomarker to improve sepsis management in Emergency Department. *Clin Chem Lab Med* 2022; 60(3): 433–40.
7. Woo A, Oh DK, Park CJ, Hong SB. Monocyte distribution width compared with C-reactive protein and procalcitonin for early sepsis detection in the emergency department. *PLoS One* 2021; 16(4): e0250101.
8. Hausfater P, Boter NR, Morales Indiano C, Cancellata de Abreu M, Marin AM, Pernet J, et al. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study. *Crit Care* 2021; 25(1): 227.
9. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW, Angus DC, Bickling K, Esguerra VG, et al. Monocyte distribution width: a novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients. *Crit Care Med* 2019; 47(8): 1018–25.

Summary

CLINICAL SIGNIFICANCE OF NEW LEUKOCYTE AND PLATELET PARAMETERS: LITERATURE REVIEW

Rytė Damaševičiūtė,
Rėda Matuzevičienė

Introduction. Modern hematology analyzers are an integral part of laboratory medicine and clinical practice. Additionally, complete blood count is an inexpensive, simple and widely used globally. Interpretation of haematological test results is required for the diagnosis and screening of various diseases, differential diagnosis, treatment follow-up, and prognosis of patients. Automated haematology devices further increase the efficiency and accuracy of complete blood count. In addition to traditional tests, new parameters, namely, monocyte distribution width, atypical lymphocytes, immature granulocytes, immature platelet fraction and others, are increasingly integrated in the analysis results.

Aim of the study. To perform literature analysis and provide examples of clinical significance of new parameters of modern haematology analyzers.

Methods. Literature search was done in Medline (PubMed) data base and through EFML (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) access of accredited journals. The time period of the search was not limited. Keywords included: automated haematology analyzers, complete blood count, automated leukemia parameters, new parameters, clinical significance. Articles were chosen without a predetermined protocol of inclusion and were based on the aim of the study.

Conclusions. There is an increasing number of studies examining the benefits of new parameters in the differential diagnosis and screening of various infectious and inflammatory diseases, in the prognosis of oncological or other chronic diseases or in decision-making of various therapeutic interventions. The new parameters of haematology analyzers also complement the traditional test results, providing more accuracy and specificity. Thus, the studies discussed suggest that new advanced indices of leukocytes, and platelets may provide additional information to medical laboratories and physicians, and further studies confirming their benefits will facilitate the diagnosis, treatment planning, and assessment of patients.

Keywords: automated haematology analyzers, new leukocyte, platelet parameters, complete blood count, clinical significance.

10. Riva G, Castellano S, Nasillo V, Ottomano AM, Bergonzini G, Paolini A, et al. Monocyte distribution width (MDW) as novel inflammatory marker with prognostic significance in COVID-19 patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 12716.
11. ES2720151T3 – Identification and enumeration of early granulated cells (EGC) – Google Patents [Internet]. [cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://patents.google.com/patent/ES2720151T3/en>
12. Briggs C, Mellors I, Roderick A, Ward A, O'Malley C, Barker J, et al. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol* 2009; 31(3): 277–97.
13. Ahn C, Kim W, Lim TH, Cho Y, Choi KS, Jang BH. The delta neutrophil index (DNI) as a prognostic marker for mortality in adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8(1): 6621.
14. Lim TS, Kim BK, Lee JW, Lee YK, Chang S, Kim SU, et al. Use of the delta neutrophil Index as a prognostic factor of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: implications of a simple and useful marker. *PLoS One* 2014; 9(1): e86884.
15. Pyo JY, Park JS, Park YB, Lee SK, Ha YJ, Lee SW. Delta neutrophil index as a marker for differential diagnosis between flare and infection in febrile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2013; 22(11): 1102–9.
16. Kim H, Kong T, Chung SP, Hong JH, Lee JW, Joo Y, et al. Usefulness of the delta neutrophil index as a promising prognostic marker of acute cholangitis in emergency departments. *Shock* 2017; 47(3): 303–11.
17. Lee SM, Eun HS, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2013; 102(1): e13–6.
18. Pyo JY, Ha YJ, Song JJ, Park YB, Lee SK, Lee SW. Delta neutrophil index contributes to the differential diagnosis between acute gout attack and cellulitis within 24 hours after hospitalization. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(5): 795–801.
19. Kim YR, Yee M, Metha S, Chupp V, Kendall R, Scott CS. Simultaneous differentiation and quantitation of erythroblasts and white blood cells on a high throughput clinical haematology analyser. *Clin Lab Haematol* 1998; 20(1): 21–9.
20. Arneth BM, Menschikowki M. Technology and new fluorescence flow cytometry parameters in hematological analyzers. *J Clin Lab Anal* 2015; 29(3): 175–83.
21. Rutkowska E, Kwiecień I, Kulik K, Chelstowska B, Klos K, Rzepecki P, et al. Usefulness of the new hematological parameter: reactive lymphocytes RE-LYMP with flow cytometry markers of inflammation in COVID-19. *Cells* 2021; 10(1): 82.
22. Urrechaga E, Mugertza G, Fernández M, España PP, Aguirre U. Leukocyte differential and reactive lymphocyte counts from Sysmex XN analyzer in the evaluation of SARS-CoV-2 infection. *Scand J Clin Lab Invest* 2021; 81(5): 394–400.
23. Linssen J, Ermens A, Berrevoets M, Seghezzi M, Previtali G, van der Sarvan der Brugge S, et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *Elife* 2020; 9: e63195.
24. Oehadian A, Michels M, de Mast Q, Prihatni D, Puspita M, Hartantri Y, et al. New parameters available on Sysmex XE-5000 hematology analyzers contribute to differentiating dengue from leptospirosis and enteric fever. *Int J Lab Hematol* 2015; 37(6): 861–8.
25. Clarice CSH, Abeyesuriya V, de Mel S, Thilakawardana BU, de Mel P, de Mel C, et al. Atypical lymphocyte count correlates with the severity of dengue infection. *PLoS One* 2019; 14(5): e0215061.
26. Large Immature Cells | HORIBA Medical Yumizen BIO [Internet]. [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.horiba.com/int/medical/academy/yumizen-bio/large-immature-cells/>
27. Vanker N, Ipp H. Large unstained cells: a potentially valuable parameter in the assessment of immune activation levels in HIV infection. *Acta Haematol* 2014; 131(4): 208–12.
28. Shin D, Lee MS, Kim DY, Lee MG, Kim DS. Increased large unstained cells value in varicella patients: a valuable parameter to aid rapid diagnosis of varicella infection. *J Dermatol* 2015; 42(8): 795–9.
29. Cakir I, Cakir N, Atalay MA, Koc AN. Large unstained cells are correlated with inflammatory biomarkers in patients with invasive aspergillosis. *Turkish J Biochem* 2018; 43(3): 306–11.
30. Martin PJ, Anderson CC, Jones HM, Lai AP, Linch DC, Goldstone AH. A rise in the percentage of large unstained cells in the peripheral blood determined by the Hemalog D90 automated differential counter is a feature of impending myeloid engraftment following bone marrow transplantation. *Clin Lab Haematol* 1986; 8(1): 1–8.
31. Sun Y, Zhang L. The clinical use of pretreatment NLR, PLR, and LMR in patients with esophageal squamous cell carcinoma: evidence from a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 6167–79.
32. Afari ME, Bhat T. Expert review of cardiovascular therapy neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14(5): 573–7.
33. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb)* 2016; 26(2): 178–93.
34. Pogorzelska K, Krętońska A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Żukowska M. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition – a systematic review. *Adv Med Sci* 2020; 65(2): 310–5.
35. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22(3): 161–4.
36. Grotto HZW, Noronha JFA. Platelet larger cell ratio (P-LCR) in patients with dyslipidemia. *Clin Lab Haematol* 2004; 26(5): 347–9.
37. Babu E, Basu D. Platelet large cell ratio in the differential diagnosis of abnormal platelet counts. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47(2): 202–5.
38. Schoorl M, Schoorl M, Oomes J, van Pelt J. New fluorescent method (PLT-F) on Sysmex XN2000 hematology analyzer achieved higher accuracy in low platelet counting. *Am J Clin Pathol* 2013; 140(4): 495–9.
39. Goel G, Semwal S, Khare A, Joshi D, Amerneni CK, Pakhare A, et al. Immature platelet fraction: its clinical utility in thrombocytopenia patients. *J Lab Physicians* 2021; 13(3): 214–8.
40. Strauss G, Vollert C, von Stackelberg A, Weimann A, Gaedicke G, Schulze H. Immature platelet count: a simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in pediatric acute lymphocytic leukemia from immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(4): 641–7.
41. Adly AAM, Ragab IA, Ismail EAR, Farahat MM. Evaluation of the immature platelet fraction in the diagnosis and prognosis of childhood immune thrombocytopenia. *Platelets* 2014; 26(7): 645–50.
42. McDonnell A, Bride KL, Lim D, Paessler M, Witmer CM, Lambert MP. Utility of the immature platelet fraction in pediatric immune thrombocytopenia: differentiating from bone marrow failure and predicting bleeding risk. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(2): e26812.
43. Yamaoka G, Kubota Y, Nomura T, Inage T, Arai T, Kitanaka A, et al. The immature platelet fraction is a useful marker for predicting the timing of platelet recovery in patients with cancer after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol* 2010; 32(6 Pt 1): e208–16.
44. Parco S, Vascotto F. Application of reticulated platelets to transfusion management during autologous stem cell transplantation. *Oncol Targets Ther* 2012; 5: 1–5.