

Vaikų hematologinių rodiklių pamatinių biologinių verčių intervalai: Nacionalinis susitarimas

Audronė Eidukaitė¹, Reda Kružikaitė Sakavickienė¹, Laura Banienė²,
Aldona Baublytė², Laima Skrickienė³, Erika Skrodenienė^{4,5}, Dalius Vitkus^{1,6}

¹ VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų
Laboratorinės medicinos centras
Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Centre of
Laboratory Medicine

² VšĮ Vilniaus rajono poliklinika
Vilnius District Polyclinic

³ VšĮ Centro poliklinika
Centro Polyclinic

⁴ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto
Laboratorinės medicinos klinika

Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine,
Department of Laboratory Medicine

⁵ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų
Laboratorinės medicinos klinika

Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno
Klinikos, Department of Laboratory Medicine

⁶ Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų institutas
Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences

El. paštas: audrone.eidukaite@santa.lt

Santrauka

Įvadas. Laboratorinių tyrimų rezultatai turi didelę įtaką šiuolaikiniams medicinos diagnostikos ir gydymo sprendimams – manoma, kad 50–70 % klinikinių sprendimų yra priimami remiantis laboratorinių tyrimų rezultatais. Bendrasis hematologinis tyrimas – tai vienas dažniausių tyrimų, atliekamų vaikams diagnostikos tikslais, ir yra labai svarbi vaiko profilaktinio patikrinimo dalis. Norint interpretuoti tyrimo rezultatus, reikalingi pamatinių biologinių verčių intervalai, nustatyti tam tikram vaiko gyvenimo ir vystymosi tarpsniui. Vaikų hematologinių rodiklių pamatinių biologinių verčių intervalų harmonizavimas yra aktualus mūsų šalies vaikų sveikatos priežiūros klausimas.

Darbo tikslas. Nustatyti vaikų nuo gimimo iki 18 m. amžiaus bendrojo hematologinio tyrimo su automatizuota ≥ 5 -ių dalių leukograma ir citomorfologinio kraujo tepinėlio tyrimo pamatinių biologinių verčių intervalus. Gautus pamatinių biologinių verčių intervalus aptarus ir suderinus su vaikų ligų specialistais, teikti rekomendacijas taikyti vaikų hematologinių rodiklių pamatinių biologinių verčių intervalus visose šalies sveikatos priežiūros įstaigose.

Tyrimo metodai. Tyrimas atliktas retrospektyviai, panaudojus profilaktinio sveikatos patikrinimo tikslais atliktų bendrųjų hematologinių tyrimų rezultatus. Pamatinių biologinių verčių intervalai apskaičiuoti dviem statistiniais metodais – nepriklausomų imčių neparametriniu metodu ir kvantilių regresijos metodu. Mokslinių publikacijų paieška buvo vykdoma duomenų bazėje *PubMed* įvedus reikšminius žodžius.

Rezultatai. Įvertinus tyrimo rezultatus bei literatūros duomenis buvo nustatyti 0–18 m. amžiaus vaikų bendrojo hematologinio tyrimo su automatizuota ≥ 5 -ių dalių leukograma ir citomorfologinio kraujo tepinėlio tyrimo pamatinių biologinių verčių intervalai.

Išvados. Priimtas Nacionalinis susitarimas teikti rekomendacijas taikyti vaikų bendrojo hematologinio tyrimo su automatizuota ≥ 5 -ių dalių leukograma ir citomorfologinio kraujo tepinėlio tyrimo pamatinių biologinių verčių intervalus visose šalies sveikatos priežiūros įstaigose.

Reikšminiai žodžiai: bendrasis hematologinis tyrimas, netiesioginis metodas, naujagimių hematologija, vaikų hematologija, periferinio kraujo tepinėlis.

ĮVADAS

Laboratorinių tyrimų rezultatai turi didelę įtaką šiuolaikiniams medicinos diagnostikos ir gydymo sprendimams – manoma, kad 50–70 % klinikinių sprendimų yra priimami remiantis laboratorinių tyrimų rezultatais. Bendrasis hematologinis tyrimas su automatizuota ≥ 5 -ių dalių leukograma (BHT) yra dažniausiai užsakomas laboratorinis tyrimas. Dėl trumpo atlikimo laiko ir suteikiamos svarbios klinikinės informacijos BHT tapo neatsiejama šiuolaikinės medicinos

praktikos dalimi, reikalinga 24 valandas per parą, 7 dienas per savaitę.

BHT atlikimo metodika išsivystė nuo kraujo ląstelių skaičiavimo ir vertinimo akimi monokuliariniu mikroskopu, hemoglobino įvertinimo, lyginant paciento kraujo mėginio spalvos pasikeitimą su spalviniu indeksu Salio hemometru iki naujausios kartos hematologinių analizatorių, tyrimui naudojančių ne vieną metodą, įskaitant tėkmės citometriją bei skaitmeninę mikroskopiją. Įprastai BHT apima leukocitų skaičiaus nustatymą, leukocitų diferenciaciją, trombocitų

ir eritrocitų skaičių bei jų rodiklius. Rezultatams patikslinti gali būti atliekamas retikulocitų automatizuotas tyrimas bei citomorfologinis kraujo tepinėlio tyrimas. BHT – tai vienas dažniausių tyrimų, atliekamų vaikams diagnostikos tikslais ir yra labai svarbi vaiko profilaktinio patikrinimo dalis.

Norint teisingai interpretuoti tyrimo rezultatus, reikalingi pamatinių biologinių verčių intervalai (PBVI). Nors Klinikinių ir laboratorijų standartų institutas (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) 2010 m. paskelbė gaires dėl PBVI nustatymo rekomendacijų (C28–A3 *Defining, Establishing, And Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition*), visgi dauguma laboratorijų negali įgyvendinti šio reikalavimo [1]. Pasirinktos analizės PBVI nustatymas yra ilgas, sudėtingas ir brangus procesas. Nustatyti sveikų vaikų laboratorinių tyrimų PBVI yra sudėtinga ir dėl etinių reikalavimų. Todėl CLSI C28–A3 yra siūloma naudoti netiesioginį metodą, panaudojant „sąlyginai sveikų“ vaikų laboratorinių tyrimų duomenis [1]. Pasirinkto netiesioginio metodo privalumas – galimybė išanalizuoti retrospektyviai atliktų tyrimų duomenis didelėje imtyje [2–4]. Taikant šį metodą atmetami sunkiomis ūminėmis ir lėtinėmis ligomis sergančių vaikų laboratorinių tyrimų duomenys.

Amžius, fizinis išsivystymas, mityba, imuninės ir endokrininės sistemos subrendimo laipsnis bei kiti veiksniai daro esminę įtaką vaikų laboratorinių tyrimų PBVI. Todėl įvairiais vaiko gyvenimo ir vystymosi tarpsniais, nuo gimimo iki 18 metų, turi būti nustatyti tam tikram amžiui būdingi PBVI. Pamatinių biologinių verčių intervalų tikslumas yra būtinas siekiant išvengti diagnostikos ir gydymo klaidų. Nuo teisingo laboratorinių tyrimų interpretavimo priklauso paciento sveikatos būklės vertinimas ir gydymo taktikos pasirinkimas. Taikant netikslus PBVI gali būti padarytos klaidingos išvados analizuojant BHT tyrimo rezultatus, tai savo ruožtu gali lemti netinkamą ligų diagnostiką ir gydymo taktiką, papildomas vaikų ligų specialistų konsultacijas, kitus tyrimus, didesnę komplikacijų riziką, ilgesnį hospitalizavimo laiką bei didesnes sveikatos priežiūros įstaigos išlaidas.

Siekiant įvertinti Lietuvos asmens sveikatos priežiūros įstaigų laboratorijų taikomus PBVI vaikų BHT rezultatams vertinti, į laboratorijas buvo išsiųsta anketa. Pagal penkiolikos respondentų anketų duomenis mūsų šalies laboratorijos BHT vertinti dažniausiai taiko PBVI pagal literatūros duomenis (62,5 %) ir/ar vadovaujasi hematologinio analizatoriaus gamintojo rekomendacijomis (43,75 %). Nustatant PBVI retai naudojamosi klinikistų ir/ar laboratorijos specialistų patirtimi (6,25 %). Dauguma laboratorijų (75 %) vaikams BHT atlieka iš veninio ir kapiliarinio kraujo ėminių. Vienoje laboratorijoje taikoma amžiaus riba: kapiliarinis kraujas imamas vaikams iki 10 metų, o vyresniems – veninis. Vienoje laboratorijoje BHT tyrimui atlikti naudojamas tik veninis kraujas (6,25 %). Skirtingų ėminių BHT analizėms vertinti naudojami tie patys PBVI. Išanalizavus anketos duomenis nustatyta, kad laboratorijose BHT vertinti taikomi skirtingi PBVI, skiriasi PBVI suskirstymas pagal amžiaus grupes, lytį ir ėminio tipą. Daugumoje įstaigų PBVI naudojami neatsižvelgiant į vaikų fiziologinius pokyčius nuo gimimo iki brandos. Todėl BHT PBVI harmonizavimas yra aktualus šalies vaikų sveikatos priežiūros klausimas.

Darbo tikslas. Nustatyti vaikų nuo gimimo iki 18 metų bendrojo hematologinio tyrimo su automatizuota ≥ 5 -ių dalių leukograma ir citomorfologinio kraujo tepinėlio tyrimo pamatinių biologinių verčių intervalus ir, aptarus bei suderinus su vaikų ligų specialistais, teikti rekomendacijas taikyti vaikų BHT PBVI visose šalies sveikatos priežiūros įstaigose.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Biomedicininio tyrimo (BMT) aprašymas

BMT užsakovas – Vilniaus universitetas. Projekte dalyvavusios įstaigos – VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vilniaus miesto ir Vilniaus rajono poliklinikos, atrinktos pagal šiuos reikalavimus:

- įstaigoje įdiegta laboratorijos informacinė sistema;
- informacinėje sistemoje atskiru kodu koduojamas profilaktinis patikrinimas;
- didelė aptarnaujamų pediatrinų pacientų grupė;
- atitiktis reikalavimams (vadybiniais ir techniniais) pagal LST EN ISO 15189 „Medicinos laboratorijos. Kokybės ir kompetencijos reikalavimai“;
- tyrimų rezultatų kokybės užtikrinimas dalyvaujant tarplaboratorinių palyginimų programose (išorinio kokybės vertinimo ar tyrimų kokybės tikrinimo programose) ir prieinamumas projekto partneriams.

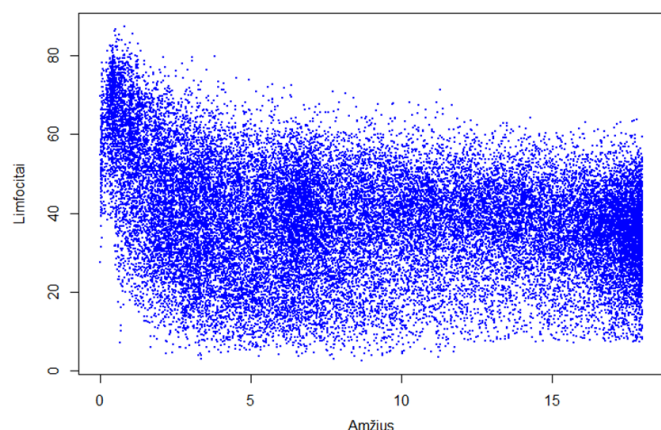
2015 m. gruodžio 8 d. buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 158200-15-813-335) atlikti biomedicininį tyrimą „Vaikų bendro kraujo tyrimo rodiklių referencinių dydžių įvertinimas pagal amžiaus grupes“ ir 2017 m. gruodžio 5 d. VRBTEK pritarimas (Nr. 158200-15-813-PP1-44) dėl BMT papildymo. Tyrimas atliktas retrospektyviai, panaudojus profilaktinio sveikatos patikrinimo tikslais 2015–2019 m. Vilniaus miesto ir Vilniaus rajono poliklinikose atliktų BHT rezultatus.

PBVI įvertinti pritaikytas netiesioginis apskaičiavimo metodas, leidžiantis analizuoti didelę duomenų imtį. Iš viso į tyrimą buvo atrinkti 31 945 vaikų nuo 0 iki 18 m. amžiaus BHT duomenys. Pritaikius *Tukey* metodą pašalintos kiekvienos analizės išskirtys iki 7 % imties. Kadangi 0–6 mėn. amžiaus rezultatų imtis nebuvo reprezentatyvi, duomenys analizuoti nuo 6 mėn. Analizuotų duomenų imtis buvo 29 920 (1 lentelė).

1 lentelė. Ėminių pasiskirstymas pagal amžiaus grupes
Table 1. Distribution of samples by age groups

Ėminys, amžiaus grupė	Mergaitės, n	Berniukai, n	Iš viso, n (%)
Kapiliarinis kraujas	9539	9678	
6 mėn. – 2 m.	1333	1371	
2 m. – 6 m.	3421	3558	19 217 (64 %)
6 m. – 12 m.	3417	3371	
12 m. – 18 m.	1368	1378	
Veninis kraujas	5371	5332	
6 mėn. – 2 m.	126	147	
2 m. – 6 m.	402	478	10 703 (36 %)
6 m. – 12 m.	1192	1326	
12 m. – 18 m.	3651	3381	
Iš viso, n (%)	14 910 (49,8 %)	15 010 (50,2 %)	29 920 (100 %)

Veninio ir kapiliarinio kraujo paėmimas laboratorijose buvo atliekamas pagal patvirtintas procedūras. Tyrimai atlikti hematologiniais analizatoriais: Sysmex XT-1800i (Sysmex Corporation; Japonija); Sysmex XN-550 (Sysmex Corporation; Japonija); ABX PENTRA DF 120 (Horiba ABX, Prancūzija); ABX PENTRA XL80 (Horiba ABX, Prancūzija). Analizuoti 26-ių BHT analizių rezultatai. PBVI apskaičiuoti dviem statistiniais metodais – CLSI rekomenduojamu nepriklausomų imčių neparametriniu metodu ir kvantilių regresijos metodu (1 pav.). Abiem metodais gautiems rezultatams palyginti taikytas konkordancijos koeficientas parodė rezultatų atitikimą (konkordancijos koeficiento ribos 0,81–1,0). Pamatinių biologinių verčių intervalai nustatyti pagal vaikų amžiaus grupes, atsižvelgiant į lytį ir kraujo ėminį. Apskaičiuotas visų PBVI vidurkis, standartinis nuokrypis, mediana, 1-as ir 3-ias kvartilai.



1 pav. Taškinė sklaidos diagrama.

Duomenų išsidėstymas kvantilių regresijos metodu (x ašis – amžius, y ašis – limfocitai, %)

Fig. 1. Scatter plot. Data distribution using quantile regression method (x-axis – age, y-axis – lymphocytes, %)

Publikacijų paieška

Publikacijų paieška buvo vykdoma duomenų bazėje *Pub-Med*. Paieškai atlikti naudoti reikšminiai žodžiai arba jų junginiai: *complete blood count, indirect reference intervals, neonate hematology, pediatric hematology, peripheral blood smear*.

TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Hematologiniai rodikliai ir jų aptarimas

Eritrocitai ir jų rodikliai

Gimimo metu naujagimio organizmas, prisitaikydamas prie naujos, daug deguonies turinčios aplinkos, patiria reikšmingų fiziologinių pokyčių. Naujagimių hemoglobino

vertė ir eritrocitų skaičius reikšmingai skiriasi nuo kūdikių, vaikų bei suaugusiųjų [5, 6]. Būdinga santykinė policitemija su makrocitoze (didelis vidutinis eritrocito tūris, MCV), ryški polichromazija su branduolėtais eritrocitais [5–8]. Neišnešiotų naujagimių branduolėti eritrocitai gali išlikti ilgiau nei savaitę. Sveikiems naujagimiams gali būti nustatoma nežymi anizocitozė ir poikilocitozė. Naujagimių eritrocitų ir jų rodiklių vertės priklauso nuo gestacinio amžiaus, valandos po gimimo, organizmo sveikatos būklės [8]. Vaisiaus hemoglobinas, bilirubinas, lipidai yra svarbūs interferencijos veiksniai ir gali iškreipti kraujo tyrimo rezultatus. Apytiksliai 5 % naujagimių per pirmąsias 48 valandas po gimimo hematokrito vertė padidėja, po to lėtai ir nuosekliai mažėja [7–9].

Dėl reikšmingo deguonies kiekio padidėjimo per pirmąsias gyvenimo dienas naujagimio organizme mažėja eritropoetino (EPO) koncentracija, kartu mažėja ir eritrocitų gamyba [6]. Naujagimystės laikotarpio pabaigoje išsivysto laikina „fiziologinė“ anemija [6–8]. Palaipsniui didėjant EPO koncentracijai, intensyvėja retikulocitų gamyba, didėja hemoglobino koncentracija.

Normaliomis sąlygomis branduolėtos eritroidinės pirmųjų ląstelių kaulų čiulpuose subręsta per 1–3 dienas. Jauni eritrocitai (t. y. retikulocitai) patenka į periferinį kraują, kur cirkuliuoja 1–2 dienas, kol tampa subrendusiais eritrocitais. Pirmomis gyvenimo dienomis būna retikulocitozė [9, 10]. Neišnešiotų naujagimių kraujyje gimimo metu įprastai būna mažesnė hemoglobino koncentracija, didesnis retikulocitų ir branduolėtų eritrocitų kiekis [6].

Vaikystėje hemoglobino koncentracija ir eritrocitų kiekis palaipsniui didėja iki brendimo, kai beveik pasiekia suaugusiųjų vertes. Biomedicininio tyrimo duomenimis, brendimo laikotarpiu (12–18 m.) pastebėta eritrocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir hematokrito priklausomybė nuo lyties – berniukų rodikliai buvo didesni nei to paties amžiaus mergaičių ($p < 0,001$, 2 lentelė). Šiuos duomenis patvirtina ir kiti tyrėjai [3, 11–12]. Skirtumus galima paaiškinti padidėjusia androgenų, skatinančių eritropoezę, koncentracija berniukų organizme brendimo laikotarpiu. Kanadiečių atliktame CALIPER tyrime [13] buvo įrodyta, kad bendra testosterono koncentracija brendimo ir paauglystės laikotarpiu sparčiai didėja ir skatina eritrocitų gamybą. Mažesnė paauglių mergaičių hemoglobino koncentracija siejama su lėtesne medžiagų apykaita, mažesne raumenų mase ir mažesnėmis geležies atsargomis dėl menstruacinių kraujavimų [14]. Kitiems eritrocitų rodikliams – MCV, vidutiniam hemoglobino kiekiui eritrocite (MCH), vidutinei hemoglobino koncentracijai eritrocituose (MCHC), eritrocitų pasiskirstymo pločiui, variacijos koeficientui (RDW CV) – lytis neturi kliniškai reikšmingos įtakos.

2 lentelė. Hematologiniai rodikliai, priklausomi nuo lyties

Table 2. Sex-dependent hematological parameters

Amžius	Eritrocitai (mediana)			Hemoglobinas (mediana)			Hematokritas (mediana)		
	B	M	p	B	M	p	B	M	p
6 mėn. – 2 m.	4,64	4,57	0,156	120	118	0,790	35,7	35,3	0,801
2 m. – 6 m.	4,70	4,67	0,677	126	127	0,990	37,6	37,8	0,402
6 m. – 12 m.	4,75	4,72	0,060	133	133	0,564	39,7	39,7	0,661
12 m. – 18 m.	4,97	4,49	0,001	147	132	0,001	43,8	39,5	0,001

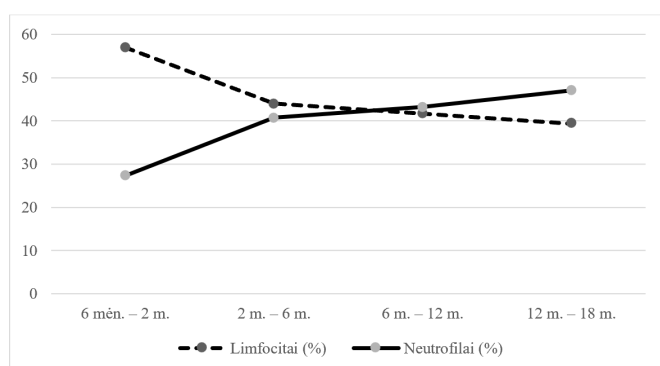
B – berniukai, M – mergaitės

Leukocitai ir jų diferenciacija

Naujagimių leukocitų kiekis labai skiriasi nuo vyresnių vaikų ir suaugusiųjų leukocitų kiekio [6–8]. Išnešiotų naujagimių leukocitų kiekis yra didesnis dėl santykinės neutrofilijos gimimo metu. Per pirmąsias 8–12 valandų neutrofilų kraujyje daugėja, kol pasiekia piką. Neutrofilų kiekio padidėjimo priežastis yra ūmi ląstelių mobilizacija iš kaulų čiulpų dėl organizmo patiriamo streso gimdymo metu [8]. Vėliau ląstelių kiekis palaipsniui mažėja. Neutrofilų kiekio dinamiką gali reikšmingai veikti perinataliniai veiksniai – gimdymo būdas, motinos hipertenzija, motinos karščiavimas prieš gimdymą, hemolizinė liga.

Gimusiame sveikame naujagimiui gali būti nustatomi nesubrandę neutrofilai – metamielocitai, mielocitai [5, 6, 14]. Neutrofilija gimimo metu yra laikina, todėl greitai po gimimo pagrindine populiacija periferiniame kraujyje tampa limfocitai ir išlieka dominuojantys iki ankstyvos vaikystės.

Limfocitų padaugėjimą kūdikio kraujyje, greičiausiai, galima laikyti kompensaciniu atsaku į imuninės sistemos nebrandumą. Nuo 4–5 metų prasideda limfocitų / neutrofilų „susikryžiuojimas“ – mažėja limfocitų ir didėja neutrofilų skaičius (2 pav.). Taigi, leukocitų kiekis ir absoliutus bei santykinis limfocitų kiekis palaipsniui iki paauglystės mažėja [9].



2 pav. Limfocitų / neutrofilų „susikryžiuojimas“ (mediana)
Fig. 2. Lymphocyte/ neutrophil “crossover” (median)

Monocitų kiekis didžiausias būna naujagimio kraujyje ir su amžiumi mažėja [9, 16]. Eozinofilų kiekio padidėjimas pastebimas vaikystėje ir paauglystėje, maždaug 4–15 m. amžiuje. Bazofilų vaikų kraujyje randama nedaug, jų kiekis vaikui augant ir bręstant kinta mažai.

Trombocitai ir jų rodikliai

Trombocitų skaičius pirmaisiais gyvenimo metais yra didžiausias. Naujagimių trombocitai gali būti skirtingų dydžių ir formų. Didelis trombocitų kiekis siejamas su didele trombopoetino koncentracija po gimimo, kuri vaikui augant palaipsniui mažėja, taip pat mažėja ir trombokrito vertė (PCT) [12]. Priešingai, vidutinis trombocitų turis (MPV) yra didesnis vyresniems nei 4 metų vaikams. Trombocitų rodikliai – apskaičiuotas santykinis trombocitų pasiskirstymo plotis (PDW) ir didelių trombocitų frakcija (P-LCR), mažai kinta vaikui augant.

PBVI nustatymo aptarimas

Laboratorinių tyrimų rezultatai turi didelę įtaką šiuolaikiniams medicinos diagnostikos ir gydymo sprendimams.

Bendras hematologinis tyrimas yra svarbus diferencinėje virusinių / bakterinių ligų, anemijų, navikinių, alerginių ir kitų ligų diagnostikoje. Be šio tyrimo neapsieinama atliekant bet kokią chirurginę intervenciją. BHT yra pagrindinis vaiko profilaktinio patikrinimo laboratorinis tyrimas. Esant netiksliesiems PBVI, vaikų ligų gydytojai gali skirtingai įvertinti vaiko sveikatos būklę, skirti nereikalingą gydymą ar atvirkščiai – neįvertinti būklės sunkumo. Taigi laboratorijos, teikiančios paslaugas vaikams, privalo turėti tikslus BHT PBVI, kurie turi būti periodiškai peržiūrimi [17].

Šiuo metu pasaulyje yra vykdomi keli dideli projektai siekiant nustatyti PBVI vaikams. Kanados tyrėjai nuo 2009 m. vykdo CALIPER (angl. *Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals*) tyrimą, kuriame analizuojami vaikų biocheminiai ir hematologiniai rodikliai [12–14, 18, 19]. Tačiau, kaip ir dauguma tyrėjų, kanadiečiai susiduria su ta pačia problema – nepakankamu sveikų naujagimių ir kūdikių ėminių skaičiumi. Todėl CALIPER studijos straipsniuose bei atviros prieigos duomenų bazėse BHT analizių lentelėse pirmasis amžiaus intervalas yra nuo 0 iki vienerių ar net trejų metų. Tokiais PBVI negalima naudotis vertinant naujagimio ar kūdikio BHT.

Mūsų atliktame tyrime BHT rezultatai analizuoti nuo 6 mėn. vaikų amžiaus. Todėl buvo analizuojami ir kiti literatūros šaltiniai, pateikiantys pirmųjų dienų ir savaitių naujagimių PBVI. Vienas populiariausių šaltinių – R. Herklotzo ir kt. atlikta metaanalizė, kurioje išanalizuoti Šveicarijos didžiosiose ligoninėse naudojami vaikų nuo gimimo iki 18 metų PBVI bei, remiantis kitais literatūros šaltiniais, sudaryti vaikų PBVI [11].

Didelį įdirbį taikant netiesioginį metodą intervalams nustatyti turi vokiečių mokslininkų grupė, vadovaujama J. Zierko [3, 21]. Mokslininkai analizavo daugiau nei 40 000 vaikų 0–18 metų BHT rezultatus ir PBVI palygino su Vokietijoje vykdyto vaikų ir paauglių tyrimo KiGGS rezultatais [21]. KiGGS tyrime PBVI buvo nustatyti taikant IFCC siūlomą naudoti tiesioginį metodą, ištyrus 14 076 kraujo mėginius. Nepaisant didelių pastangų, šio tyrimo metu nebuvo įmanoma nustatyti PBVI naujagimiams ir kūdikiams iki 12 mėnesių. Pritaikius netiesioginį metodą, J. Zierkui ir bendraautoriams pavyko nustatyti intervalus vaikams nuo gimimo iki 18 metų. Taigi, palyginusi tiesioginio ir netiesioginio tyrimo metu gautus rezultatus, ši mokslininkų grupė daro išvadą, kad PBVI sutampa ir nepriklauso nuo pasirinkto tyrimo metodo, o gauti kai kurių analizių – hemoglobino, hematokrito ir eritrocitų – netikslumai patenka į leistinas šalies teisės aktuose nurodytų svyravimų ribas – atitinkamai 4,0 %, 5,0 %, 4,0 % [21].

Viename iš naujausių publikuotų darbų danų mokslininkės K. Laugesen ir A. Winther-Larsen (2024 m.) netiesioginiu metodu analizavo 22 786 vaikų 0–18 m. amžiaus Sysmex XN-9000 (Sysmex Corporation, Japonija) analizatoriumi gautus BHT duomenis [22]. Nustatytus PBVI palygino su M. K. Bohn ir kt. [12], kurie naudojo tiesioginį metodą, tirdami 309 vaikų mėginius Sysmex XN-3000 analizatoriumi (Sysmex Corporation, Japonija. CALIPER projektas), gautais duomenimis. Autorės analizavo 13 BHT rodiklių, įskaitant MPV, PDW, PCT ir P-LCR, apie kurių intervalus duomenų yra nepakankamai. Lygindamos taikytą

netiesioginį ir tiesioginį metodą, autorės daro išvadą, kad BHT analizių PBVI iš esmės yra panašūs. Didžiausi nukrypimai pastebėti 4–13 m. amžiaus berniukų viršutinių eritrocitų ir hemoglobino PBVI verčių – eritrocitų nustatytas PBVI $4,14\text{--}5,50 \times 10^{12}/\text{l}$, palyginti su Bohn ir kt. gautais $4,14\text{--}5,14 \times 10^{12}/\text{l}$, atitinkamai viršutinės ribos skirtumas $0,36 \times 10^{12}/\text{l}$. Hemoglobino PBVI viršutinė vertė skyrėsi 10 g/l ($114\text{--}151 \text{ g/l}$, palyginti su $112\text{--}141 \text{ g/l}$) nuo nustatytos Bohn ir kt. Mūsų BMT duomenimis, 12–18 metų amžiaus mergaičių hemoglobino koncentracija visiškai sutapo su K. Laugesen ir A. Winther-Larsen [22] nustatyta to paties amžiaus mergaičių hemoglobino koncentracija ir buvo $113\text{--}149 \text{ g/l}$. Palyginti to paties amžiaus berniukų hemoglobino rezultatų tiksliai negalima, nes danų mokslininkės išskiria net tris šio amžiaus vaikų intervalo pogrupius: 12–13 m., 14–15 m. ir 16–18 m. Apatinė hemoglobino riba svyruoja nuo 119 g/l iki 132 g/l , o viršutinė – nuo 151 g/l iki 168 g/l . BMT duomenimis, 12–18 m. berniukų hemoglobino PBVI buvo $125\text{--}164 \text{ g/l}$. Herklotz ir kt. 12–18 m. amžiaus mergaičių grupei gavo šiek tiek aukštesnes vertes: $120\text{--}154 \text{ g/l}$ [11]. Apskritai, lyginti skirtingų studijų PBVI yra sudėtinga dėl naudojamų skirtingų vaikų amžiaus grupių intervalų.

Atliekant BHT skirtingais hematologiniais analizatoriais, galimi analizių skaitinių verčių skirtumai. Dažniausiai jie minimalūs ir kliniškai nereikšmingi. CLSI dokumente EP28–A3c „*Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition*“ nurodoma, kaip verifikuoti PBVI klinikinėse laboratorijose [1]. Verifikuojant vaikų BHT PBVI reikėtų ištirti bent 20-ties sveikų vaikų atitinkamų amžiaus grupių kraujo ėminius. Bent 95 % rezultatų turėtų patekti į verifikuojamo PBVI ribas. Jei daugiau nei 5 % rezultatų nepatenka į šias ribas, reikia atlikti išsamesnę analizę.

Dažniausiai skaičiuojant BHT PBVI naudojamos veninio kraujo analizių vertės. Tačiau atliekant tyrimus vaikams, ypač mažiems, neretai naudojamas kapiliarinis kraujas, kuris savo sudėtimi nėra tapatus veniniam. Kapiliarinis kraujas naudojamas, kai laboratoriniams tyrimams reikia mažo ėminio kiekio. Toks ėminio paėmimo būdas yra mažai invazivus, ėminį galima greitai ir lengvai paimti, be to, išvengiama kraujo tūrio sumažėjimo ir jatrogeninės anemijos, o tai ypač svarbu kūdikiams [23]. Tačiau kapiliarinio kraujo ėminys taip pat turi trūkumų. Abejotiną rezultatą galima gauti dėl netinkamai paimto kapiliarinio kraujo ėminio, jei kraujas blogai teka mažam vaikui išsigandus ar esant

dehidratacijai, stipriai spaudžiant pirštą galima sukelti hemolizę. Sunkiai tekant kraujui galimi kraujo mikrokrešuliai. Ėminio hemolizę gali sukelti ir dezinfekantai, kurie naudojami odos paviršiui paruošti, todėl dūrio vieta turi būti sausa. Paimtas kapiliarinio kraujo ėminys turi būti gerai išmaišomas, nes yra tikimybė atsirasti trombocitų agregatams. Jei kyla abejonių dėl kapiliarinio kraujo tyrimo rezultatų, tyrimą reikėtų kartoti veninio kraujo ėminyje. Taigi, nors kapiliarinio kraujo paėmimo procedūra nėra sudėtinga, reikalingi geri personalo įgūdžiai, ypač dirbant su mažais vaikais. Biomedicininame tyrime buvo analizuoti veninio ir kapiliarinio kraujo BHT rodikliai. Kapiliariniame kraujyje buvo rasta vidutiniškai 10 % daugiau leukocitų ($p < 0,001$) nei veniniame dėl didesnio neutrofilų ($p < 0,001$) ir monocitų ($p < 0,001$) skaičiaus. Limfocitų (12–18 m. amžiuje, $p < 0,001$) ir eozinofilų (6 mėn.–12 m., $p < 0,05$) kapiliariniame kraujyje buvo rasta mažiau nei veniniame kraujyje. Taigi, pacientui stebėti geriausiai būtų BHT tyrimui naudoti tokį patį ėminį, o tyrimo užsakymo formoje svarbu nurodyti ėminio tipą.

Vaikų hematologinių rodiklių PBVI derinimas su specialistais

Vertinant vaikų BHT PBVI tinkamumą, gautas Lietuvos vaikų onkohematologų draugijos pritariamasis raštas. Vaikų BHT PBVI pristatytos Lietuvos laboratorinės medicinos suvažiavime (2023 m. balandžio 27 d.), kuriame buvo priarta teikti rekomendacijas taikyti vaikų BHT PBVI visose šalies sveikatos priežiūros įstaigose.

IŠVADOS

1. Įvertinus biomedicininio tyrimo rezultatus bei atsižvelgiant į literatūros duomenis, suderinus su vaikų ligų specialistais bei vadovaujantis ilgalaikę klinikinę praktiką, buvo sudaryti 0–18 m. amžiaus vaikų bendrojo hematologinio tyrimo su automatizuota ≥ 5 -ių dalių leukograma (3 lentelė) ir citomorfologinio kraujo tepinėlio tyrimo pamatinių biologinių verčių intervalai (4 lentelė).

2. Priimtas Nacionalinis susitarimas teikti rekomendacijas taikyti vaikų bendrojo hematologinio tyrimo su automatizuota ≥ 5 -ių dalių leukograma ir citomorfologinio kraujo tepinėlio tyrimo pamatinių biologinių verčių intervalus visose šalies sveikatos priežiūros įstaigose.

Gauta: 2025 06 11

Priimta spaudai: 2025 07 14

3 lentelė. Bendrojo hematologinio tyrimo su automatizuota ≥5-į dalių leukograma PBVI
Table 3. Reference ranges for complete blood count with automated ≥5-part differential leukogram
A. Eritrocitai ir jų parametrai
A. Erythrocytes and their parameters

Amžiaus grupės	Eritrocitai (RBC), ×10 ¹² /l	Hemoglobinas, g/l	Hemato-kritas, %	Vidutinis eritrocito tūris (MCV), fl	Vidutinis hemoglobino kiekis eritrocite (MCH), pg	Vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC), g/l	Eritrocito dydžio pasiskirstymo koeficientas (RDW-CV), %	Eritrocito dydžio pasiskirstymo plotis – standartinis nuokrypis (RDW-SD), fl
0 d.–3 d.	4,10–6,25	142–217	44,0–66,0	96,0–124,0	31,5–39,5	295–360	12,0–17,0	34,4–57,7
3 d.–2 sav.	3,90–6,05	132–202	41,0–64,0	91,0–124,0	30,0–39,0	290–355	12,0–17,0	34,4–57,7
2 sav.–1 mėn.	3,50–5,50	107–172	31,0–54,0	86,0–118,0	27,5–36,5	290–350	12,0–17,0	34,4–57,7
1 mėn.–2 mėn.	3,10–4,75	94–146	28,0–43,5	80,0–111,0	26,0–35,0	290–350	12,0–17,0	34,4–57,7
2 mėn.–6 mėn.	3,10–4,75	94–146	28,0–43,5	76,0–103,0	24,5–33,0	295–350	12,0–17,0	34,4–57,7
6 mėn.–1 m.	3,99–5,29	103–135	31,3–41,0	68,9–85,1	22,9–28,8	316–355	11,4–15,8	31,0–40,0
1 m.–2 m.	3,99–5,29	103–135	31,3–41,0	68,9–85,1	22,9–28,8	316–355	11,4–15,8	31,0–40,0
2 m.–6 m.	4,10–5,34	111–141	33,2–41,9	72,1–87,0	24,3–29,3	319–354	11,5–15,2	31,6–40,0
6 m.–12 m.	4,19–5,43	118–149	35,3–44,3	76,1–89,7	25,4–30,3	320–352	11,4–15,3	32,2–42,0
12 m.–18 m. B.	4,32–5,64	126–163	37,7–48,5	79,4–94,3	26,3–32,0	320–350	11,4–16,4	34,2–43,0
12 m.–18 m. M.	3,95–5,20	113–150	34,2–44,7	79,5–94,8	26,0–32,1	320–350	11,4–16,5	35,4–44,0

B. Leukocitai ir jų diferenciacija
B. Leukocytes and their differentiation

Amžiaus grupės	Leukocitai (WBC), ×10 ⁹ /l	Neutrofilai, ×10 ⁹ /l	Limfocitai, ×10 ⁹ /l	Monocitai, ×10 ⁹ /l	Eozinofilai, ×10 ⁹ /l	Bazofilai, ×10 ⁹ /l	Nebrandūs granulocitai, ×10 ⁹ /l	Neutrofilai iš 100 leukocitų, %	Limfocitai iš 100 leukocitų, %	Monocitai iš 100 leukocitų, %	Eozinofilai iš 100 leukocitų, %	Bazofilai iš 100 leukocitų, %	Nebrandūs granulocitai iš 100 leukocitų, %
0 d.–24 val.	9,90–28,20	3,90–22,30	1,80–9,80	0,20–2,70	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,28	32,0–74,0	18,0–44,0	3,0–14,0	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–1,7
1 d.–2 d.	9,90–28,20	3,30–15,50	1,80–11,20	0,20–2,50	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,28	29,0–66,0	22,0–52,0	3,0–15,0	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–1,7
2 d.–3 d.	9,90–24,30	3,30–15,50	1,80–11,20	0,20–2,50	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,27	29,0–66,0	22,0–52,0	3,0–15,0	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–1,9
3 d.–1 sav.	8,10–21,60	2,10–10,70	2,00–12,60	0,20–2,50	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,27	26,0–62,0	26,0–56,0	3,0–17,0	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–1,9
1 sav.–2 sav.	8,10–20,04	1,50–8,90	2,20–13,60	0,20–2,50	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,27	22,0–62,0	26,0–56,0	3,0–17,0	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–1,9
2 sav.–1 mėn.	7,20–19,20	1,30–8,30	2,20–13,60	0,20–2,30	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,22	17,0–57,0	30,0–60,0	3,0–17,0	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–1,3
1 mėn.–3 mėn.	6,60–16,20	1,30–7,90	2,70–12,60	0,25–1,90	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,09	17,0–60,0	30,0–65,0	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,9
3 mėn.–6 mėn.	5,75–13,50	1,30–8,30	3,00–12,20	0,25–1,70	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,06	17,0–60,0	30,0–65,0	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,5
6 mėn.–1 m.	5,75–13,50	1,50–8,70	3,20–11,20	0,20–1,45	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,14	19,0–63,0	30,0–67,0	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,9
1 m.–2 m.	5,75–13,50	1,45–6,75	1,90–6,30	0,37–1,45	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,14	18,6–68,6	20,6–71,6	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,9
2 m.–3 m.	5,75–13,50	1,45–6,75	1,90–6,30	0,37–1,45	0,00–0,79	0,00–0,10	0,00–0,06	18,6–68,6	20,6–71,6	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,8
3 m.–4 m.	4,92–11,80	1,45–6,75	1,90–6,30	0,37–1,45	0,06–0,97	0,00–0,10	0,00–0,06	18,6–68,6	20,6–71,6	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,8
4 m.–5 m.	4,92–11,80	1,45–6,75	1,90–6,30	0,37–1,45	0,06–0,97	0,00–0,10	0,00–0,06	18,6–68,6	20,6–71,6	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,8
5 m.–6 m.	4,23–9,99	1,45–6,75	1,34–4,12	0,27–0,81	0,06–0,97	0,00–0,10	0,00–0,06	28,9–67,9	21,1–58,8	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,8
6 m.–12 m.	4,23–9,99	1,45–6,75	1,34–4,12	0,27–0,81	0,06–0,97	0,00–0,10	0,00–0,04	28,9–67,9	21,1–58,8	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,3
12 m.–15 m.	4,23–9,99	1,45–6,75	1,34–4,12	0,27–0,81	0,06–0,97	0,00–0,10	0,00–0,03	28,9–67,9	21,1–58,8	3,5–12,6	0,0–8,3	0,0–1,2	0,0–0,3
15 m.–18 m.	4,23–9,99	1,45–6,75	1,26–3,41	0,27–0,81	0,02–0,51	0,00–0,10	0,00–0,03	39,6–73,9	20,1–48,8	3,5–10,6	0,3–6,7	0,0–1,2	0,0–0,3

C. Trombocitai ir jų parametrai
C. Platelets and their parameters

Amžiaus grupės	Trombocitai (PLT), $\times 10^9/l$	Trombocito vidutinis tūris, fl	Trombokritas, %	Trombocito dydžio pasiskirstymo plotis, fl	Dideli trombocitai iš trombocitų, %
0 d. – 2 d.	150–490	8,5–11,3	0,18–0,46	9,0–17,0	13,0–43,0
2 d. – 1 sav.	150–490	8,5–11,3	0,18–0,46	9,0–17,0	13,0–43,0
1 sav. – 1 mėn.	150–520	8,5–11,3	0,18–0,46	9,0–17,0	13,0–43,0
1 mėn. – 6 mėn.	150–550	8,5–11,3	0,18–0,46	9,0–17,0	13,0–43,0
6 mėn. – 2 m.	152–491	8,2–11,0	0,17–0,47	9,0–17,0	10,5–31,8
2 m. – 6 m.	159–443	8,2–11,0	0,17–0,40	7,8–12,7	10,1–31,8
6 m. – 12 m.	157–413	8,6–11,3	0,18–0,41	8,4–13,6	12,9–34,8
12 m. – 18 m. B.	153–361	8,8–11,7	0,18–0,36	8,8–15,1	13,0–39,4
12 m. – 18 m. M.	160–381	8,6–11,6	0,19–0,37	8,5–14,4	13,0–39,0

4 lentelė. Citomorfologinio kraujo tepinėlio tyrimo PBVI
Table 4. Reference ranges for cytomorphological blood smear
A. Leukocitų diferenciacija
A. Leukocyte differentiation

Amžiaus grupės	Blastai iš 100 leukocitų, %	Promielocitai iš 100 leukocitų, %	Mielocitai iš 100 leukocitų, %	Metamielocitai iš 100 leukocitų, %	Lazdeliniai neutrofilai iš 100 leukocitų, %	Segmentuoti neutrofilai iš 100 leukocitų, %	Nebrandūs eozinofilai iš 100 leukocitų, %	Eozinofilai iš 100 leukocitų, %	Nebrandūs bazofilai iš 100 leukocitų, %	Bazofilai iš 100 leukocitų, %	Prolimfocitai iš 100 leukocitų, %	Limfocitai iš 100 leukocitų, %	Variantiniai (reakciniai) limfocitai iš 100 leukocitų, %	Patologiniai limfocitai iš 100 leukocitų, %	Promonocitai iš 100 leukocitų, %	Monocitai iš 100 leukocitų, %	Plazminės ląstelės iš 100 leukocitų, %	Szary, plaukuotosios, kitos ląstelės iš 100 leukocitų, %
0 d.–1 sav.	0	0	0–2	0–3	0–8	40–73	0	0–6	0	0–2	0	20–44	0–2	0	0	2–12	0–1	0
1 sav.–2 sav.	0	0	0–2	0–3	0–7	30–60	0	0–6	0	0–2	0	25–55	0–2	0	0	2–12	0–1	0
2 sav.–1 mėn.	0	0	0–1	0–1	0–6	25–55	0	0–6	0	0–2	0	30–60	0–2	0	0	2–10	0–1	0
1 mėn.–2 mėn.	0	0	0	0	0–6	20–50	0	0–6	0	0–2	0	30–60	0–2	0	0	2–10	0–1	0
2 mėn.–6 mėn.	0	0	0	0	0–6	20–50	0	0–6	0	0–2	0	30–65	0–2	0	0	2–10	0–1	0
6 mėn.–2 m.	0	0	0	0	0–6	20–59	0	0–6	0	0–2	0	20–59	0–2	0	0	2–10	0–1	0
2 m.–6 m.	0	0	0	0	0–6	20–62	0	0–6	0	0–2	0	20–59	0–2	0	0	2–10	0–1	0
6 m.–12 m.	0	0	0	0	0–6	35–65	0	0–6	0	0–2	0	20–55	0–2	0	0	2–10	0–1	0
12 m.–18 m.	0	0	0	0	0–6	40–69	0	0–6	0	0–2	0	20–48	0–2	0	0	2–10	0–1	0

B. Eritrocitų morfologijos vertinimas
B. Evaluation of erythrocyte morphology

Analitės pavadinimas	Amžiaus grupės	Intervalai / vertės	Matavimo vienetai	Interpretavimas
Anizocitozė	0 d.–28 d. >28 d.	0–2 0–1	Pliusai (+)	1+ <11 %; 2+ 11–20 %; 3+ >20 %
Makrocitai	0 d.–28 d. >28 d.	0–2 0–1	Pliusai (+)	1+ <11%; 2+ 11–20 %; 3+ >20 %
Mikrocitai	0 d.–28 d. >28 d.	0–2 0–1	Pliusai (+)	1+ <11 %; 2+ 11–20 %; 3+ >20 %
Hipochromija	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1+ <11 %; 2+ 11–20 %; 3+ >20 %
Akantocitai	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1+ <5 %; 2+ 5–20 %; 3+ >20 %
Echinocitai	0 d.–28 d. >28 d.	0–2 0–1	Pliusai (+)	1+ <5 %; 2+ 5–20 %; 3+ >20 %
Dakriocitai	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1+ <5 %; 2+ 5–20 %; 3+ >20 %
Eliptocitai	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1+ <5 %; 2+ 5–20 %; 3+ >20 %
Sferocitai	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1+ <5 %; 2+ 5–20 %; 3+ >20 %
Stomatocitai	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1+ <5 %; 2+ 5–20 %; 3+ >20 %

Taikinio formos eritrocitai	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1+ <5 %; 2+ 5–20 %; 3+ >20 %
Polichromatofilija	0 d.–28 d. >28 d.	0–2 0–1	Pliusai (+)	1+ <5 %; 2+ 5–20 %; 3+ >20 %
Ovalūs makrocitai	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1+ <2 %; 2+ 2–5 %; 3+ >5 %
Pjautuvo formos eritrocitai	0 d.–18 m.	0	Pliusai (+)	1+ <1 %; 2+ 1–2 %; 3+ >2 %
Šistocitai	0 d.–28 d. >28 d.	0–1 0	Pliusai (+)	1+ <1 %; 2+ 1–2 %; 3+ >2 %
Branduolėti eritrocitai 100-ui leukocitų	0 d.–1 sav. >1 sav.	<10 0	Skaičius 100-ui leukocitų	
Monetų stulpeliai	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Eritrocitų agliutinacija	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Bazofilinis taškuotumas	0 d.–28 d. >28 d.	Rasta / nerasta Nerasta	Rasta / nerasta	
Howello–Jolly kūneliai	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Caboto žiedai	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	

C. Leukocitų morfologijos vertinimas
C. Evaluation of leukocyte morphology

Analitės pavadinimas	Amžiaus grupės	Intervalai / vertės	Matavimo vienetai	Interpretavimas
Neutrofilų branduolių hipersegmentacija	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	Rasta, kai: ≥6 skilčių (1 % iš neutrofilų) arba ≥3 % neutrofilų, turinčių 5 skiltis
Neutrofilų branduolių hiposegmentacija	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	Radus – skaičiuojama kartu su segmentuotais neutrofilais ir pateikiamas komentaras
Toksinis grūdėtumas	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1 + <4 %; 2 + 4–8 %; 3 + >8 %
Neutrofilų vakuolizacija	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Dohle kūneliai	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Neutrofilų hipogrūdėtumas	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Pelgerio–Hueto ląstelės	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Auerio lazdelės	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Gumprechto šešėliai	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	

D. Trombocitų morfologijos vertinimas
D. Evaluation of platelet morphology

Analitės pavadinimas	Amžiaus grupės	Intervalai / vertės	Matavimo vienetai	Interpretavimas
Gigantiniai trombocitai	0 d.–18 m.	0–1	Pliusai (+)	1 + <11%; 2 + 11–20 %; 3 + >20 %
Dideli trombocitai	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	Nerasta <5 %; rasta >5 %
Trombocitų sankaupos	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Trombocitų satelitizmas	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Trombocitų hipogrūdėtumas	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Maži trombocitai	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	
Mikromegakariocitai	0 d.–18 m.	Nerasta	Rasta / nerasta	

Summary

PEDIATRIC REFERENCE RANGES FOR HEMATOLOGY: A NATIONAL CONSENSUS

Audronė Eidukaitė, Reda Kružikaitė Sakavickienė, Laura Banienė, Aldona Baublytė, Laima Skrickienė, Erika Skrodenienė, Dalius Vitkus

Background. Laboratory test results substantially impact modern medical diagnostics and treatment decisions – an estimated 50–70% of clinical decisions are based on laboratory data. Complete blood count is one of the most commonly performed diagnostic tests in pediatric practice and constitutes a critical part of routine health check-ups.

Accurate interpretation of complete blood count results requires age- and development-specific reference intervals. Harmonization of pediatric hematological reference intervals remains relevant in the country's healthcare system.

Aim. To establish reference intervals for complete blood count with automated ≥5-part leukocyte

differential and cytomorphological peripheral blood smear examination in children from birth to 18 years of age. A secondary aim was to develop evidence-based recommendations for implementing these reference intervals across all national healthcare institutions following expert consensus among pediatric specialists.

Methods. This retrospective study analyzed complete blood count results obtained during preventive pediatric health check-ups. Reference intervals were calculated using two statistical approaches: the independent non-parametric method and quantile regression. A literature review was also conducted using the PubMed database with relevant keywords.

Results. Based on the analysis of retrospective data and supporting literature, age-specific reference intervals were established for complete blood count with automated ≥ 5 -part leukocyte differential and cytomorphological blood smear in children aged 0–18 years.

Conclusions. A national consensus was reached to recommend the standardized use of pediatric reference intervals for complete blood count with automated ≥ 5 -part leukocyte differential and cytomorphological blood smear in healthcare institutions nationwide.

Keywords: complete blood count, indirect method, neonatal hematology, pediatric hematology, peripheral blood smear.

LITERATŪRA

1. CLSI EP28-A3C. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory, 3rd ed. Clinical & Laboratory Standards Institute, 2010.
2. Jones GRD, Haeckel R, Loh TP, Sikaris K, Streichert T, Katayev A, et al. Indirect methods for reference interval determination – review and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57(1): 20–9.
3. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Rascher W, Rauh M, Metzler M. Indirect determination of pediatric blood count reference intervals. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(4): 863–72.
4. Mrosewski I, Dähn T, Hehde J, Kalinowski E, Lindner I, Meyer TM, et al. Indirectly determined hematology reference intervals for pediatric patients in Berlin and Brandenburg. *Clin Chem Lab Med* 2022; 60(3): 408–32.
5. Palmer L, Briggs C, Mcfadden S, Zini G, Burtheim J, Rozenberg G, et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *Int J Lab Hematol* 2015; 37: 287–303.
6. Esan AJ. Hematological differences in newborn and aging: a review study. *Hematol Transfus Int J* 2016; 3(3): 178–190.
7. Greenway A, Monagle P. Abnormal haematology results in children. *Aust Prescr* 2004; 27: 64–6.
8. Jacob EA. Hematological differences in newborn and aging: a review study. *Hematol Transfus Int J* 2016; 3(3): 178–90.
9. De Alarcon PA, Werner EJ. Normal values and laboratory methods. Cambridge University Press; 2009, p. 406–430.
10. Parodi E, Romano F, Ramenghi U. How we use reticulocyte parameters in workup and management of pediatric hematologic diseases. *Front Pediatr* 2020; 4(8): 588617.
11. Herklotz R, Lüthi U, Ottiger C, Huber AR. Metaanalysis of reference values in hematology. *Ther Umsch* 2006; 63: 5–24.
12. Bohn MK, Higgins V, Tahmasebi H, Hall A, Liu E, Adeli K, Abdelhaleem M. Complex biological patterns of hematology parameters in childhood necessitating age- and sex-specific reference intervals for evidence-based clinical interpretation. *Int J Lab Hematol* 2020; 42: 750–60.
13. Konforte D, Shea JL, Kyriakopoulou L, Colantonio D, Cohen AH, Shaw J, et al. Complex biological pattern of fertility hormones in children and adolescents: a study of healthy children from the CALIPER cohort and establishment of pediatric reference intervals *Clin Chem* 2013; 59(8): 1215–27.
14. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: Establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the CALIPER cohort. *Clin Chem* 2013; 59(9): 1393–405.
15. Sokou R, Parastatidou S, Konstantinidi A, Ioakeimidis G, Tsantes AG, Houhoula D, et al. Neonatal hematological parameters: the translational aspect of developmental hematopoiesis. *Ann Hematol* 2023; 102: 707–14.
16. Christensen RD, Jensen J, Maheshwari A, Henry E. Reference ranges for blood concentrations of eosinophils and monocytes during the neonatal period defined from over 63 000 records in a multihospital health-care system. *J Perinatol* 2010; 30: 540–5.
17. ISO15189:2022. Medical laboratories – requirements for quality and competence.
18. Bohn MK, Wilson S, Steele S, Adeli K. Comprehensive pediatric reference intervals for 79 hematology markers in the CALIPER cohort of healthy children and adolescents using the Mindray BC-6800Plus system. *Int J Lab Hematol* 2023; 45: 469–80.
19. Tahmasebi H, Higgins V, Bohn MK, Hall A, Adeli K. CALIPER Hematology Reference Standards (I) Improving Laboratory Test Interpretation in Children (Beckman Coulter DxH 900-Core Laboratory Hematology System). *Am J Clin Pathol* 2020; 154: 330–41.
20. Higgins V, Tahmasebi H, Bohn MK, Hall A, Adeli K. CALIPER Hematology Reference Standards (II). *Am J Clin Pathol* 2020; 154(3): 342–52.
21. Zierk J, Arzideh F, Rechenauer T, Haeckel R, Rascher W, Metzler M, et al. Age- and Sex-Specific Dynamics in 22 Hematologic and Biochemical Analytes from Birth to Adolescence. *Clin Chem* 2015; 61(7): 964–73.
22. Laugesen K, Larsen AW. Paediatric reference intervals for haematology parameters analysed on Sysmex XN-9000: a comparison of methods in the framework of indirect sampling. *Clin Chem Lab Med* 2024; 63(4): 812–20.
23. Krleza JL, Dorotic A, Grzunov A, Maradin M. Capillary blood sampling: national recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochem Med (Zagreb)* 2015; 25(3): 335–58.