

УДК 616.15-07:616.15

**НОВЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ПАРАМЕТРЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Барановская Ирина Борисовна – к.б.н.
МБУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

Зенцова Ольга Андреевна – к.б.н.
МБУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

Самохина Ольга Федоровна
МБУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

Демидченко Галина Алексеевна
МБУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

Тен Флора Паксуновна – к.м.н.
МБУЗ ГБ № 2 «КМЛДО», Краснодар, Россия

В статье проанализирована диагностическая значимость новых эритроцитарных, ретикулоцитарных и тромбоцитарных показателей, получаемых при помощи гематологического анализатора Sysmex ХЕ 2100. Представлены диапазоны их нормальных значений. Выявлены особенности варьирования новых показателей при сепсисе.

Ключевые слова: СЕПСИС, РЕТИКУЛОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ, НЕЗРЕЛЫЕ ТРОМБОЦИТЫ, ДЕЛЬТА-ГЕМОГЛОБИН, ФРАГМЕНТИРОВАННЫЕ ЭРИТРОЦИТЫ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.

UDC 616.15-07:616.15

**NEW HEMATOLOGIC PARAMETERS IN
CLINIC PRACTICE**

Baranovskay Irina Borisovna – PhD
City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia

Zentsova Olga Andreevna – PhD
City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia

Samokhina Olga Fedorovna
City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia

Demidchenko Galina Alekseyevna
City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia

Ten Flora Paksunovna – MD
City Hospital Nr 2 «KMLDO», Krasnodar, Russia

The article presented the diagnostic significance of the new erythrocyte, reticulocyte and thrombocyte indices obtained by the hematologic analyzer Sysmex ХЕ 2100. The ranges of their normal values are shown. The special features of the new indices variation in sepsis are revealed.

Key words: SEPSIS, RETICULOCYTES INDICES, UNRIPE THROMBOCYTES, DELTA-HEMOGLOBIN, THE FRAGMENTED ERYTHROCYTES, THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE.

Диагностика и мониторинг пациентов отделения интенсивной терапии могут быть оптимизированы с помощью инновационных лейкоцитарных, эритроцитарных, ретикулоцитарных и тромбоцитарных параметров, полученных сочетанием различных методов в высокотехнологичных гематологических анализаторах [1].

К новым эритроцитарным показателям относится относительное количество фрагментированных эритроцитов – мелких фрагментов клеток неправильной формы размером 2–3 мкм. Их обнаруживают при многих заболеваниях крови: некоторых наследственных заболеваниях крови, приобретенных нарушениях созревания эритроцитов, как следствие – механических воздействий (микроанигиопатические гемолитические анемии, наличие клапанных нарушений), при ожогах, гемолитико-уремическом синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре. При неотложных состояниях увеличение количества фрагментоцитов может свидетельствовать о ДВС-синдроме [2].

Количество ретикулоцитов, степень их зрелости и фракция незрелых ретикулоцитов являются проверенными параметрами, предоставляющими клиническую информацию о состоянии эритропоэза, помогающими при дифференциальной диагностике анемий и мониторинге гемопоэтической активности костного мозга. Тем не менее, данные об использовании в отечественной клинической практике показателей ретикулоцитарной формулы имеют единичный характер [3, 4]. К принципиально новым показателям ретикулоцитов относятся содержание гемоглобина в ретикулоците и дельта-гемоглобин, представляющий собой разницу между гемоглобином ретикулоцитов и эритроцитов. Они являются параметрами реального времени, характеризующими гемопоэз последних 7 дней и показывающими содержание гемоглобина во вновь синтезированных клетках [1]. Особенно интересен последний показатель. В работах ряда авторов показана клиническая значимость дельта-гемоглобина для

дифференциальной диагностики анемий [5] и мониторинга воспалительных состояний [1, 6]. Последний факт обусловлен тем, что из-за выработки печенью гепсидина в ответ на воспаление блокируется перенос железа трансферрином, и поэтому для включения в гемоглобин ретикулоцитов доступно ограниченное количество железа.

Среди параметров общего анализа крови одними из наиболее важных и в то же время сложных для анализа клеточных элементов являются тромбоциты. Все гематологические анализаторы оценивают содержание тромбоцитов и тромбоцитарные индексы. Высокотехнологичные анализаторы, даже в случае присутствия гигантских тромбоцитов или фрагментов других клеток крови, которые представляют значительную сложность при обычном импедансном методе анализа, позволяют с помощью флуоресцентной детекции корректно подсчитать тромбоциты даже в случаях крайне выраженной тромбоцитопении. Крупные аналитические системы фирмы “Sysmex” рассчитывают уникальный показатель фракции незрелых тромбоцитов (IPF) по соотношению объема и содержанию нуклеиновых кислот в клетках, меченных флуоресцентным красителем.

Незрелые гранулоциты (IG) (метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты) появляются в крови (патологический сдвиг влево) под действием инфекционно-воспалительных или злокачественных (миелопролиферативных) процессов. Использование IG позволяет (не загружая лабораторию большим количеством ручного подсчета мазков) наиболее точно выявлять воспалительные заболевания, вести мониторинг терапии. Это полезный маркер диагностики и прогноза исхода сепсиса [1].

Сепсис, осложняющий его септический шок, является наиболее распространенной причиной летальных исходов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на возросшие возможности интенсивной терапии, летальные случаи у пациентов с септическим шоком достигают

40–60 %, существенны затраты на оказание помощи таким пациентам. Поэтому не ослабевает поиск новых маркеров, помогающих диагностировать и мониторировать эти состояния.

В своей работе мы попытались определить диагностическую ценность новых параметров для пациентов нашего ЛПУ и, в частности, проанализировать возможность клинического использования при сепсисе.

Материал и организация исследований

Исследования выполняли на многопараметровом анализаторе Sysmex ХЕ 2100, Сисмекс, Япония. Новые лейкоцитарные, ретикулоцитарные, тромбоцитарные параметры измеряли с помощью специальных программ: ХЕ-IG-Master, ХЕ-RET-Master, ХЕ-IPF-Master.

Проанализированы следующие параметры:

1) лейкоцитарные: относительное и абсолютное количество незрелых гранулоцитов (IG % и IG #, 10^9 /л);

2) тромбоцитарные: количество тромбоцитов в импедансном режиме (PLT, 10^9 /л), количество тромбоцитов в оптическом режиме (PLT-O, 10^9 /л), относительное количество незрелых тромбоцитов (IPF, %);

3) ретикулоцитарные и эритроцитарные: относительное количество ретикулоцитов (RET, %), абсолютное количество ретикулоцитов (RET #, 10^{12} /л), количество незрелых ретикулоцитов (IRF, %), содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-He, пг), дельта-гемоглобин (D-He, пг), относительное количество фрагментированных эритроцитов (Frg, %).

Для анализа диагностической ценности исследуемых показателей была сформирована группа пациентов с диагнозом сепсис ($n = 10$), среди которых было три случая с летальным исходом.

В качестве группы сравнения (контрольной) использовалась выборка гемограмм лиц в возрасте 18–60 лет, среди которых 45 мужчин и 65 женщин. Критерием соотнесения с контрольной группой был комплекс

традиционных показателей красной и белой крови со значениями, не выходящими за общепринятые референтные пределы [3].

Исследования производились в динамике, всего проанализировано 153 образца крови.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 7. Исследовались следующие статистические характеристики анализируемых параметров: среднее значение (M), ошибка среднего значения (m), среднее квадратичное отклонение (SD). Достоверность межгрупповых различий устанавливалась в зависимости от свойств распределения при помощи параметрического критерия Стьюдента и непараметрического Мани – Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты собственных исследований

В таблице 1 представлены нормальные значения новых гематологических параметров в исследованной популяции мужчин и женщин 18–60 лет.

Таблица 1 – Нормальные значения избранных гематологических показателей

Параметры	Мужчины (n = 45)		Женщины (n = 65)	
	M ± SD	m	M ± SD	m
IG %	0,02 ± 0,12	0,02	0,18 ± 0,11	0,01
IG #, 10 ⁹ /л	0,015 ± 0,011	0,01	0,012 ± 0,008	0,01
PLT, 10 ⁹ /л	235,8 ± 50,8*	7,83	272,5 ± 50,2*	6,70
PLT-O, 10 ⁹ /л	267,7 ± 58,9*	9,32	307,8 ± 57,2*	7,78
IPF, %	1,94 ± 0,86	0,13	1,91 ± 1,37	0,18
RET %	1,08 ± 0,29	0,04	1,12 ± 0,35	0,05
RET #, 10 ¹² /л	0,06 ± 0,02	0,00	0,05 ± 0,02	0,00
IRF, %	3,28 ± 1,78	0,28	3,47 ± 1,86	0,25
RET-He, пг	32,8 ± 1,15	0,18	32,3 ± 1,37	0,18
D-He, пг	2,96 ± 0,64	0,10	2,84 ± 0,78	0,10
Frg, %	0,05 ± 0,07*	0,01	0,14 ± 0,17*	0,02

Примечание: * – различия статистически значимы при $p \leq 0,05$.

Полученные значения избранных гематологических показателей не отличаются от известных нам из литературных источников данных [1, 3, 8]. Не установлено достоверных различий, связанных с возрастом пациентов.

Статистически значимые половые различия в небольшой по размеру выборке обследованной популяции зафиксированы для количества тромбоцитов в импедансном (PLT), оптическом (PLT-O) режиме измерения и фрагментированных эритроцитов (Frg). Значение показателя Frg у женщин контрольной группы увеличено до $0,14 \pm 0,17$ %, что, вероятно, связано с ежемесячным физиологическим циклом (тенденция к активации кроветворения и небольшому гемолизу эритроцитов).

Были проанализированы значения инновационных гематологических показателей у пациентов с сепсисом. В таблице 2 представлены основные статистические характеристики новых гематологических показателей.

Таблица 2 – Статистические характеристики исследуемых параметров при сепсисе

Параметры	M	Min	Max	SD	m
IG, %	0,61	0,30	1,40	0,35	0,11
PLT, 10^9 /л	137,10	55,00	189,00	44,83	14,18
PLT-O, 10^9 /л	150,00	62,00	209,00	43,50	13,76
IPF, %	4,50	0,90	9,40	2,76	0,87
RET, %	1,90	0,36	5,16	1,39	0,44
RET#, 10^{12} /л	0,07	0,01	0,21	0,06	0,02
IRF, %	14,07	1,00	42,10	13,79	4,36
RET-He, пг	30,73	19,50	35,10	4,68	1,48
D-He, пг	3,83	-4,00	11,90	4,31	1,36
FRG, %	0,97	0,01	3,67	1,19	0,38

Среднее значение показателя IG % увеличено незначительно, составляет всего $0,61 \pm 0,35$ % (см. табл. 2), среднее содержание лейкоцитов у этих пациентов было $14,2 \times 10^9$ /л. Вероятно, в обследованной группе пациентов имеет место тенденция к снижению пролиферативной

активности гранулоцитарного ряда, что, в первую очередь, можно оценить с помощью IG.

Согласно полученным данным, количество тромбоцитов при сепсисе снижено до $137,10 \pm 44,83 \times 10^9/\text{л}$ при тенденции к возрастанию их незрелых форм до $4,50 \pm 2,7 \%$ и увеличению количества фрагментированных эритроцитов до $0,97 \pm 1,19 \%$. Вероятно, все вышеперечисленное является следствием ДВС-синдрома, сопровождающего сепсис.

Установлено, что на начальных этапах развития сепсиса сохранялась активность эритропоэза, о чем свидетельствовали повышения среднего количества ретикулоцитов до $1,9 \pm 1,39 \%$, а также незрелых ретикулоцитов до $14,07 \pm 13,79 \%$. Однако данные, полученные в динамике, не столь однозначны: диапазоны колебаний RET % и IRF % зависели, преимущественно, от исхода септического состояния.

Проанализированы три случая сепсиса с летальным исходом. На рисунке 1 представлены значения IG и содержание лейкоцитов в динамике у пациента В.

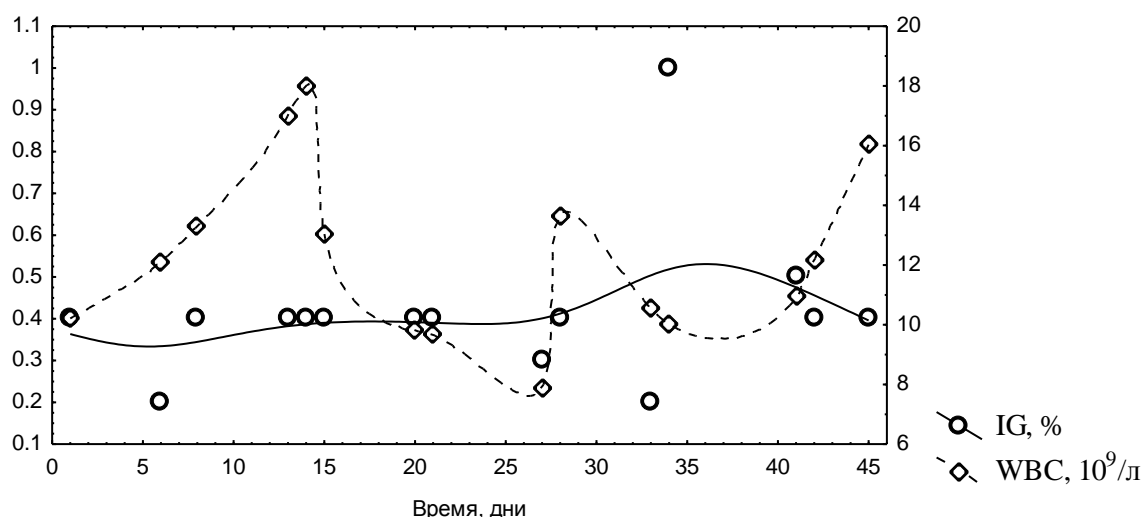


Рисунок 1. Динамика содержания лейкоцитов и незрелых гранулоцитов при сепсисе с летальным исходом у больного В.

В соответствии с рисунком 1 количество лейкоцитов колеблется в довольно широких пределах с высокой амплитудой колебания (от 8 до $18 \times 10^9/\text{л}$). При этом содержание IG % не претерпевает существенных изменений, в среднем составляя $0,3-0,4$ %, что указывает на отсутствие адекватной пролиферативной активности костного мозга. В данном случае IG является ранним, чувствительным маркером течения воспалительного процесса, который можно использовать для прогноза исхода сепсиса.

На рисунке 2 представлены значения D-He в динамике у пациента Г.

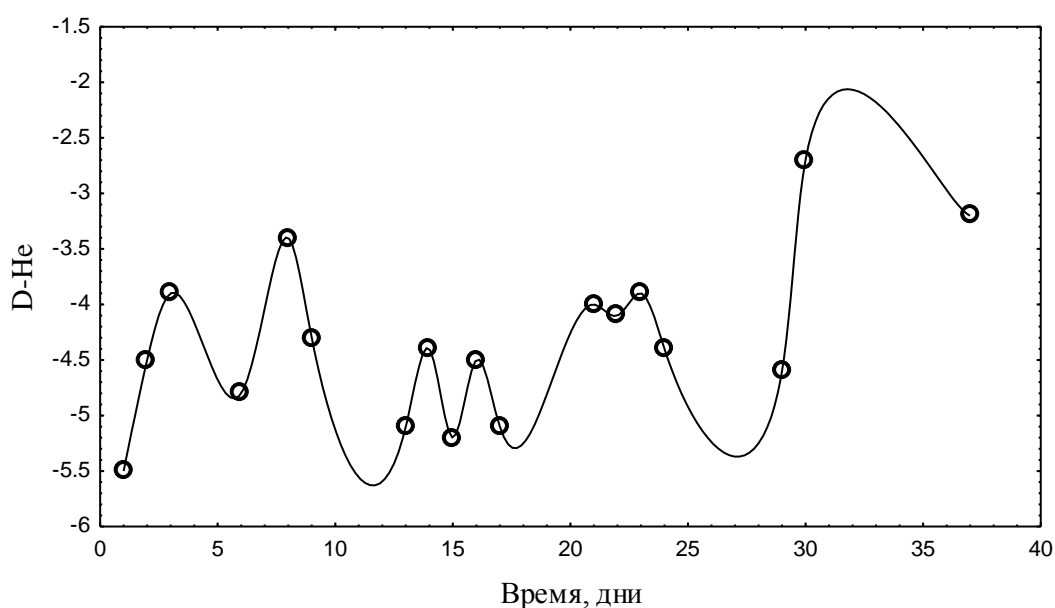


Рисунок 2. Динамика дельта-гемоглобина при сепсисе с летальным исходом у больного Г.

Согласно рисунку 2, за весь период наблюдения значения дельта-гемоглобина не достигали положительных величин, варьируя в интервале от $-2,0$ до $-5,5$. Отрицательные значения D-He указывают на неэффективность проводимого лечения. Это ранний, чувствительный, надежный маркер выраженности воспалительного процесса.

Ухудшение состояния при сепсисе сопровождается разрушением эритроцитов с увеличением показателя фрагментированных эритроцитов Frg и одновременным снижением активности эритропоэза, приводящим к выраженному уменьшению содержания ретикулоцитов (до $0,02$ %).

Динамика содержания Frg и Ret % у пациентки Д. представлена на рисунках 3 и 4.

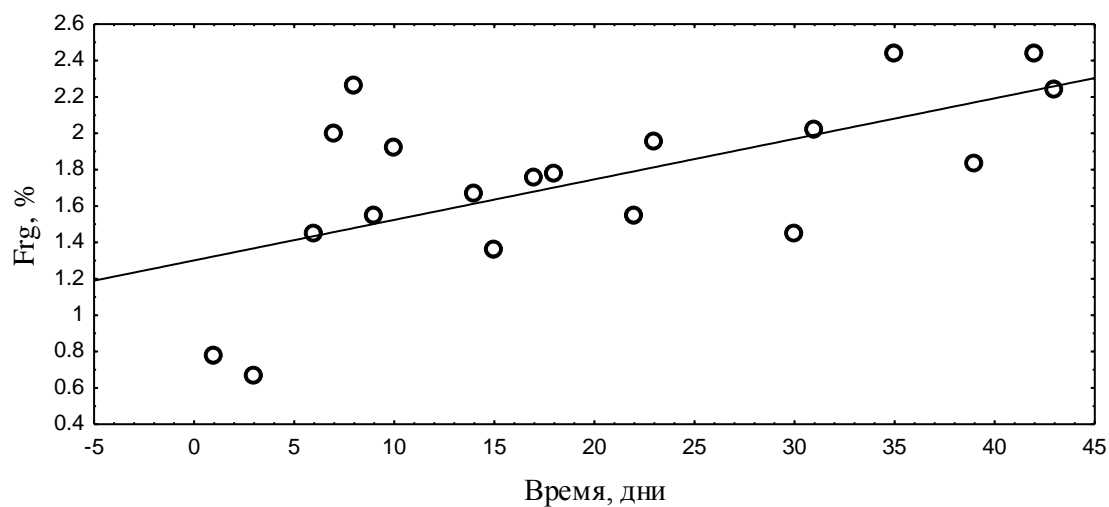


Рисунок 3. Динамика содержания фрагментоцитов при сепсисе с летальным исходом у пациентки Д.

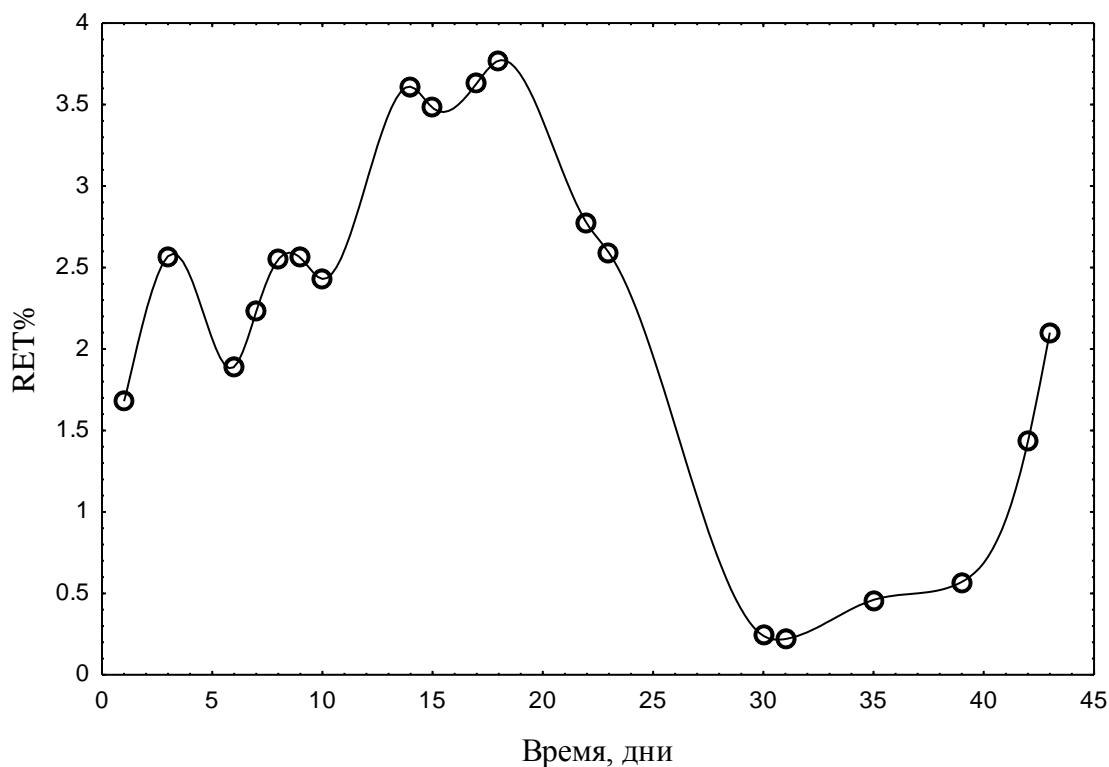


Рисунок 4. Динамика относительного количества ретикулоцитов при сепсисе с летальным исходом у пациентки Д.

Показатель содержания незрелых тромбоцитов IPF не претерпевал существенных изменений при мониторинге больных с сепсисом.

Выводы

1) Определены диапазоны нормальных значений новых гематологических параметров, за исключением увеличения у женщин содержания фрагментированных эритроцитов до $0,14 \pm 0,17$ %, отсутствуют достоверные различия, связанные с полом или возрастом.

2) При мониторинге септических состояний прогностически значимыми являются количество незрелых гранулоцитов, содержание фрагментированных эритроцитов, уровень дельта-гемоглобина, количество ретикулоцитов.

3) Тенденция к снижению относительного количества ретикулоцитов, повышению содержания фрагментированных эритроцитов, отсутствию сопряженности между количеством лейкоцитов и содержанием их незрелых форм, а также отрицательные значения дельта-гемоглобина являются неблагоприятными признаками при прогнозе исхода септических состояний.

Список литературы

1. *Weiman A., Weiman K., Lun A.* Hämatologische Veränderungen in der intensivmedizin - Das erweiterte Blutbild // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* – 2009. – Vol. 44. – № 36. – P. 164–70.
2. *Burn E.R., Lou Y., Pathak A.* Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura // *Am J Hematol.* – 2004. – Vol. 75. – P. 18–21.
3. *Луговская С.А.* Лабораторная гематология [и др.]. – Москва – Тверь: Триада, 2006. – 224 с.
1. *Барановская И.Б.* Ретикулоцитарные и эритроцитарные показатели периферической крови в системе оценки функционального состояния эритропоэза у лиц, занимающихся и не занимающихся спортом: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Краснодар., 2011. – 24 с.
4. *Thomas L., Franck S., Messenger M. et al.* Reticulocyte hemoglobin measurement – comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 43. – № 11. – P. 1193–1202.
5. *Andrews N.C.* Forging a field: the golden age of iron biology // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 219–230.
6. *Briggs C., Kunka S., Hart D. et al.* Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia // *Br J Haematol.* – 2004. – Vol. 126. – № 1. – P. 93–99.
7. *Бескоровайнова В.Ю., Погорелов В.М., Козинец Г.И. и др.* Тромбоцитарные параметры у доноров при заготовке концентраций тромбоцитов // <http://www.infomedfarmdialog.ru/files/gematol/2010/tezis/src>
8. *Ruutu T., Barosi G., Benjamin R.J. et al.* Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International working Group // *Haematologica.* – 2007. – Vol. 92. – P. 95–100.
9. *Sakaguchi A., Wada H., Abe Y. et al.* Analysis of platelet production following liver transplantation using the immature platelet fraction (IPF) parameter // *Rinsho Byori.* – 2008. – Vol. 56. – № 1. – P. 29–35.