



ИНФЕКЦИИ/  
ВОСПАЛЕНИЕ

Новые гематологические параметры для оперативного мониторинга реакции иммунной системы

Воспалительные заболевания являются распространенной причиной госпитализации. При подозрении на воспаление важно оперативно дифференцировать различные возможные состояния. Необходимо установить инфекционную природу воспаления. Кроме того, необходимо выявить патоген и оценить иммунный статус пациента в случае подтвержденного инфекционного процесса. Лечащие врачи должны определить соответствующую терапию для пациентов и не допустить чрезмерного использования антибиотиков.

Правильное диагностирование предполагаемого воспаления и инфекций по результатам клинического осмотра, биохимическим маркерам и микробиологическим исследованиям крови – трудоемкий и затратный процесс. Быстрое получение первоначальных данных может иметь положительный эффект, поскольку позволяет назначить соответствующие диагностические тесты, избежать ненужных повторных анализов и начать или изменить лечение оперативнее. Гематологические параметры воспаления, полученные в стандартном анализе крови, выполненном на анализаторах Sysmex серии XN, могут предоставить количе-

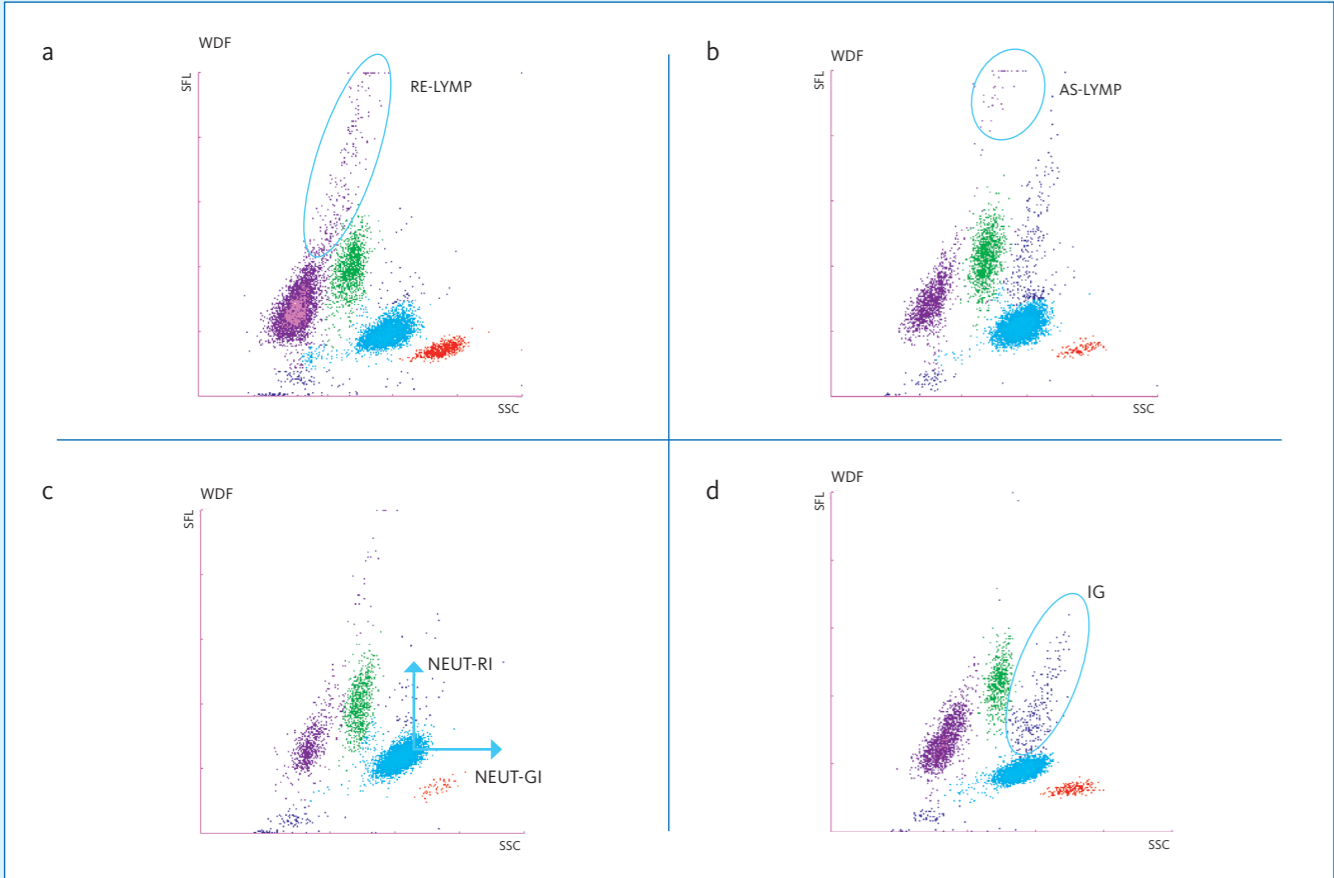
ственные данные о воспалительной реакции иммунной системы пациента.

**Клиническое значение гематологических параметров воспаления в лечении** воспалительных заболеваний. На анализаторах Sysmex серии XN может быть получен ряд гематологических параметров воспаления, позволяющий провести количественную оценку статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI, NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG) и активированных лимфоцитов (RE-LYMP, AS-LYMP).

Врожденная иммунная система представляет собой начальную, неспецифическую линию защиты от патогенов. Ее главной функцией является выявление и устранение инородных веществ специальными лейкоцитами и дальнейшая активация адаптивной иммунной системы в процессе презентации чужеродного антигена. Как правило, на данном этапе инфекционного процесса обнаруживаются активированные нейтрофилы (повышенный NEUT-RI, повышенный NEUT-GI), незрелые гранулоциты (IG), реактивные лимфоциты (RE-LYMP) и Т-клеточно независимые

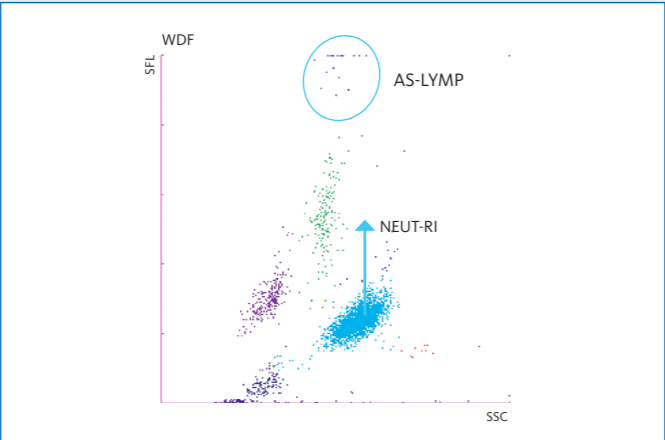
Как данные параметры могут быть измерены на гематологическом анализаторе?

Данные гематологические параметры воспаления могут быть определены методом флуоресцентной проточной цитометрии, используемым на анализаторах серии XN. Они представлены (здесь в качестве примеров на Рис. 1) в виде так называемых скаттерграмм, получаемых во время анализа.



**Рис. 1** Гематологические параметры воспаления, описывающие активированные клеточные популяции, возникающие в процессе иммунного ответа. Скаттерграммы строятся на основании данных о внутриклеточной структуре (боковое рассеяние: SSC) на оси x и наличия биоактивных материалов (боковая флуоресценция: SFL) на оси y. Каждая точка представляет одну клетку. a: реактивные лимфоциты; b: лимфоциты, синтезирующие антитела; c: активированные нейтрофилы; d: незрелые гранулоциты.

На скаттерграмме описанного случая (Рис. 2) наблюдались активированные нейтрофилы (показатель NEUT-RI, характеризуемый повышенной интенсивностью флуоресценции, голубого цвета) и моноциты (зеленого цвета). Кроме того, были выявлены плазматические клетки (AS-LYMP).



**Рис. 2** Скаттерграмма описанного клинического случая

Ссылки

[1] Cornet E et al. (2015): Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. *Int J Lab Hematol.* 37(5): e123–6.

[2] Van der Ven A et al.: Manuscript in preparation.

[3] Park SH et al. (2015): Sepsis affects most routine and cell population data (CPD) obtained using the Sysmex XN-2000 blood cell analyzer: neutrophil-related CPD NE-SFL and NE-WY provide useful information for detecting sepsis. *Int J Lab Hematol.* 37(2): 190–8.

[4] Luo Y et al. (2013): Utility of neut-X, neut-Y and neut-Z parameters for rapidly assessing sepsis in tumor patients. *Clin Chim Acta.* 422: 5–9.

[5] Linssen J et al. (2008): Automation and validation of a rapid method to assess neutrophil and monocyte activation by routine fluorescence flow cytometry in vitro. *Cytometry B Clin Cytom.* 74(5): 295–309.

[6] Henriot I et al. (2016): New parameters on the hematology analyzer XN-10 (Sysmex™) allow to distinguish childhood bacterial and viral infections. *Int J Lab Hematol.* 39(1): 14–20.

[7] Stiel L et al. (2016): Neutrophil Fluorescence: A New Indicator of Cell Activation During Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Crit Care Med.* 44(11): e1132–36.

[8] Oehadian A et al. (2015): New parameters available on Sysmex XE-5000 hematology analyzers contribute to differentiating dengue from leptospirosis and enteric fever. *Int J Lab Hematol.* 37(6):861.

[9] Pekelharing JM et al. (2010): Haematology reference intervals for established and novel parameters in healthy adults. *Sysmex Journal International.* 20(1): Online only.

Получите новые знания из общедоступных информационных буклетов компании Sysmex:  
[www.sysmex.ru/whitepapers](http://www.sysmex.ru/whitepapers)

плазматические клетки (AS-LYMP). В целом, изменение значений данных параметров зависит от природы воспалительного стимула, тяжести и стадии инфекционного процесса.

Врожденная иммунная реакция запускает адаптивную иммунную реакцию, которую можно разделить на раннюю клеточно-опосредованную иммунную реакцию и более позднюю гуморальную иммунную реакцию. Клеточно-опосредованная реакция характеризуется увеличением числа активированных Т-лимфоцитов и NK-клеток. Гуморальная реакция, как правило, характеризуется активированными В-лимфоцитами (плазматическими клетками). Активированные В-лимфоциты могут быть выражены в количественной форме с помощью параметра AS-LYMP (лимфоциты, синтезирующие антитела). Все активированные лимфоциты (включая плазматические клетки) имеют количественное выражение с помощью параметра RE-LYMP (общее количество реактивных лимфоцитов).

Сочетание параметров RE-LYMP и AS-LYMP позволяет получить дополнительную информацию о клеточной активации врожденной и адаптивной иммунной реакции. Полученные во время анализа высокие значения флуоресценции данных клеточных популяций свиде-

тельствуют о повышенной клеточной активности и об изменениях состава мембран, т. е. служат признаком клеточно-опосредованной или гуморальной иммунной реакции на патогены. Это позволяет дифференцировать вирусные и бактериальные инфекции, острые и затухающие инфекции или определить, имеет ли место воспалительный процесс неинфекционного характера.

В таблице 1 приведены гематологические параметры воспаления с соответствующими единицами измерения. Параметры позволяют дать количественную оценку:

- активированных лимфоцитов,
- незрелых гранулоцитов, и
- статуса активации нейтрофилов.

В ряде недавно опубликованных исследований было установлено, что данные параметры чрезвычайно полезны при выявлении и мониторинге инфекций и воспаления [1–8]. Структурные параметры нейтрофилов NEUT-RI и NEUT-GI, полученные на анализаторах серии XN, могут использоваться для прогнозирования возникновения более поздних маркеров инфекционных процессов, таких как незрелые гранулоциты, что предполагает возможность использования данных

параметров нейтрофилов для выявления бактериальных инфекций на ранней стадии [1]. Кроме того, в ходе продолжающегося исследования (рукопись находится на стадии подготовки) было отмечено повышение значения параметров RE-LYMP и AS-LYMP при вирусных инфекциях [2]. Показатель RE-LYMP был повышен только при некоторых бактериальных инфекциях, а показатель AS-LYMP был незначительно повышен при бактериальных инфекциях (неспецифические Т-клеточно независимые плазматические клетки).

В другом исследовании, включающем детей младше пяти лет, было установлено, что параметр NEUT-RI был повышен у пациентов с бактериальными инфекциями по сравнению с контрольными группами [6]. В то же время у пациентов с вирусными инфекциями только показатели RE-LYMP и AS-LYMP были существенно

выше, чем у пациентов с бактериальными инфекциями. Кроме того, в данном исследовании параметр AS-LYMP продемонстрировал способность дифференциации вирусных и бактериальных инфекций, аналогичную прокальцитонину. В рамках исследования Stiel с соавт. (2016) было установлено, что параметр NEUT-RI имеет высокую чувствительность и специфичность при диагностике диссеминированного внутрисосудистого свертывания у пациентов с септическим шоком [7]. Oehadian с соавт. (2015) исследовали возможности дифференциальной диагностики с помощью исследовательских параметров атипичных лимфоцитов (RE-LYMP и AS-LYMP являются их производными) и установили, что данные параметры могут помочь отличить лихорадку денге от лептоспироза и кишечной инфекции [8].

## Результаты лабораторного анализа

**Таблица 2** Результаты лабораторных исследований, полученные на гематологических анализаторах Sysmex серии XN

Лейкоцитарные параметры	Данные	Эритроцитарные параметры	Данные	Тромбоцитарные параметры	Данные
WBC (10 <sup>9</sup> /л)	2,98	RBC (10 <sup>12</sup> /л)	3,96	PLT-I (10 <sup>9</sup> /л)	244
NEUT# (10 <sup>9</sup> /л)	2,50*	HGB (g/L)	102	PLT-F (10 <sup>9</sup> /л)	231
LYMPH# (10 <sup>9</sup> /л)	0,29*	HCT (L/L)	0,312	PDW (fL)	11,4
MONO# (10 <sup>9</sup> /л)	0,17*	MCV (fL)	78,8	MPV (fL)	11,2
EO# (10 <sup>9</sup> /л)	0,01*	MCH (pg)	25,8	P-LCR (%)	30,7
BASO# (10 <sup>9</sup> /л)	0,01	MCHC (g/L)	327	PCT (L/L)	0,0027
IG# (10 <sup>9</sup> /л)	0,02*	RDW-SD (fL)	42,2	IPF# (10 <sup>9</sup> /л)	4,2
RE-LYMP# (10 <sup>9</sup> /л)	0,03	RDW-CV (%)	14,6	IPF (%)	1,8
AS-LYMP# (10 <sup>9</sup> /л)	0,02	NRBC# (10 <sup>9</sup> /л)	0,00		
NEUT%	84,0*	NRBC%	0,0		
LYMPH%	9,7*	MicroR (%)	8,3		
MONO%	5,7*	MacroR (%)	3,3		
EO%	0,3*	HYPO-H <sub>c</sub> (%)	1,6		
BASO%	0,3	HYPER-H <sub>c</sub> (%)	0,3		
IG%	0,7*	RET# (10 <sup>9</sup> /л)	22,6		
RE-LYMP%	1,0	RET%	0,57		
AS-LYMP%	0,6	IRF (%)	5,1		
NEUT-GI (SI)	145,5	RET-H <sub>c</sub> (pg)	29,8		
NEUT-RI (FI)	60,7	Delta-H <sub>c</sub> (pg)	3,8		
		FRC# (10 <sup>9</sup> /л) <sup>§</sup>	0,0851		
		FRC% <sup>§</sup>	2,15		

\* Результат, отмеченный как ненадежный

<sup>§</sup> Параметр исследования

## Клинический случай: ранний иммунный ответ на внутриклеточные бактерии

### Анамнез

К врачу обратился пациент 23 лет с жалобами на перемежающуюся лихорадку, возникшую три дня назад. Пациент сообщил о следующих симптомах: одышка, продуктивный кашель, боли в животе, понос, ночная потливость и общее недомогание. Учитывая описанные симптомы, врач предположил пневмонию и назначил клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы для выяснения возможной причины инфекции.

### Интерпретация результатов

По результатам анализа пациента с лихорадкой, выполненного анализатором серии XN, была выявлена лейкопения и относительное увеличение числа нейтрофилов (NEUT/LYMPH = 8,5).

Была отмечена незначительно повышенная активация нейтрофилов – NEUT-RI = 60,7 FI. В сочетании с низким содержанием AS-LYMP (0,6 %) результаты свидетельствуют о ранней реакции врожденного иммунитета на внутриклеточные бактерии.

Цель дифференциальной диагностики в подобных случаях пневмонии состоит в установлении исходной причины заболевания, которое может быть вызвано внеклеточными или внутриклеточными бактериями, вирусной инфекцией или воспалением непатогенного характера. В представленных результатах было выявлено снижение абсолютного числа нейтрофилов. Наличие активированных нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов – в относительном и абсолютном выражении – позволили исключить вирусную инфекцию при дифференциальной диагностике в данном случае. Как правило, если пневмония вызвана внеклеточными бактериями, это проявляется в увеличении абсолютного числа нейтрофилов (наряду с повышенным количеством незрелых гранулоцитов) и уменьшении количества моноцитов. Данные признаки характеризуют острую фазу инфекционного процесса и обычно сопровождаются тромбоцитопенией, которая в данном случае не наблюдалась. Для воспаления неинфекционного характера характерно развитие нейтрофилии без активации нейтрофилов. Низкий показатель AS-LYMP в дифференцированном подсчете лей-

коцитов связан с Т-клеточно независимыми плазматическими клетками, которые являются циркулирующими В-клетками, продуцирующими неспецифические антитела после прямой активации липополисахаридами. Они могут высвободиться из клеточной оболочки определенных бактерий и связываться с рецептором В-клетки.

Общие результаты исключают внеклеточную бактериальную инфекцию, воспаление непатогенного характера и вирусную инфекцию. Окончательный диагноз предполагаемого туберкулеза был поставлен по результатам положительной рентгенографии грудной клетки. Через четыре недели после первоначального анализа крови и начала лечения антибиотиками окончательный диагноз туберкулеза, вызванного M tuberculosis, был подтвержден положительными результатами посева мокроты с окрашиванием по методу Циля-Нильсена для кислотоустойчивых бактерий.

### Заключение

Диагностические параметры, описанные в данном информационном буклете, могут помочь в диагностике, лечении и контроле пациентов с воспалительными заболеваниями. Гематологические параметры воспаления служат источником дополнительной информации об активации иммунной системы. Они позволяют дифференцировать воспалительный и инфекционный процессы, различные патогенные причины инфекций (вирусные или бактериальные) и различные типы иммунного ответа: врожденный, клеточный и гуморальный. Данные параметры позволяют провести количественную оценку статуса активации нейтрофилов (NEUT-RI, NEUT-GI), незрелых гранулоцитов (IG) и активированных лимфоцитов (RE-LYMP, AS-LYMP). Они могут быть определены в ходе рутинного лабораторного анализа крови, который может быть выполнен вместе с общим анализом крови.

<sup>§</sup> В виде процента от всех лейкоцитов

<sup>§</sup> При наличии лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMP), они также включаются в общее количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMP).