

## ГЕМАТОЛОГИЯ

© БАЗАРНЫЙ В.В., 2023

Базарный В.В.

### ВОЗМОЖНОСТИ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО АНАЛИЗА КРОВИ В ОЦЕНКЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 620014, Екатеринбург, Россия;  
ГАУЗ Свердловская областная клиническая больница № 1, 620102, Екатеринбург, Россия

*Автоматизированный клинический анализ крови не только характеризуется высокой аналитической точностью, но и предоставляет клиницисту дополнительную и часто ценную информацию в виде новых параметров. Поэтому автоматизация гематологического исследования сделала актуальной проблему интерпретации этих новых показателей. Данная статья – описательный обзор, основанный на анализе 7 обзоров и 45 оригинальных статей. В ней рассматривается диагностическая ценность новых параметров клинического анализа крови, характеризующего нейтрофильные гранулоциты – IG (незрелые гранулоциты), дельта индекс нейтрофилов (delta neutrophil index - DNI). Neut-RI (индекс реактивности), Neut-GI (индекс гранулярности), MNV (средний объем нейтрофилов). Показаны расширившиеся возможности лабораторной диагностики сепсиса и других воспалительных заболеваний, болезней крови (миелодиспластические синдромы, гемобластозы). В частности, незрелые гранулоциты показали себя как потенциальный инновационный биомаркер тяжести COVID-19, хотя в кохрейневском обзоре, посвященном этой проблеме, в качестве информативных признаков приводятся лишь общее число лейкоцитов и нейтрофилов. Отмечая высокую диагностическую информативность «расширенных» гранулоцитарных параметров необходимо подчеркнуть, что для подтверждения их клинической ценности в диагностике сепсиса и других заболеваний необходимы более масштабные исследования. Таким образом, современный автоматизированный анализ крови содержит большое количество новых параметров нейтрофилов, которые бесспорно могут использоваться в качестве дополнительных критериев диагностики сепсиса и ряда других заболеваний. Они дают информацию не только о количестве клеток, но и их морфофункциональных особенностях. Пока большинство этих параметров носит статус исследовательских, но тем интереснее могут быть полученные в будущем результаты.*

*Ключевые слова:* нейтрофильные гранулоциты; анализ крови, обзор.

**Для цитирования:** Базарный В.В. Возможности автоматизированного анализа крови в оценке нейтрофильных гранулоцитов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (11): 686-693. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-686-693>

**Для корреспонденции:** Базарный Владимир Викторович, д-р мед.наук, проф., гл. науч. сотр. отдела общей патологии ЦНИЛ; e-mail: [vlad-bazarny@yandex.ru](mailto:vlad-bazarny@yandex.ru)

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 03.08.2023

Принята к печати 25.09.2023

Опубликовано 21.11.2023

*Bazarnyi V.V.*

POSSIBILITIES OF AUTOMATED CELL BLOOD COUNT PROCEDURES IN THE EVALUATION OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES (REVIEW OF LITERATURE)

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

Sverdlovsk Regional Hospital N1, Yekaterinburg, Russia

*Automated cell blood count is characterized by high analytical accuracy and provides the clinician with additional and often valuable information in the form of new parameters. Therefore, automation of hematological examination has made the problem of interpretation of new parameters. This article is a descriptive review based on the analysis of 7 reviews and 45 original articles. It examines the diagnostic value of new parameters of clinical blood analysis characterizing neutrophil granulocytes – IG (immature granulocytes), DNI - delta neutrophil index, Neut-RI (reactivity index), Neut-GI (granularity index), MNV (average volume of neutrophils). The expanded possibilities of laboratory diagnostics of sepsis, surgical and other diseases, blood diseases (myelodysplastic syndromes, hemoblastoses) are shown. For example, immature granulocytes have shown themselves to be a potential innovative biomarker of the severity of COVID-19, although in the Cochrane review devoted to this problem, only the total number of leukocytes and neutrophils is given as informative signs. Noting the high diagnostic informativeness of the "expanded" granulocyte parameters, it should be emphasized that more extensive studies are needed to confirm their clinical value in the diagnosis of sepsis and other diseases. Thus, modern automated cell blood count contains a new parameters of neutrophils, which can undoubtedly be used as additional criteria for the diagnosis of sepsis and a number of other diseases. They provide information not only about the number of cells, but also their morphofunctional features. So far, most of these parameters have the status of research, but the more interesting the results obtained in the future may be.*

*Key words:* automated cell blood count, neutrophil granulocytes, review.

**For citation:** Bazarnyi V.V. Possibilities of automated cell blood count procedures in the evaluation of neutrophil granulocytes (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (11): 686-693 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-686-693>

**For correspondence:** Bazarnyi Vladimir Viktorovich, Dr.Med.Sci., Professor, Chief Researcher of the Central Research Lab., Ural State Medical University;

e-mail: [vlad-bazarnyi@yandex.ru](mailto:vlad-bazarnyi@yandex.ru)

**Information about author:**

Bazarnyi V.V. , <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsor support.

Received 03.08.2023

Accepted 25.09.2023

Published 21.11.2023

Нейтрофилы (НФ) или нейтрофильные гранулоциты в крови человека были открыты европейскими исследователями Andral G. и Schulze M.J.S. в середине 19 века. Несколько позже великий русский ученый И.И. Мечников описал явление фагоцитоза [1], что стало одной из концептуальных основ иммунологии. В наше время НФ/фагоциты рассматриваются как важнейший фактор регуляции иммунного гомеостаза, способствующие ремоделированию тканей, и в некоторой степени определяя уникальность организма [2].

Со времен И.И.Мечникова нейтрофильная реакция считается универсальным признаком воспаления. Неслучайно во второй половине XX века в ответ на запросы клинической практики появилось большое количество методик для оценки НФ. Среди них можно назвать целый комплекс фагоцитарных тестов, цитохимических реакций, методик определения секреторной и бактерицидной активности, выявления внеклеточных нейтрофильных ловушек и многие другие. Революционным стало внедрение в лабораторную практику проточной цитометрии для исследования НФ/фагоцитов. В то же время важную клиническую информацию о состоянии нейтрофильных гранулоцитов предоставляют современные гематологические анализаторы, ставшие источником новых параметров. Поэтому автоматизация клинического анализа крови сделала актуальной проблему их интерпретации.

Цель данного описательного обзора – оценить клиническую ценность (диагностическую информативность) новых показателей, характеризующих систему нейтрофильных гранулоцитов.

Источником первичной информации по автоматизированному анализу НФ служили медицинские библиографические базы данных PubMed, Scopus, The Cochrane Library, из которых по ключевым словам были отобраны 52 полнотекстовые статьи, в том числе кокрейновский обзор, 6 научных (описательных) обзоров, 45 оригинальных статей (преимущественно проспективные и ретроспективные когортные исследования) за 2015 – 2023 годы.

При анализе новых показателей, появившихся в клинической практике, важно оценить их клиническую ценность (аналогом которой в рассматриваемом обзоре является диагностическая эффективность) с позиций доказательной медицины. Истинными ее критериями считаются диагностическая чувствительность

(ДЧ), диагностическая специфичность (ДС) и интегральная характеристика – AUC, представляющая собой площадь под характеристической кривой (ROC) зависимости чувствительности и специфичности. Эти параметры были ключевыми при оценке публикаций и написании обзора. Методология такого подхода хорошо известна [3] и представлена, в частности, в Национальном стандарте РФ ГОСТ Р 53022.3-2008. "Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов" (дата введения 1 января 2010 г.).

Нормальное содержание нейтрофилов в норме и его изменения в патологии хорошо известны и детально описаны во многих руководствах [4, 5].

В большинстве гематологических анализаторов осуществляется суммарный подсчет палочкоядерных и сегментоядерных фракций, этот показатель обычно обозначается Neu (нейтрофилы) в % и абсолютных величинах, в ряде анализаторов присутствует параметр ANC (absolute neutrophil count). При этом не выделяются палочкоядерные нейтрофилы, увеличение числа которых принято считать хотя и не очень чувствительным, но вполне достоверным маркером воспаления. В то же время в современных анализаторах использование проточной цитометрии позволяет выделять десятки новых параметров, в частности – характеризующих НФ, основные из которых представлены ниже.

**Незрелые гранулоциты.** Учитывая высокую диагностическую ценность уровня «молодых» клеток в клинической практике, в некоторых моделях гематологических анализаторов имеется функция определения незрелых гранулоцитов (immature granulocytes - IG, IMM) - в % и абсолютное количество (IGC). Оценка последнего параметра важна при резком отклонении общего числа лейкоцитов в сторону повышения или понижения, иначе может быть сделано ошибочное заключение на основании только относительных величин (%) уровня нейтрофилов в крови. Эта фракция включает метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты. В норме они в крови практически отсутствуют (референтный интервал 0 – 0,2%), но их содержание увеличивается при тяжелых воспалительных процессах. Преимуществом данного параметра является то, что он является высокочувствительным признаком воспаления в сравнении с увеличением палочкоядерных нейтрофилов. Установ-

лена высокая корреляция фракции незрелых гранулоцитов с содержанием С-реактивного белка (СРБ) и других острофазовых реактантов в сыворотке [6, 7].

Достаточно полно и убедительно показано важное диагностическое значение незрелых гранулоцитов при сепсисе – одном из наиболее жизнеугрожающих состояний. Ранняя диагностика и быстрое вмешательство при сепсисе напрямую связаны с улучшением результатов лечения пациентов, что вдохновило специалистов неотложной терапии на концепцию “золотого часа”. Каждый час задержки начала терапии приводит к увеличению смертности, связанной с сепсисом, примерно на 7-10% [8]. Поэтому так важны новые тесты для прогнозирования и ранней диагностики сепсиса.

В пяти различных исследованиях, включающих 597 пациентов с подтвержденным сепсисом, показано, что в зависимости от принимаемой авторами величины cut-off («точки принятия клинического решения»)

содержания в крови IG AUC составляет от 0,661 до 0,900. ДЧ данного параметра колеблется в пределах 61 – 75%, а ДС – 79 – 91% [9 - 13]. Это свидетельствует о достаточно высокой клинической ценности уровня IG при сепсисе. Но в нескольких публикациях отмечено, что в диагностике бактериемии/сепсиса величина AUC уровня незрелых гранулоцитов составляет менее 0,7, а ДЧ всего 64%, что говорит о необходимости дальнейших исследований по оценке диагностической эффективности данного параметра, причем с дифференциальным подходом к выбору критериев сепсиса (сепсис-2, сепсис-3).

Ранняя диагностика и прогнозирование воспалительных осложнений актуальны не только при подозрении на сепсис, но и при других заболеваниях. Диагностическая информативность IG в некоторых клинических ситуациях (аппендицит, панкреатит, холецистит, кровотечения, опухоли и другие) представлена в табл. 1.

Таблица 1

Диагностические характеристики уровня незрелых гранулоцитов при хирургической патологии

Патология	Cut-off	AUC	ДЧ	ДС	Авторы
Прогноз летальности при желудочно-кишечных кровотечениях	0,17x10 <sup>9</sup> /л 0,95%	0,735 0,705	60 67	84 76	[14]
Осложненный аппендицит	-	0,834	73,9	83,6	[15]
Перфорирующий аппендицит	0,075x 10 <sup>9</sup> /л 0,65%	0,732 0,682	72,7 45,5	74 87,7	
Прогноз метастазирования рака молочной железы	0,025x10 <sup>9</sup> /л	0,976	100	82,6	[16]
Прогнозирование синдрома системного воспаления при остром панкреатите	0,65%,	0,806	84	66,3	[17, 18]
Прогноз осложнений острого холецистита	-	0,784	68,8	86,9	[19]
Прогноз воспалительных осложнений при хронической болезни почек	0,035x10 <sup>9</sup> /л	0,799	70,8	67,7	[20]

Приведенными примерами воспалительных процессов не ограничен перечень патологических состояний, при которых оценка содержания IG может быть полезной. Например, к ним можно отнести прогноз сосудисто-окклюзионного криза при серповидноклеточной анемии [21], оценку стабильности атеросклеротической бляшки [22], прогнозирование осложнений в кардиохирургии [23].

Не все авторы уверены в высокой диагностической ценности данного параметра при различных заболеваниях (что также было отмечено выше в отношении сепсиса), полагая, что изменения содержания незрелых гранулоцитов могут быть связаны с самыми разными факторами [24 - 26]. Возможно поэтому для повышения точности диагностики некоторые исследователи предлагают рассчитывать соотношение незрелых гранулоцитов/все нейтрофилы, иногда называемое «дельта индекс нейтрофилов» (delta neutrophil index - DNI). Его увеличение > 0,5 интерпретируют как чувствительный признак неонатального сепсиса [27]. Диагностические характеристики этого параметра были оценены, например, у больных с хроническим пародонтитом: ДЧ составила 91%, ДС – 65% [28]. DNI также рассматривается как лабораторный маркер для оценки некроза кишечника при брыжеечной ишемии, в дифференциальной диагностике узлового зоба и злокачественных опухолей щитовидной железы, в качестве предиктора

метастазирования рака молочной железы [29, 30, 31], что ставит его а ряд важных биомаркеров воспаления.

**«Расширенные» параметры нейтрофилов.** Гематологические анализаторы благодаря использованию различных технологий проточной цитометрии позволяют оценивать интенсивность флуоресценции, соответствующую содержанию РНК/ДНК в клетках. Это обусловило появление новых морфофункциональных параметров нейтрофильных гранулоцитов, которые будут представлены ниже.

**Neut-RI - индекс реактивности.** Представляет собой среднее значение интенсивности флуоресценции нейтрофилов. В ряде анализаторов представлен аналогичный параметр - NE-SFL (ширина распределения флуоресценции нейтрофилов). Увеличивается пропорционально содержанию нуклеиновых кислот в клетке. Является индикатором метаболической активности клетки, коррелирует с тяжестью заболевания, в частности – со шкалой органной недостаточности SOFA [27, 31, 32].

Хорошо известно повышение уровня данного параметра при бактериальных инфекциях, в частности, при сепсисе. В четырех исследованиях на разных когортах пациентов (всего 537 человек) показано, что величина AUC превышает 0,8, при пороговом значении Neut-RI 49,7 - 51,9 единиц интенсивности флуоресценции (ИФ). Установлена его высокая корреляция со стандартными маркерами воспаления (СРБ, экспрессия CD64 нейтро-

филами и другими) [27, 33 - 35]. Еще более высокая диагностическая эффективность (AUC = 1) определена у пациентов с сепсисом и ВИЧ-инфекцией [12].

**Neut-GI** – индекс гранулярности, в ряде анализаторов обозначен в виде параметра NE-SSC. Коррелирует с зернистостью или вакуолизацией нейтрофилов в мазке крови и с уровнем СРБ. Отражает активацию клеток при воспалении. Данный параметр повышен при гиперсегментации ядер нейтрофилов, токсической (токсигенной) зернистости, возникающей при инфекциях, сепсисе, а снижен при пельгеризации, миелодиспластических синдромах (МДС) [6, 36 - 38].

Neut-GI и Neut-RI отражают состояние врожденного иммунного ответа. Поэтому неудивительно, что их уровень повышен при разных заболеваниях, в том числе при аутоиммунных гепатитах [39], пузырчатке [40], псориазе [41].

**NE-WX** – структурная дисперсия НФ. Отражает степень диспластичности ядер измененных нейтрофилов в отличие от нормальных. Показатель повышен при гипогранулярности НФ, например, при миелодиспластических синдромах, поэтому может быть полезным в лабораторном мониторинге пациентов [6, 36]. В кардиохирургии использование NE-WX в комплексе с другими лейкоцитарными параметрами позволяет прогнозировать и оценивать воспалительные осложнения [42]. Закономерно данный параметр оказался клинически информативным и при сепсисе: AUC = 0,78 (cut-off >750,5 единиц ИФ), ДЧ = 61,5, а ДС=82,6 [43].

**MNEV (MNV)** – средний объем нейтрофилов. Это показатель, определяемый в автоматизированном анализе клеток крови на основании параметров объема, проводимости и рассеивания (VCS) нейтрофилов. Он

повышен при МДС, хроническом миелолейкозе, хроническом миеломоноцитарном лейкозе [37, 44, 45].

В последние годы появилось обоснованное мнение о том, что данный параметр может быть использован в качестве раннего дополнительного индикатора сепсиса у подозрительных пациентов [46]. Это подтверждено исследованием 144 новорожденных детей с сепсисом, в котором показана высокая диагностическая эффективность показателя MNV: AUC составила 0,99, ДЧ – 97%, ДС – 96% при значении cut-off 157,9 фемтолитров. В двух других исследованиях, включающих 201 взрослого пациента, также установлена диагностическая ценность MNV при сепсисе: AUC = 0,85 – 0,92 и превышает таковую для DNI, ДЧ - 79%, ДС – 95% [47, 48].

Близок по диагностической ценности другой параметр анализа VCS нейтрофилов - VDW (ширина распределения по объему), для которого ДЧ - 88%, ДС – 74%. То есть, показатель MNV может рассматриваться в качестве потенциального маркера при диагностике Гранулоцитарные параметры изменяются не только в результате заболевания, но и в ответ на проводимое лечение. Например, снижение величины MNV описано после фототерапии по поводу непрямо́й гипербилирубинемии у новорожденных [50], после терапии псориаза иммунодепрессантами [41].

Отмечая диагностическую информативность «расширенных» гранулоцитарных параметров необходимо подчеркнуть, что для подтверждения их клинической ценности в диагностике сепсиса и других заболеваний необходимы более масштабные исследования [31].

Имеющиеся на сегодня данные о содержании описанных клеток у практически здоровых взрослых добровольцев представлены в табл. 2.

Таблица 2

Нормальные значения «расширенных» показателей нейтрофилов у практически здоровых взрослых добровольцев

Нормальные значения	Величина когорты, страна	Авторы
	Neut-RI ( NE-SFL)	
45,43 ± 2,79*	3082 человек, Франция	[51]
43,5 (42,7 – 45,25)**	32 человека, Польша	[40]
49,7 (49,4 – 50,3)**	200 человек, Италия	[33]
	Neut-GI ( NE-SSC)	
151,04 ± 4,13*	3082 человека, Франция	[51]
140,91 – 160,46***	246 человек, Аргентина	[52]
146,85 (143,7 – 150,0)**	32 человека, Польша	[40]
151,2 (150,6- 152,0)**	200 человек, Италия	[33]
150 ± 3*	86 человек, Китай	[11]
	Neut-WX	
312 (310 – 316)**	200 человек, Италия	[33]
	MNEV (MNV)	
143,0 ± 7,8*	99 человек, Индия	[45]
140,5 ± 7,6*	100 человек, США	[49]

Примечание. \* - среднее арифметическое и ошибка среднего арифметического;

\*\* - медиана и межквартильный интервал; \*\*\* - 95% референсный интервал.

Как следует из приведенных данных предлагаемые различными авторами и лабораториями «нормальные» величины не слишком различаются между со-

бой, и возможно, вскоре для них будут установлены референсные интервалы.

**Гранулоцитарные параметры при новой корона-**



### вирусной инфекции (НКИ).

Пандемия НКИ (COVID-19) предъявила новые требования в области лабораторной диагностики. Клинический анализ крови имел важное значение в оценке состояния пациента, что представлено в клинических рекомендациях и публикациях. В большинстве статей по данной проблеме отмечается гранулоцитарная реакция у пациентов как отражение цитокинового шторма [53]. Выраженные изменения при COVID-19 были выявлены и в содержании незрелых гранулоцитов. Так, при анализе лабораторных данных у 1005 пациентов с COVID-19 число IG возросло по мере нарастания тяжести пациентов от  $0,03 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$  при легком/среднетяжелом течении заболевания до  $0,09 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$  при критическом состоянии. Данный параметр, как и Neut-RI, коррелировал с необходимостью проведения ИВЛ и летальностью [54 - 56], в том числе и у пациентов с нетипичным течением заболевания, например, при сопутствующей выраженной диспепсии [57].

Таким образом, незрелые гранулоциты показали себя как потенциальный инновационный биомаркер тяжести COVID-19. Отмечая определенную роль «расширенных» нейтрофильных показателей в лабораторном мониторинге при НКИ [58] следует отметить, что в кокрейневском обзоре, посвященном этой проблеме, в качестве информативных признаков приводятся лишь общее число лейкоцитов и НФ [59].

**Заключение.** Нейтрофильные гранулоциты являются одной из наиболее реактивных систем организма, поэтому неудивительно, что их содержание часто изменяется при патологических процессах в виде известных лабораторных симптомов – лейкоцитоза и лейкопении. Лабораторные параметры системы нейтрофильных гранулоцитов, входящие в клинический анализ крови, позволяют выявить как реактивные изменения (при воспалении, травме и т.д.), так и могут быть полезными в диагностике болезней крови (МДС, лейкозы и другие). Особое их назначение состоит в том, что они позволяют врачу выявить пациентов, подозрительных в отношении развития тяжелых жизнеугрожающих состояний (прежде всего, сепсиса, в том числе неонатального).

Необходимо отметить, что использование указанных и других параметров НФ может быть ограничено тем, что они доступны только в некоторых гематологических анализаторах. Кроме того, несмотря на обширные проведенные исследования, для окончательного заключения о клинической ценности гранулоцитарных параметров необходимы дальнейшие исследования с обработкой полученных данных, включающей ROC-анализ и другие статистические подходы, принятые в доказательной медицине.

Таким образом, современный автоматизированный анализ крови включает большое количество новых параметров НФ, которые бесспорно могут использоваться в качестве дополнительных критериев диагностики сепсиса и ряда других заболеваний. Они дают информацию не только о количестве клеток, но и их морфофункциональных особенностях. Пока большинство этих параметров носит статус исследовательских, но тем интереснее могут быть полученные в будущем результаты.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Юшков Б.Г., Черешнев В.А. Очерки по истории гематологии. Екатеринбург: РИО УрО РАН; 2014.
2. Shim H.B., Deniset J.F., Kubes P. Neutrophils in homeostasis and tissue repair. *Int. Immunol.* 2022; 34(8): 399-407.
3. Altman D.G., Bland J.M. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ.* 1994; 308(6943): 1552.
4. Базарный В.В., Томилов А.Ф. Цитологическая диагностика болезней крови. Екатеринбург: "ИИЦ "Знак качества"; 2022.
5. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Погорелов В.М. Основные исследования в лабораторной гематологии. В кн.: Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 492-519.
6. Kwiecień I., Rutkowska E., Gawroński K., Kulik K., Dudzik A., Zakrzewska A. et al. Usefulness of New Neutrophil-Related Hematologic Parameters in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Cancers (Basel).* 2023; 15(9): 2488.
7. Bhansaly P., Mehta S., Sharma N., Gupta E., Mehta S., Gupta S. Evaluation of Immature Granulocyte Count as the Earliest Biomarker for Sepsis. *Indian J. Crit. Care Med.* 2022; 26(2): 216-23.
8. Shashikumar S.P., Stanley M.D., Sadiq I., Li Q., Holder A., Clifford G.D. et al. Early sepsis detection in critical care patients using multi-scale blood pressure and heart rate dynamics. *J. Electrocardiol.* 2017; 50: 739-43.
9. Ayres L.S., Sgnaolin V., Munhoz T.P. Immature granulocytes index as early marker of sepsis. *Int. J. Lab. Hematol.* 2019; 41(3): 392-6.
10. Güngör A., Göktuğ A., Tekeli A., Bodur İ., Öztürk B., Güneçlioğlu M.M. et al. Evaluation of the accuracy of immature granulocyte percentage in predicting pediatric serious bacterial infection. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021; 43(4): 632-7.
11. He Y., Liu Q., Wei L., Sun Z., Li W., Geng F., et al. The Value of Peripheral Blood Leukocyte Parameters in the Early Diagnosis and Clinical Prognosis of Sepsis. *Int. J. Anal. Chem.* 2023; 2023: 6052085.
12. Lemkus L., Lawrie D., Vaughan J. The utility of extended differential parameters as a biomarker of bacteremia at a tertiary academic hospital in persons with and without HIV infection in South Africa. *PLoS One.* 2022; 17(2): e0262938.
13. Wettin N., Drogies T., Kühnapfel A., Isermann B., Thome U.H. Automated Complete Blood Cell Count Using Sysmex XN-9000® in the Diagnosis of Newborn Infection. *J. Clin. Med.* 2022; 11(19): 5507.
14. Bedel C., Korkut M., Avci A., Uzun A. The Immature Granulocyte Count and Percentage as New Predictors of Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Indian J. Crit. Care Med.* 2020; 24(9): 763-70.
15. Altiner S., Cebeci E., Sucu B.B., Col M., Ermiş İ., Senlikci A., et al. Role of immature granulocytes and total bilirubin values in the diagnosis of perforated appendicitis in patients over 65 years. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2022; 68(12): 1681-5.
16. Bozan M.B., Yazar F.M., Kale I.T., Topuz S., Bozan A.A., Boran O.F. Immature Granulocyte Count and Delta Neutrophil Index as New Predictive Factors for Axillary Metastasis of Breast Cancer. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2022; 32(2): 220-5.
17. Tan C., Huang Y., Zhang L., Chen J., Wang Y., Peng J., Yue Y. Predictive value of immature granulocytes for persistent systemic inflammatory response syndrome in patients with acute pancreatitis: analysis of 1 973 cases. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018; 30(12): 1123-7.
18. Bedel C., Korkut M., Selvi F. New markers in predicting the severity of acute pancreatitis in the emergency department: Immature granulocyte count and percentage. *J. Postgrad. Med.* 2021; 67(1): 7-11.
19. Ünsal A., Öztürk D., Buluş H., Turhan V.B. Predictive value of immature granulocyte and delta neutrophil index in the diagnosis of complicated acute cholecystitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26(18): 6505-11.
20. Cetin N., Kocaturk E., Tufan A.K., Kiraz Z.K., Alatas O. Immature granulocytes as biomarkers of inflammation in children with predialysis chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2023; 38(1): 219-25.
21. Karahan F., Ünal S., Topçu D.B., Öztaş Y., Bozlu G. The role of immature granulocyte percentage in predicting acute chest syndrome and the severity of the vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Turk. J. Pediatr.* 2022; 64(1): 92-7.
22. Wan M., Lu Y., Mao B., Yu S., Ju P., Hu K. et al. Immature neutrophil is associated with coronary plaque vulnerability based on optical co-

- herence tomography analysis. *Int. J. Cardiol.* 2023; 374: 89-93.
23. Monteiro Júnior J.G.M., de Oliveira Cipriano Torres D., Filho D.C.S. Hematological Parameters as Prognostic Biomarkers in Patients with Cardiovascular Diseases. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019; 15(4): 274-82.
  24. Prabu N.R., Patil V.P. Is Immature Granulocyte Count a Potential Prognostic Marker for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding? A New Road to Explore. *Indian J. Crit. Care Med.* 2020; 24(9): 750-2.
  25. Sengul S., Kubat M., Guler Y., Calis H., Karabulut Z. Utility of immature granulocyte in severity of helicobacter pylori infection. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2022; 65(2): 316-20.
  26. Rosenfeld C.R., Shafer G., Scheid L.M., Brown L.S. Screening and Serial Neutrophil Counts Do Not Contribute to the Recognition or Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis. *J. Pediatr.* 2019; 205: 105-11.
  27. Lee J., Gu J., Seo J.E., Kim J.W., Kim H.K. Diagnostic and Prognostic Values of Neutrophil Reactivity Intensity (NEUT-RI) in Pediatric Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2023; 53(2): 173-80.
  28. Çetin Özdemir E., Bilen E., Yazar F.M. Can the delta neutrophil index be used as a preliminary biomarker in the evaluation of periodontal disease: a pilot study. *J. Appl. Oral Sci.* 2022; 30: e20210555.
  29. Bozan M.B., Yazar F.M., Kale İ.T., Yüzbaşıoğlu M.F., Boran Ö.F., Azak Bozan A. Delta Neutrophil Index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in the Differentiation of Thyroid Malignancy and Nodular Goiter. *World J. Surg.* 2021; 45(2): 507-14.
  30. Durak D., Turhan V.B., Alkurt E.G., Tutan M.B., T Şahiner I. The role of immature granulocyte count and delta neutrophil index in the early prediction of mesenteric ischemia. *Eur. Rev. Med Pharmacol. Sci.* 2022; 26(12): 4238-43.
  31. Mantovani E.M.A., Formenti P., Pastori S., Roccaforte V., Gotti M., Panella R., Galimberti A., Costagliola R., Vetrone F., Umbrello M., Pezzi A., Sabbatini G. The Potential Role of Neutrophil-Reactive Intensity (NEUT-RI) in the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(10): 1781.
  32. Kowalska-Kępczyńska A., Kasprzycka W., Donica H. Innovative assessment practices of inflammation. *Eur. J. Med. Technol.* 2020; 1: 1-10.
  33. Buoro S., Seghezzi M., Vavassori M., Dominoni P., Apassiti Esposito S., Manenti B., Mecca T., Marchesi G., Castellucci E., Azzarà G., Ottomano C., Lippi G. Clinical significance of cell population data (CPD) on Sysmex XN-9000 in septic patients with our without liver impairment. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4(21): 418.
  34. Miyajima Y., Niimi H., Ueno T., Matsui A., Higashi Y., Kojima N. et al. Predictive value of cell population data with Sysmex XN-series hematology analyzer for culture-proven bacteremia. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1156889.
  35. Park S.H., Park C.J., Lee B.R., Nam K.S., Kim M.J., Han M.Y. et al. 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.* 2015; 37(2): 190-198.
  36. Kwiecień I., Di Luise D., Giannotta J.A., Ammirabile M., De Zordi V., Torricelli S. et al. Cell Population Data NE-WX, NE-FSC, LY-Y of Sysmex XN-9000 can provide additional information to differentiate macrocytic anaemia from myelodysplastic syndrome: A preliminary study. *Int. J. Lab. Hematol.* 2022; 44(1): e40-e43.
  37. Kwiecień I., Rutkowska E., Gawroński K., Kulik K., Dudzik A., Zakrzewska A. et al. Usefulness of New Neutrophil-Related Hematologic Parameters in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Cancers (Basel).* 2023; 15(9): 2488.
  38. Di Luise D., Giannotta J.A., Ammirabile M., De Zordi V., Torricelli S., Bottalico S. et al. Cell Population Data NE-WX, NE-FSC, LY-Y of Sysmex XN-9000 can provide additional information to differentiate macrocytic anaemia from myelodysplastic syndrome: A preliminary study. *Int. J. Lab. Hematol.* 2022; 44(1): e40-e43.
  39. Domerecka W., Kowalska-Kępczyńska A., Homa-Mlak I., Michalak A., Mlak R., Mazurek M., Cichoż-Lach H. et al. The Usefulness of Extended Inflammation Parameters and Systemic Inflammatory Response Markers in the Diagnostics of Autoimmune Hepatitis. *Cells.* 2022; 11(16): 2554.
  40. Kowalska-Kępczyńska A., Mleczo M., Domerecka W., Krasowska D., Donica H. Assessment of Immune Cell Activation in Pemphigus. *Cells.* 2022; 11(12): 1912.
  41. Kowalska-Kępczyńska A., Mleczo M., Domerecka W., Mazurek M., Krasowska D., Małecka-Massalska T. et al. Extended Inflammation Parameters (EIP) as Markers of Immune System Cell Activation in Psoriasis. *Int. J. Inflamm.* 2021; 2021: 9216528.
  42. Nguyen M., Stiel L., Guilloteau A., Bahr P.A., Masson D., Thomas C. et al. Leukocyte cell population data in patients with cardiac surgery and cardiopulmonary bypass: A potential readily available tool to monitor immunity. *Front Immunol.* 2023; 13: 1101937.
  43. Urrechaga E. Reviewing the value of leukocytes cell population data (CPD) in the management of sepsis. *Ann. Transl. Med.* 2020; 8(15): 953.
  44. Schillinger F., Sourdeau E., Boubaya M., Baseggio L., Clauser S., Cornet E. et al. A new approach for diagnosing chronic myelomonocytic leukemia using structural parameters of Sysmex XN-TM analyzers in routine laboratory practice. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2018; 78(3): 159-64.
  45. Gaspar B.L., Sharma P., Varma N., Sukhachev D., Bihana I., Naseem S., Malhotra P., Varma S. Unique characteristics of leukocyte volume, conductivity and scatter in chronic myeloid leukemia. *Biomed. J.* 2019; 42(2): 93-8.
  46. Şafak B., Baykan Ö., Kılınç O., Özer Yıldırım D. The Importance of Mean Neutrophil Volume (MNV) Values in Differential Diagnosis of Bacterial Sepsis. *J. Natl. Med. Assoc.* 2017; 109(3): 211-4.
  47. Shahid S.N.A., Ithnin A., Raja Sabudin R.Z.A., Alauddin H., Tan T.L. Evaluation of mean neutrophil volume and immature to total neutrophil ratio as a biomarker for bacterial sepsis in adult patients. *Malays J. Pathol.* 2023; 45(1): 77-85.
  48. Arora P., Gupta P.K., Lingaiah R., Mukhopadhyay A.K. Volume, conductivity, and scatter parameters of leukocytes as early markers of sepsis and treatment response. *J. Lab. Physicians.* 2019; 11(1): 29-33.
  49. Nesargi P., Niranjana H.S., Bandiya P., Benakappa N. Neutrophil Volume, conductivity and scatter (VCS) as a screening tool in neonatal sepsis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 4457.
  50. Altuntas N., Dogan O.C., Kislal F.M. Effect of Phototherapy on Neutrophil VCS Parameters and White Blood Cells. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2019; 29(5): 453-5.
  51. Cornet E., Boubaya M., Troussard X. Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015; 37(5): e123-126.
  52. Zimmermann M., Steenhuis P., Linssen J., Weimann A. Detection and quantification of hypo- and hypergranulated neutrophils on the new Sysmex XN hematology analyzer: establishment of an adapted reference interval for the neutrophil-granularity-intensity compared to XE-technology in adult patients. *Clin. Lab.* 2015; 61(3-4): 235-241.
  53. Keykavousi K., Nourbakhsh F., Abdollahpour N., Fazeli F., Sedaghat A., Soheili V. et al. Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. *Int. J. Anal. Chem.* 2022; 2022: 9006487.
  54. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem. Med. (Zagreb).* 2021; 31(3): 030501.
  55. Georgakopoulou V.E., Makrodimitri S., Triantafyllou M., Samara S., Voutsinas P.M., Anastasopoulou A. et al. Immature granulocytes: Innovative biomarker for SARS-CoV-2 infection. *Mol. Med. Rep.* 2022; 26(1): 217.
  56. Dennison D., Al Khabori M., Al Mamari S., Aurelio A., Al Hinai H., Al Maamari K. et al. Circulating activated neutrophils in COVID-19: An independent predictor for mechanical ventilation and death. *Int J Infect Dis.* 2021; 106: 155-9.
  57. Gisi K., Gungor S., Ispiroglu M., Kantarceken B. Could an Increased Percentage of Immature Granulocytes Accompanying Dyspepsia Predict COVID-19? *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(10): 1460.
  58. Birindelli S., Tarkowski M.S., Gallucci M., Schiuma M., Covizzi A., Lewkowicz P. et al. Definition of the Immune Parameters Related to COVID-19 Severity. *Front. Immunol.* 2022; 13: 850846.
  59. Stegeman I., Ochodo E.A., Guleid F., Holtman G.A., Yang B., Davenport C. et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 11(11): CD013787.

## REFERENCES

1. Ushkov B.G., Chereshev V.A. Essays on the history of hematology. [Ocherki po istorii gematologii]. Ekaterinburg: RIO Ural'skoe otdelenie RAN; 2014. (in Russian)



2. Shim H.B., Deniset J.F., Kubes P. Neutrophils in homeostasis and tissue repair. *Int. Immunol.* 2022; 34(8): 399-407.
3. Altman D.G., Bland J.M. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ.* 1994; 308(6943): 1552.
4. Bazarnyi V.V., Tomilov A.F. Cytological diagnostics of blood diseases. [Tsitolicheskaya diagnostika boleznej krovi]. Ekaterinburg: Znak kachestva; 2022. (in Russian)
5. Lugovskaya S.A., Pochtar' M.E., Pogorelov V.M. Basic research in laboratory hematology. In: Clinical laboratory diagnostics. Vol.1. [Osnovnye issledovaniya v laboratornoy gematologii. V kn.: Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsional'noe rukovodstvo. Tom 1.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 492-519. (in Russian)
6. Kwiecień I., Rutkowska E., Gawroński K., Kulik K., Dudzik A., Zakrzewska A. et al. Usefulness of New Neutrophil-Related Hematologic Parameters in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Cancers (Basel).* 2023; 15(9): 2488.
7. Bhansaly P., Mehta S., Sharma N., Gupta E., Mehta S., Gupta S. Evaluation of Immature Granulocyte Count as the Earliest Biomarker for Sepsis. *Indian J. Crit. Care Med.* 2022; 26(2): 216-23.
8. Shashikumar S.P., Stanley M.D., Sadiq I., Li Q., Holder A., Clifford G.D. et al. Early sepsis detection in critical care patients using multi-scale blood pressure and heart rate dynamics. *J. Electrocardiol.* 2017; 50: 739-43.
9. Ayres L.S., Sgnaolin V., Munhoz T.P. Immature granulocytes index as early marker of sepsis. *Int. J. Lab. Hematol.* 2019; 41(3): 392-6.
10. Güngör A., Göktuğ A., Tekeli A., Bodur İ., Öztürk B., Güneçlioğlu M.M. et al. Evaluation of the accuracy of immature granulocyte percentage in predicting pediatric serious bacterial infection. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021; 43(4): 632-7.
11. He Y., Liu Q., Wei L., Sun Z., Li W., Geng F., et al. The Value of Peripheral Blood Leukocyte Parameters in the Early Diagnosis and Clinical Prognosis of Sepsis. *Int. J. Anal. Chem.* 2023; 2023: 6052085.
12. Lemkus L., Lawrie D., Vaughan J. The utility of extended differential parameters as a biomarker of bacteremia at a tertiary academic hospital in persons with and without HIV infection in South Africa. *PLoS One.* 2022; 17(2): e0262938.
13. Wettin N., Drogies T., Kühnapfel A., Isermann B., Thome U.H. Automated Complete Blood Cell Count Using Sysmex XN-9000® in the Diagnosis of Newborn Infection. *J. Clin. Med.* 2022; 11(19): 5507.
14. Bedel C., Korkut M., Avci A., Uzun A. The Immature Granulocyte Count and Percentage as New Predictors of Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Indian J. Crit. Care Med.* 2020; 24(9): 763-70.
15. Altiner S., Cebeci E., Sucu B.B., Col M., Ermiş İ., Senlikci A., et al. Role of immature granulocytes and total bilirubin values in the diagnosis of perforated appendicitis in patients over 65 years. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2022; 68(12): 1681-5.
16. Bozan M.B., Yazar F.M., Kale İ.T., Topuz S., Bozan A.A., Boran O.F. Immature Granulocyte Count and Delta Neutrophil Index as New Predictive Factors for Axillary Metastasis of Breast Cancer. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2022; 32(2): 220-5.
17. Tan C., Huang Y., Zhang L., Chen J., Wang Y., Peng J., Yue Y. Predictive value of immature granulocytes for persistent systemic inflammatory response syndrome in patients with acute pancreatitis: analysis of 1 973 cases. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018; 30(12): 1123-7.
18. Bedel C., Korkut M., Selvi F. New markers in predicting the severity of acute pancreatitis in the emergency department: Immature granulocyte count and percentage. *J. Postgrad. Med.* 2021; 67(1): 7-11.
19. Ünsal A., Öztürk D., Buluş H., Turhan V.B. Predictive value of immature granulocyte and delta neutrophil index in the diagnosis of complicated acute cholecystitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26(18): 6505-11.
20. Cetin N., Kocaturk E., Tufan A.K., Kiraz Z.K., Alatas O. Immature granulocytes as biomarkers of inflammation in children with predialysis chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2023; 38(1): 219-25.
21. Karahan F., Ünal S., Topçu D.B., Öztaş Y., Bozlu G. The role of immature granulocyte percentage in predicting acute chest syndrome and the severity of the vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Turk. J. Pediatr.* 2022; 64(1): 92-7.
22. Wan M., Lu Y., Mao B., Yu S., Ju P., Hu K. et al. Immature neutrophil is associated with coronary plaque vulnerability based on optical coherence tomography analysis. *Int. J. Cardiol.* 2023; 374: 89-93.
23. Monteiro Júnior J.G.M., de Oliveira Cipriano Torres D., Filho D.C.S. Hematological Parameters as Prognostic Biomarkers in Patients with Cardiovascular Diseases. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019; 15(4): 274-82.
24. Prabu N.R., Patil V.P. Is Immature Granulocyte Count a Potential Prognostic Marker for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding? A New Road to Explore. *Indian J. Crit. Care Med.* 2020; 24(9): 750-2.
25. Sengul S., Kubat M., Guler Y., Calis H., Karabulut Z. Utility of immature granulocyte in severity of helicobacter pylori infection. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2022; 65(2): 316-20.
26. Rosenfeld C.R., Shafer G., Scheid L.M., Brown L.S. Screening and Serial Neutrophil Counts Do Not Contribute to the Recognition or Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis. *J. Pediatr.* 2019; 205: 105-11.
27. Lee J., Gu J., Seo J.E., Kim J.W., Kim H.K. Diagnostic and Prognostic Values of Neutrophil Reactivity Intensity (NEUT-RI) in Pediatric Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2023; 53(2): 173-80.
28. Çetin Özdemir E., Bilen E., Yazar F.M. Can the delta neutrophil index be used as a preliminary biomarker in the evaluation of periodontal disease: a pilot study. *J. Appl. Oral Sci.* 2022; 30: e20210555.
29. Bozan M.B., Yazar F.M., Kale İ.T., Yüzbaşıoğlu M.F., Boran Ö.F., Azak Bozan A. Delta Neutrophil Index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in the Differentiation of Thyroid Malignancy and Nodular Goiter. *World J. Surg.* 2021; 45(2): 507-14.
30. Durak D., Turhan V.B., Alkurt E.G., Tutan M.B., T Şahiner I. The role of immature granulocyte count and delta neutrophil index in the early prediction of mesenteric ischemia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022; 26(12): 4238-43.
31. Mantovani E.M.A., Formenti P., Pastori S., Roccaforte V., Gotti M., Panella R., Galimberti A., Costagliola R., Vetrone F., Umbrello M., Pezzi A., Sabbatini G. The Potential Role of Neutrophil-Reactive Intensity (NEUT-RI) in the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(10): 1781.
32. Kowalska-Kępczyńska A., Kasprzycka W., Donica H. Innovative assessment practices of inflammation. *Eur. J. Med. Technol.* 2020; 1: 1-10.
33. Buoro S., Seghezzi M., Vavassori M., Dominoni P., Apassiti Esposito S., Manenti B. et al. Clinical significance of cell population data (CPD) on Sysmex XN-9000 in septic patients with or without liver impairment. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4(21): 418.
34. Miyajima Y., Niimi H., Ueno T., Matsui A., Higashi Y., Kojima N. et al. Predictive value of cell population data with Sysmex XN-series hematology analyzer for culture-proven bacteremia. *Front. Med. (Lausanne).* 2023; 10: 1156889.
35. Park S.H., Park C.J., Lee B.R., Nam K.S., Kim M.J., Han M.Y. et al. 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.* 2015; 37(2): 190-8.
36. Kwiecień I., Di Luise D., Giannotta J.A., Ammirabile M., De Zordi V., Torricelli S., Botalico S., Chiaretto M.L., Fattizzo B., Migliorini A.C., Ceriotti F. Cell Population Data NE-WX, NE-FSC, LY-Y of Sysmex XN-9000 can provide additional information to differentiate macrocytic anaemia from myelodysplastic syndrome: A preliminary study. *Int. J. Lab. Hematol.* 2022; 44(1): e40-e43.
37. Kwiecień I., Rutkowska E., Gawroński K., Kulik K., Dudzik A., Zakrzewska A. et al. Usefulness of New Neutrophil-Related Hematologic Parameters in Patients with Myelodysplastic Syndrome. *Cancers (Basel).* 2023; 15(9): 2488.
38. Di Luise D., Giannotta J.A., Ammirabile M., De Zordi V., Torricelli S., Botalico S. et al. Cell Population Data NE-WX, NE-FSC, LY-Y of Sysmex XN-9000 can provide additional information to differentiate macrocytic anaemia from myelodysplastic syndrome: A preliminary study. *Int. J. Lab. Hematol.* 2022; 44(1): e40-e43.
39. Domerecka W., Kowalska-Kępczyńska A., Homa-Mlak I., Michalak A., Mlak R., Mazurek M., Cichoż-Lach H. et al. The Usefulness of Extended Inflammation Parameters and Systemic Inflammatory Response Markers in the Diagnostics of Autoimmune Hepatitis. *Cells.* 2022; 11(16): 2554.
40. Kowalska-Kępczyńska A., Mleczo M., Domerecka W., Krasowska D., Donica H. Assessment of Immune Cell Activation in Pemphigus. *Cells.* 2022; 11(12): 1912.
41. Kowalska-Kępczyńska A., Mleczo M., Domerecka W., Mazurek M., Krasowska D., Małacka-Massalska T. et al. Extended Inflammation Parameters (EIP) as Markers of Immune System Cell Activation in

- Psoriasis. *Int. J. Inflam.* 2021; 2021: 9216528.
42. Nguyen M., Stiel L., Guilloteau A., Bahr P.A., Masson D., Thomas C. et al. Leukocyte cell population data in patients with cardiac surgery and cardiopulmonary bypass: A potential readily available tool to monitor immunity. *Front Immunol.* 2023; 13: 1101937.
  43. Urrechaga E. Reviewing the value of leukocytes cell population data (CPD) in the management of sepsis. *Ann. Transl. Med.* 2020; 8(15): 953.
  44. Schillinger F., Sourdeau E., Boubaya M., Baseggio L., Clauser S., Cornet E. et al. A new approach for diagnosing chronic myelomonocytic leukemia using structural parameters of Sysmex XNTM analyzers in routine laboratory practice. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2018; 78(3): 159-64.
  45. Gaspar B.L., Sharma P., Varma N., Sukhachev D., Bihana I., Naseem S., Malhotra P., Varma S. Unique characteristics of leukocyte volume, conductivity and scatter in chronic myeloid leukemia. *Biomed. J.* 2019; 42(2): 93-8.
  46. Şafak B., Baykan Ö., Kılınç O., Özer Yıldırım D. The Importance of Mean Neutrophil Volume (MNV) Values in Differential Diagnosis of Bacterial Sepsis. *J. Natl. Med. Assoc.* 2017; 109(3): 211-4.
  47. Shahid S.N.A., Ithnin A., Raja Sabudin R.Z.A., Alauddin H., Tan T.L. Evaluation of mean neutrophil volume and immature to total neutrophil ratio as a biomarker for bacterial sepsis in adult patients. *Malays J. Pathol.* 2023; 45(1): 77-85.
  48. Arora P., Gupta P.K., Lingaiah R., Mukhopadhyay A.K. Volume, conductivity, and scatter parameters of leukocytes as early markers of sepsis and treatment response. *J. Lab. Physicians.* 2019; 11(1): 29-33.
  49. Nesargi P., Niranjana H.S., Bandiya P., Benakappa N. Neutrophil Volume, conductivity and scatter (VCS) as a screening tool in neonatal sepsis. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 4457.
  50. Altuntas N., Dogan O.C., Kislal F.M. Effect of Phototherapy on Neutrophil VCS Parameters and White Blood Cells. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2019; 29(5): 453-5.
  51. Cornet E., Boubaya M., Troussard X. Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. *Int. J. Lab. Hematol.* 2015; 37(5): e123-e126.
  52. Zimmermann M., Steenhuis P., Linssen J., Weimann A. Detection and quantification of hypo- and hypergranulated neutrophils on the new Sysmex XN hematology analyzer: establishment of an adapted reference interval for the neutrophil-granularity-intensity compared to XE-technology in adult patients. *Clin. Lab.* 2015; 61(3-4): 235-41.
  53. Keykavousi K., Nourbakhsh F., Abdollahpour N., Fazeli F., Sedaghat A., Soheili V. et al. Review of Routine Laboratory Biomarkers for the Detection of Severe COVID-19 Disease. *Int. J. Anal. Chem.* 2022; 2022: 9006487.
  54. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem. Med. (Zagreb).* 2021; 31(3): 030501.
  55. Georgakopoulou V.E., Makrodimetri S., Triantafyllou M., Samara S., Voutsinas P.M., Anastasopoulou A. et al. Immature granulocytes: Innovative biomarker for SARS-CoV-2 infection. *Mol. Med. Rep.* 2022; 26(1): 217.
  56. Dennison D., Al Khabori M., Al Mamari S., Aurelio A., Al Hinai H., Al Maamari K. et al. Circulating activated neutrophils in COVID-19: An independent predictor for mechanical ventilation and death. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 106: 155-9.
  57. Gisi K., Gungor S., Ispiroglu M., Kantarceken B. Could an Increased Percentage of Immature Granulocytes Accompanying Dyspepsia Predict COVID-19? *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(10): 1460.
  58. Birindelli S., Tarkowski M.S., Gallucci M., Schiuma M., Covizzi A., Lewkowicz P. et al. Definition of the Immune Parameters Related to COVID-19 Severity. *Front. Immunol.* 2022; 13: 850846.
  59. Stegeman I., Ochodo E.A., Guleid F., Holtman G.A., Yang B., Davenport C. et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 11(11): CD013787.