

mindray



НемаBook

Откройте для себя новейшие клинические разработки
и технологии в области гематологии Mindray

Оглавление

Агрегация тромбоцитов

Глава 1	04
Случай, который произошёл в двух больницах	
Глава 2	08
Ещё один вариант решения проблемы ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении?	
Глава 3	12
Развейте ваши опасения в отношении результатов анализа с низким значением тромбоцитов	
Глава 4	15
Всегда ли требуется переливание тромбоцитов при тромбоцитопении?	
Глава 5	18
Как Mindray выполняет точный подсчёт тромбоцитов при их низком содержании	
Глава 6	21
Технологии Mindray для решения проблемы агрегации тромбоцитов In-vitro	

Агрегация COVID-19

Глава 7	25
Как уровень D-димера коррелирует с тяжестью течения COVID-19?	
Глава 8	29
Вы заметили изменения эритроцитов у пациентов с COVID-19?	
Глава 9	34
Как изменяется количество эозинофилов у пациентов с диагнозом COVID-19?	

Агрегация Морфологии

Глава 10	37
Как цифровой анализатор морфологии помогает лабораториям оптимизировать рабочий процесс?	

Оглавление

Глава 11	«Шерлок Холмс» помогает поймать виновника заболеваний
Глава 12	Очевидная истина? Узнай её быстрее!
Глава 13	Узнай правду о морфологии клеток
Глава 14	Краткие сведения о скорости оседания эритроцитов (СОЭ), часть А
Глава 15	Применение анализов CBC, ESR и CRP , часть Б
Глава 16	25 апреля - Всемирный день борьбы с малярией
Глава 17	Клиническое значение общего анализа крови и СОЭ, часть С

Агрегация тромбоцитов



Тромбоцитопения — состояние, характеризующееся аномально низким уровнем тромбоцитов в крови. Однако в медицинской практике встречаются случаи ложного снижения количества тромбоцитов, или псевдотромбоцитопения (PTCP), которую трудно распознать. Это феномен *in vitro*, вызванный агрегацией тромбоцитов, приводит к тому, что автоматические гематологические анализаторы сообщают о ложном низком количестве тромбоцитов.

Решение проблемы агрегации тромбоцитов долгое время было проблемой для специалистов лабораторной диагностики. **Есть ли простое решение этой проблемы?**

Давайте рассмотрим два клинических случая, которые произошли во время пандемии COVID-19.

Случай, который произошел в двух больницах.

Первый случай произошел в больнице San José Osorno Base Hospital в Чили. В период с января по март 2020 года пациент длительное время находился в больнице San José Osorno Base Hospital (HBSJO), не имея при этом в анамнезе тромбоцитопении. Находясь в больнице, он лечился от кровотечения, вызванного язвой желудка, и послеоперационной инфекции. Но с ростом числа заболеваний COVID-19 возросла нагрузка и на больницу.

В целях безопасности, всех неинфицированных COVID-19 пациентов, включая данного пациента, необходимо было перевести в другие больницы. Таким образом, его перевели в больницу Пурранке для продолжения лечения. Больница Пурранке, находящаяся в удалении от эпидемии COVID-19, не могла предоставить такую же обширную помощь, как больница HBSJO, в случае возникновения неотложного состояния. И так, мы переходим от истории одного пациента к рассказу о двух больницах.

Подтверждение и окончательное заключение
Недавнее обнаружение: не тромбоцитопения



Госпитализация в HBSJO

Госпитализация по поводу рака толстой кишки



Пурранке

Наблюдение и лечение

21 апреля 2020 г. → 20 апреля 2020 г.

Кол-во тромбоцитов: 4
Крайне низкое содержание тромбоцитов — требуется госпитализация

21-25 апреля 2020 г. → 25 апреля 2020 г.

Кол-во тромбоцитов: 25
Отсутствует связь между состоянием пациента и результатами анализа; пациент возвращается для наблюдения

25-27 апреля 2020 г. → 25 апреля 2020 г.

Предварительный диагноз: Тромбоцитопения

Кол-во тромбоцитов: 8
Критические результаты, требуется госпитализация. Проведена первичная диагностика и переливание тромбоцитов - 8 ед.

Как мы видим, клинические симптомы пациента не соответствовали результатам теста. Для изучения интерференции антикоагулянтов на количество тромбоцитов специалисты лаборатории HBSJO взяли у пациента две пробы и провели исследование в системе клеточного анализа Mindray CAL 8000 с двумя различными типами антикоагулянта — ЭДТА и цитрата натрия (3,2%). Результат представлен ниже:

Результат CAL 8000		
ID образца	4270198 (ЭДТА)	427199 (цитрат натрия 3,2%)
Первый подсчет	PLT-I: 1000/мкл	3000/мкл
Второй подсчет	PLT-I: 0 PLT-O: 153 000/мкл	PLT-I: 3000/мкл PLT-O: 16100/мкл

URG	Parám.	Señal	Result	Delta(%)	Histo 1	Histo 2	Unid
	MI-V		114,0				10 ⁹ /L
	PLT-I	I	0				10 ⁹ /L
	WBC-D		6,61				10 ⁹ /L
	HFC#		0,01				%
	HFC%		0,2				%
	WBC B		6,48				10 ⁹ /L
	WBC R		7,80				10 ⁹ /L
	PLT-O	R	153				10 ⁹ /L
	PLT-O	R	7,39				10 ⁹ /L
	PLT-O	R	153				10 ⁹ /L
	InR#		0,00				10 ⁹ /L
	InR%		0,00				%
	Micro#		0,04				10 ⁹ /L
	Micro%		1,4				%
	Macro#		0,07				10 ⁹ /L
	Macro%		2,8				%

4270198 (ЭДТК): Второй подсчет результатов PLT-I и PLT-O

URG	Parám.	Señal	Result	Delta(%)	Histo 1	Histo 2	Unid
	MI-V		115,9				10 ⁹ /L
	PLT-I	I	3				10 ⁹ /L
	WBC-D		6,66				10 ⁹ /L
	HFC#		0,01				%
	HFC%		0,2				%
	WBC B		6,74				10 ⁹ /L
	WBC R		6,56				10 ⁹ /L
	PLT-O	R	161				10 ⁹ /L
	PLT-O	R	6,19				10 ⁹ /L
	InR#		0,00				10 ⁹ /L
	InR%		0,00				%
	Micro#		0,03				10 ⁹ /L
	Micro%		1,2				%
	Macro#		0,07				10 ⁹ /L
	Macro%		3,3				%

427199 (цитрат натрия 3,2%): Второй подсчет результатов PLT-I и PLT-O

Результат PLT-I был получен после первого подсчета. После открытия RET-канала, во время второго подсчета, был получен результат PLT-O.

Глядя на результаты микроскопии, стала понятна истинная картина. После всех передвижений между больницами пациенту наконец-то поставили правильный диагноз и оказали правильное лечение.

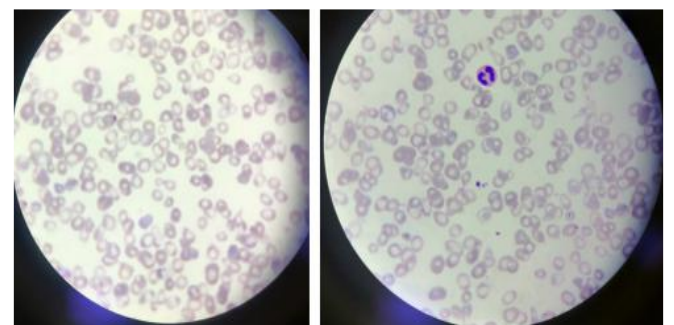
Сложная, но разрешимая проблема

Агрегация тромбоцитов может привести к ложной диагностике тромбоцитопении, но это не является неразрешимой проблемой.

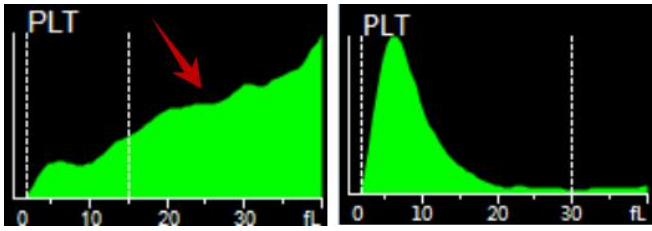
Здесь, на другом конце планеты, произошел случай, когда 23-летний мужчина из Китая поступил в инфекционное отделение Больницы Китая.

Пациенту сделали общий анализ крови, используя систему клеточного анализа Mindray CAL 8000. Согласно данным, количество тромбоцитов у этого пациента обычно было более 100, но тогда составляло 61, что привело к появлению сигнала «агрегация тромбоцитов» на CAL 8000. Однако под микроскопом агрегация замечена не была.

参量	结果	Delta(%)	01-29	01-27	单位
WBC	6.36	2.620	3.73	6.95	10 ⁹ /L
Neu#	3.90	1.600	2.30	5.55	10 ⁹ /L
Lym#	2.06	0.870	1.19	0.89	10 ⁹ /L
Mon#	0.32	0.130	0.19	0.46	10 ⁹ /L
Eos#	0.07	0.030	0.04	0.02	10 ⁹ /L
Bas#	0.01	0.000	0.01	0.03	10 ⁹ /L
IMC#	0.10	0.100	0.00	0.06	10 ⁹ /L
Neu%	61.3	-0.30	61.6	79.9	%
Lym%	32.3	0.40	31.9	12.9	%
Mon%	5.1	0.00	5.1	6.6	%
Eos%	1.1	0.00	1.1	0.2	%
Bas%	0.2	-0.10	0.3	0.4	%
IMC%	1.6	1.50	0.1	0.9	%
RBC	3.57	0.760	2.81	3.22	10 ¹² /L
HGB	90	20.0	70	80	g/L
HCT	30.2	7.30	22.9	26.7	%
MCV	84.8	3.20	81.6	83.0	fL
MCH	25.2	0.10	25.1	25.0	pg
MCHC	297	-10.0	307	301	g/L
RDW-CV	23.7	2.80	20.9	21.4	%
RDW-SD	73.0	10.10	60.9	63.2	fL
PLI	61	-125.0	386	178	10 ⁹ /L
MPV	9.3	0.10	9.2	****	fL
PDW	15.2	-0.70	15.9	****	%
PCT	0.057	-0.1150	0.172	****	%
P-LCC	22	-34.0	56	****	10 ⁹ /L
P-LCR	35.5	5.70	29.8	****	%

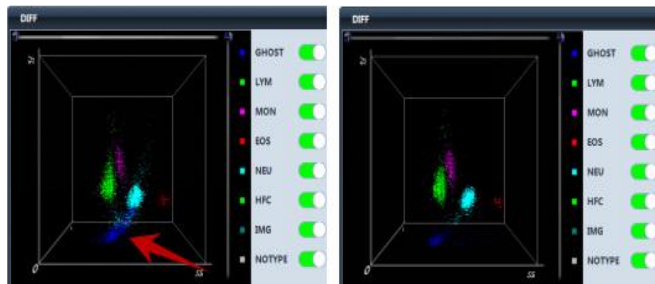
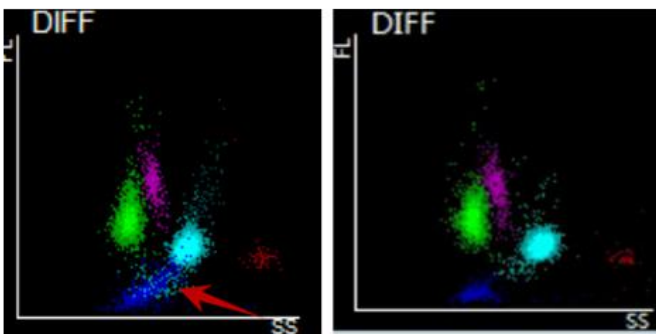


Лабораторный техник выполнил первое исследование под микроскопом с малым увеличением, где агрегация тромбоцитов не была обнаружена. Во время второго исследования с иммерсией был выполнен подсчет тромбоцитов. Агрегация также не была обнаружена.

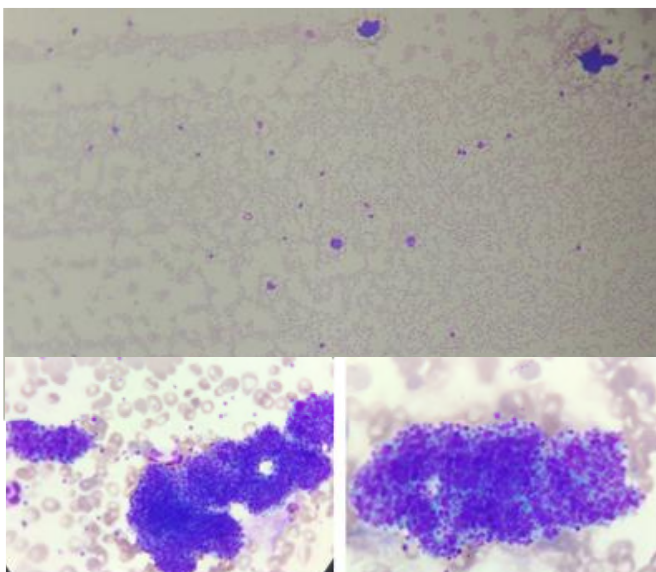


Гистограмма образца (слева) и нормальная гистограмма (справа)

Гистограмма пробы указывает на наличие мелких форм эритроцитов или их фрагментов. По сравнению с нормальной скатерограммой, скатерограмма образца имела кластер синих частиц, что указывало на агрегацию тромбоцитов.



Лабораторные техники продолжали искать причину на всем протяжении предметного стекла.



В системе CAL 8000 был открыт RET-канал и был получен результат PLT-O.

WBC		6.45	2.720	3.73	6.95	10 ⁹ /L
Neu#	R	3.86	1.560	2.30	5.55	10 ⁹ /L
Lym#		2.16	0.970	1.19	0.89	10 ⁹ /L
Mon#		0.31	0.120	0.19	0.46	10 ⁹ /L
Eos#	R	0.10	0.060	0.04	0.02	10 ⁹ /L
Bas#	R	0.02	0.010	0.01	0.03	10 ⁹ /L
IMG#		0.19	0.190	0.00	0.06	10 ⁹ /L
Neu%	R	59.9	-1.70	61.6	79.9	%
Lym%		33.6	1.70	31.9	12.9	%
Mon%		4.8	-0.30	5.1	6.6	%
Eos%	R	1.5	0.40	1.1	0.2	%
Bas%	R	0.2	-0.10	0.3	0.4	%
IMG%		3.0	2.90	0.1	0.9	%
RBC		3.56	0.750	2.81	3.22	10 ¹² /L
HGB	L	90	20.0	70	80	g/L
HCT	L	30.1	7.20	22.9	26.7	%
MCV		84.5	2.90	81.6	83.0	fL
MCH	L	25.2	0.10	25.1	25.0	pg
MCHC	L	298	-9.0	307	301	g/L
RDW-CV	H	23.7	2.80	20.9	21.4	%
RDW-SD	H	71.0	10.10	60.9	63.2	fL
PLT	SR	193		178		10 ⁹ /L
MPV	****			9.2	****	fL
PDW	****			15.9	****	%
PCT	****			0.172	****	%
P-LCC	****			56	****	10 ⁹ /L

MRV		90.8		90.6		fL
PLT-I	R	60	-126.0	186	218	10 ⁹ /L
WBC-D		6.58	2.920	3.66	7.07	10 ⁹ /L
HFC#	PLT-I: 60	0.01	0.010	0.00	0.00	10 ⁹ /L
HFC%		0.1	0.10	0.0	0.1	%
WBC-B		6.45	2.720	3.73	6.95	10 ⁹ /L
WBC-R		7.96			8.05	10 ⁹ /L
RBC-D		3.63			3.26	10 ¹² /L
PLT-O	R	193			178	10 ⁹ /L
PDW-SD	****			17.6	****	fL
InR#	PLT-O: 193	30.00	0.000	0.00	0.00	10 ⁹ /L
InR%		0.00	0.000	0.00	0.00	%
Micro#		0.45	0.080	0.37	0.40	10 ¹² /L
Micro%		12.5	-0.90	13.4	12.4	%
Macro#		0.11	0.070	0.04	0.07	10 ¹² /L
Macro%		3.0	1.50	1.5	2.1	%
RHE	L	27.1			27.1	pg

Определение PLT-O может упростить определение ложного снижения количества тромбоцитов, вызванных агрегацией, и позволит легко избежать ошибочной диагностики.

В обоих клинических случаях псевдотромбоцитопения была вызвана агрегацией тромбоцитов. Хотя агрегация тромбоцитов вызывается как факторами in vivo, так и in vitro, описанные случаи относятся к агрегации in vitro.

Агрегация тромбоцитов in vitro

- **EDTA-PTCP**

В больницах выявляется около 0,07 – 0,21% случаев

- **Взятие крови**

Обычно возникает в капиллярной крови

- **Вызванная гепарином**

Происходит примерно с 4 % пациентов, прошедших лечение

- **Вызванная цитратом**

Частота возникновения неизвестна

ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения (ED-TA-PTCP), вызванная антикоагулянтами ЭДТА, является лабораторным феноменом.. Поэтому, когда она присутствует и быстро не выявляется, это создает сложную ситуацию, которая может привести к ошибочному диагнозу и, в конечном счете, к неправильному лечению пациента.

Хорошая новость заключается в том, что благодаря технологическому прогрессу в лабораторной медицине гематологические анализаторы позволяют определять все больше и больше параметров, чтобы избежать подобных ситуаций. В

настоящее время анализ тромбоцитов может быть выполнен при помощи импедансного метода в фокусированном потоке - PLT-I, и на основе флуоресцентного окрашивания РНК, выполненного в канале RET – PLT-O. При наличии пробы крови с высокой вероятностью агрегации тромбоцитов, технология определения PLT-O, применяемая на автоматических гематологических анализаторах Mindray серии BC-6000 и системе клеточного анализа CAL8000/6000, может эффективно выполнять подсчет тромбоцитов, особенно когда речь идет о пробах крови с ложным снижением тромбоцитов, вызванным ЭДТА.



Ссылки:

[1] PLT case study. LABORATORIO HBSJO CHILE, Dra. Sandra.

[2] Can you see the “coastline”? Liuzhou Municipal Liutie Central Hospital, zhenni Lu,xiaoyong Liu, jiajia Huang.

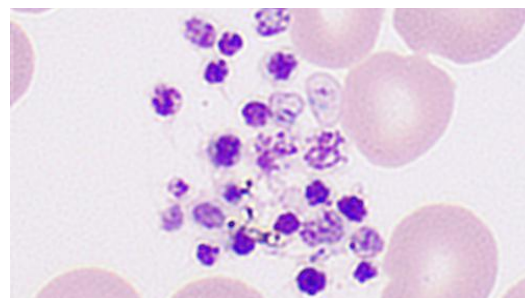
[3] PLT-O, getting a More Accurate Result for EDTA-PTC Patients. Department of Laboratory Medicine at the Second People's Hospital in Neijiang, Sichuan Province. Zhenzhong Zhou.

Еще один вариант решения проблемы ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении?

Псевдотромбоцитопения, индуцированная этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) — это лабораторный артефакт, который может привести к неправильной оценке состояния пациентов и назначению им ненужного лечения.

Какой (какие) из следующих методов следует использовать, чтобы скорректировать количество тромбоцитов в случае тромбоцитопении, вызванной ЭДТА-индуцированной агрегацией тромбоцитов?

- Повторно проверить мазок крови и оценить количество тромбоцитов
- Повторно проверить с добавлением амикацина
- Повторно проверить после нагревания при 37 °C
- Сразу же повторно проверить разведение без антикоагулянтов
- Повторно проверить на другом гематологическом приборе
- Повторно проверить с другими антикоагулянтами



Опытные врачи клинических лабораторий, на которых возлагается повышенная ответственность, всегда стремятся к точности и достоверности результатов. На сегодняшний день были проведены некоторые клинические исследования, нацеленные на поиск решений проблемы ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении. Было установлено, что гематологические системы Mindray с технологией SF Cube идеально подходят для определения количества тромбоцитов в лабораторных условиях.



Технология Mindray SF-Cube: эффективный способ коррекции количества тромбоцитов у лиц с ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопенией

Отчет о клиническом случае

Пациентка — 32-летняя женщина с бесплодием. После взятия образца ЭДТА-антикоагулированной крови пациентки он был проанализирован через 55 минут, и в результате был выявлен низкий уровень тромбоцитов ($28 \times 10^9/L$). Тест был проведен импедансным методом (PLT-I) на гематологической системе популярного бренда (устройство А). Агрегация тромбоцитов подтверждена микроскопическим исследованием мазка, что указывает на псевдотромбоцитопению. Вскоре после этого был проведен повторный анализ этого образца методом CDR(PLT-O) с использованием Mindray BC-6800Plus. Результаты показали заметно большее количество тромбоцитов: $180 \times 10^9/L$.

Предполагается, что низкое количество тромбоцитов, полученное на устройстве А, связано с ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопенией. Далее пациентку попросили дать согласие на проведение дополнительного теста, на этот раз — с добавлением цитрата натрия в пробирку с образцом крови. Через 30 минут после взятия образец был проанализирован. Полученные параметры тромбоцитов в образцах крови были изучены с использованием разных методов и устройств тестирования, перечисленных в Таблице 1.

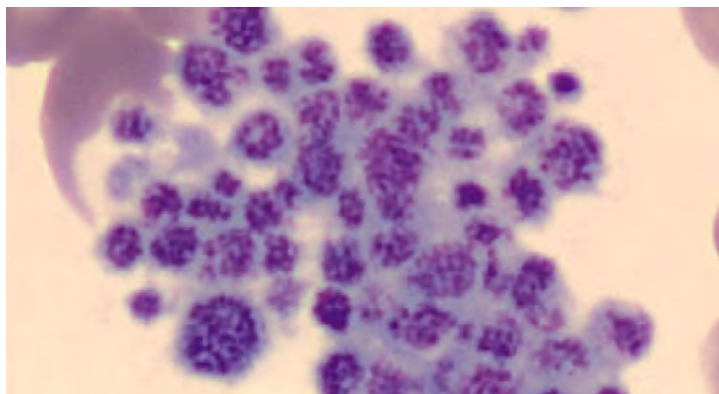


Таблица 1

Сравнение параметров тромбоцитов в антикоагулянте с ЭДТА и цитратом натрия, измеренных разными методами.

Параметры тромбоцитов	ЭДТА-антикоагулянт		Антикоагулянт с цитратом натрия	
	PLT-I на устройстве A	CDR(PLT-O) на Mindray BC-6800Plus	PLT-F на устройстве A	Камера Нойбауэра
Количество (x 10 ⁹ /L)	28	180	166	176
MPV (fL)	10.9	12.2	11.3	-
PDW (fL)	12.8	17.6	16.0	-

— Не обнаружено; MPV: средний объем тромбоцитов; PDW: ширина распределения тромбоцитов.

Дальнейшее сравнение других образцов

При изучении мазка крови под микроскопом в ЭДТА-антикоагулированной крови была обнаружена агрегация тромбоцитов, а в цитрат-антикоагулированной крови — нет. В соответствии с инструкциями производителя образцы крови анализировались в течение четырех часов с момента сбора. Помимо данных этой пациентки, были собраны и оценены данные еще по пяти случаям ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении (Таблица 2).

По завершении автор делает вывод: для пациентов с установленной ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопенией или с подозрением на нее технология Mindray SF-Cube представляет собой простой и эффективный метод определения количества тромбоцитов в ЭДТА-антикоагулированной крови.

Таблица 2

Данные по сравниваемым образцам.

Случаи	Количество тромбоцитов (x10 ⁹ /L)			
	ЭДТА-антикоагулянт		Антикоагулянт с цитратом натрия	
	PLT-I на устройстве A	CDR(PLT-O) на Mindray BC-6800Plus	PLT-F на устройстве A	Камера Нойбауэра
1	86	322	292	300
2	12	133	195	173
3	29	345	334	326
4	14	192	179	185
5	77	227	236	260
Сред.	44	244	247	249



Коррекция ложного низкого количества тромбоцитов оптическим флуоресцентным подсчетом тромбоцитов с помощью гематологического анализатора BC-6800 у больных с ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопенией

Идентификация и характеристики образцов ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении

Образцы, для которых на гематологическом анализаторе появился значок «Агрегация PLT», продемонстрировали типичную нерегулярность с зубринами и зигзагообразный хвост (Рис. 1) на гистограмме тромбоцитов. Кроме того, при изучении под микроскопом не обнаружено сателлитизма тромбоцитов или гигантских тромбоцитов.

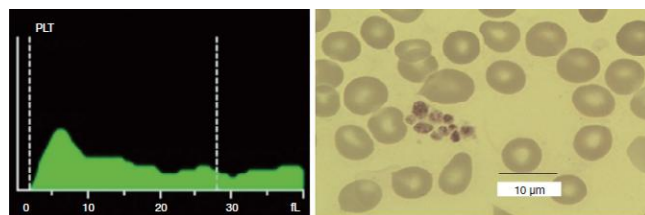


Рисунок 1. Типичная гистограмма тромбоцитов и микроскопические снимки образцов ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении. Псевдотромбоцитопения, индуцированная этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА).

Ложное низкое количество тромбоцитов в BC-6800, подсчитанное оптическим методом (PLT-O)

23 образца ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении в пробирках ЭДТА (с агрегацией тромбоцитов) были протестированы в импедансном (PLT-I (ЭДТА)) и ретикулоцитарном канале Mindray BC-6800 (PLT-O (ЭДТА)). Интересно то, что результаты PLT-O (ЭДТА) были сопоставимы с количеством тромбоцитов для повторно отобранных образцов в цитратных трубках (PLT-I (Citrate)), что доказывает, что метод PLT-O (ЭДТА) может быть с точностью адаптирован к проблеме агрегации тромбоцитов, вызванной ЭДТА (Рисунок 2).

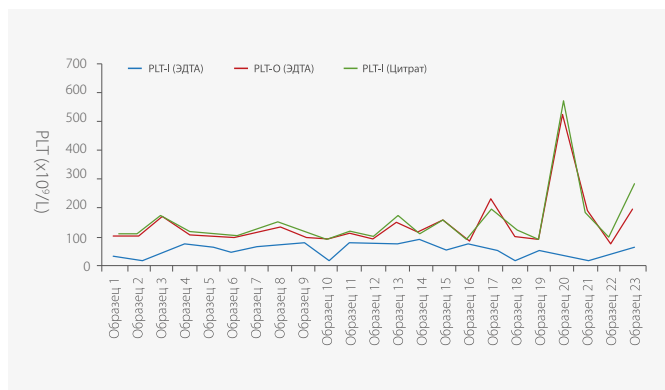


Рисунок 2. Количество тромбоцитов, подсчитанное оптическим флуоресцентным методом в BC-6800, для образцов ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении в трубках ЭДТА было сопоставимо с количеством тромбоцитов, подсчитанным импедансным методом, для образцов ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении в цитратных трубках. PLT-I (EDTA), количество тромбоцитов, подсчитанное импедансным методом, для образцов в трубках ЭДТА; PLT-O (EDTA), количество тромбоцитов, подсчитанное оптическим флуоресцентным методом, для образцов в трубках ЭДТА; PLT-I (цитрат), количество тромбоцитов, подсчитанное импедансным методом, для образцов в цитратных трубках; псевдотромбоцитопения, индуцированная этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА).

Влияние диссоциации — ЭДТА-индуцированная псевдотромбоцитопения в гематологической системе популярного бренда: доступно с флуоресцентным красителем?

Оптический флуоресцентный подсчет тромбоцитов доступен как в гематологических анализаторах высокого класса (устройство В), так и в гематологических анализаторах серии Mindray BC-6000. В этом методе используется флуоресцентный краситель для окрашивания нуклеиновых кислот в тромбоцитах, позволяющий распознавать крупные тромбоциты, исключая частицы, не являющиеся ими, такие как осколки эритроцитов, микроэритроциты или лейкоциты.

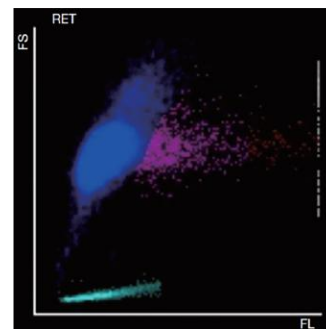
Для проверки того, зависит ли влияние диссоциации от флуоресцентного окрашивания при подсчете тромбоцитов оптическим флуоресцентным методом, 17 из 23 образцов ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении в ЭДТА-трубках были также протестированы в ретикулоцитарном и импедансном каналах устройства В. Было обнаружено, что нет значительной разницы между подсчетом тромбоцитов в ретикулоцитарном и импедансном канале (Рис. 3). Только один из 17 образцов ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении продемонстрировал диссоциацию более 80 % при средней степени диссоциации 56% для всех 17 образцов ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении (Рис. 3).



Рисунок 3. Отсутствие влияния диссоциации оптического флуоресцентного устройства В для подсчета тромбоцитов у пациентов с ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопенией. PLT-I (EDTA), количество тромбоцитов, подсчитанное импедансным методом, для образцов в трубках ЭДТА; PLT-O (EDTA), количество тромбоцитов, подсчитанное оптическим флуоресцентным методом, для образцов в трубках ЭДТА; PLT-I (цитрат), количество тромбоцитов, подсчитанное импедансным методом, для образцов в цитратных трубках; псевдотромбоцитопения, индуцированная этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА).

Заключение

В заключение автор делает вывод: подсчет тромбоцитов оптическим флуоресцентным методом в гематологическом анализаторе BC-6800 эффективен для коррекции ложного низкого количества тромбоцитов у пациентов с ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопенией, а влияние диссоциации на образцы ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопении не зависит от окрашивания флуоресцентным красителем.



В повседневной работе лабораторий псевдотромбоцитопения является неизбежной проблемой. Технология Mindray SF Cube являет собой эффективный метод PLT-O (основанный на флуоресцентном окрашивании нуклеиновой кислотой на канале RET) для коррекции количества тромбоцитов при псевдослучайном снижении их количества в связи с ЭДТА. Метод PLT-O доступен в автоматическом гематологическом анализаторе серии Mindray BC-6000 и системе цитологического анализа CAL 8000/6000.

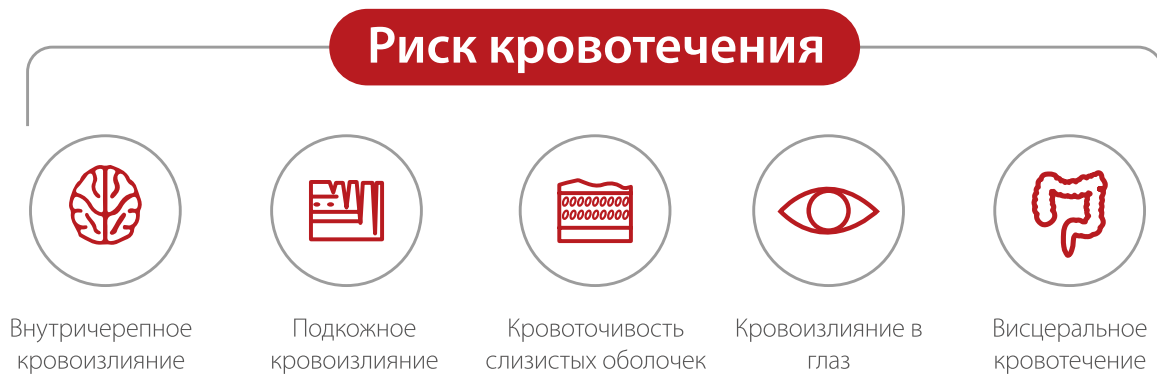
Список литературы:

- [1] J. Deng, et al. Mindray SF-Cube technology: An effective way for correcting platelet count in individuals with EDTA dependent pseudo thrombocytopenia (Технология Mindray SF-Cube. Эффективный способ коррекции количества тромбоцитов у лиц с ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопенией). Clinica Chimica Acta 502 (2020) 99–101
- [2] Y. Bao, et al. Correction of spurious low platelet counts by optical fluorescence platelet counting of BC-6800 hematology analyzer in EDTA-dependent pseudo thrombocytopenia patients (Коррекция ложного низкого количества тромбоцитов оптическим флуоресцентным подсчетом тромбоцитов с помощью гематологического анализатора BC-6800 у больных с ЭДТА-индуцированной псевдотромбоцитопенией). Transl Cancer Res 2020;9(1):166-172

Новости и события > Пресс-центр

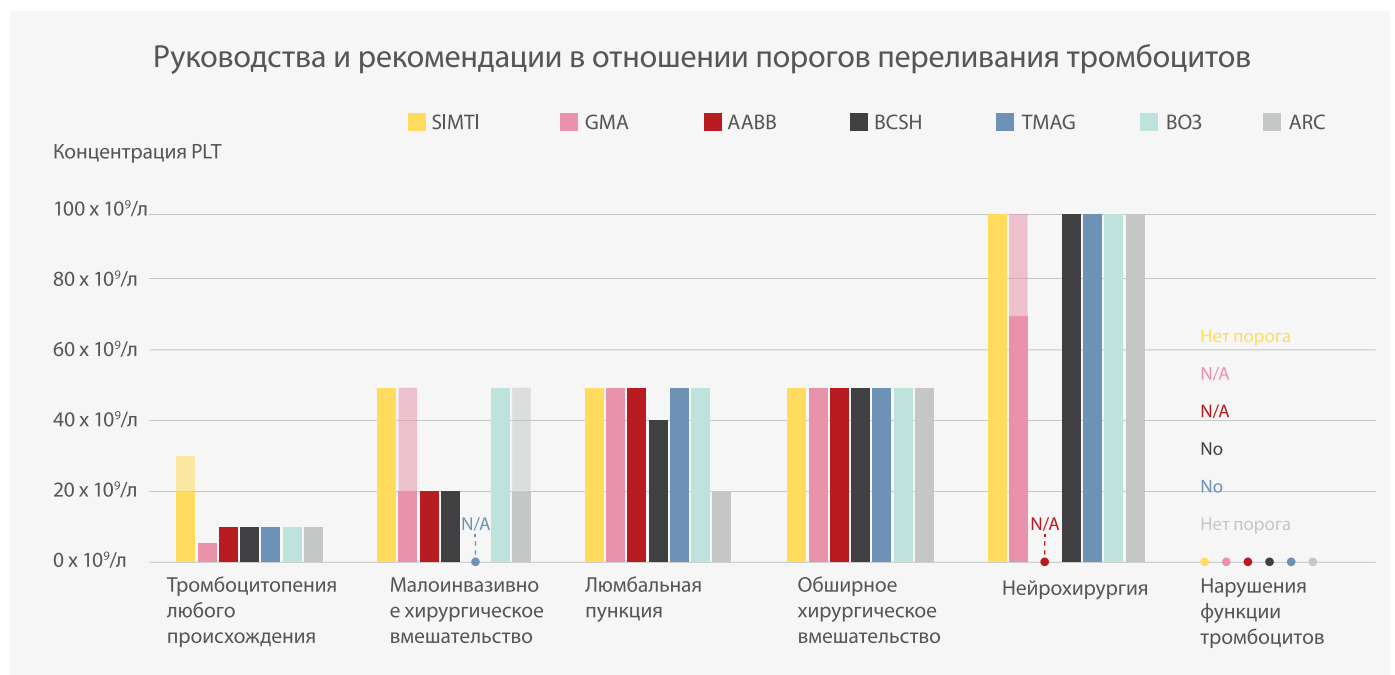
Развейте ваши опасения в отношении результатов анализа с низким значением тромбоцитов

При низком значении тромбоцитов пациенты подвержены риску кровотечения. Кровотечение в жизненно важных органах опасно для жизни.



По словам Джузеппе Липпи (Giuseppe Lippi) и других профессоров, единого мнения насчет порогов переливания тромбоцитов нет.^[1] Однако уровень точности и погрешности подавляющего большинства полностью автоматизированных гематологических анализаторов представляется неудовлетворительным, особенно при весьма низких значениях тромбоцитов при тромбоцитопении, например $<50 \times 10^9/\text{л}$.

Современные руководства и рекомендации показывают, что в некоторых специфических клинических ситуациях отсутствует консенсус в отношении порога низкой концентрации тромбоцитов для проведения их переливания, что показано в следующей таблице.^[1]



Сокращения: SIMTI — Итальянское общество трансфузионной медицины и иммуногематологии; GMA — Германская медицинская ассоциация; AABB — Американская ассоциация банков крови; BCSH — Британский комитет по стандартам в гематологии; TMAG — Консультативная группа по трансфузионной медицине Британской Колумбии; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ARC — Американский Красный Крест; Н/Д — нет данных.

*Только в случае периперационного кровотечения.

Определение низкого количества тромбоцитов также играет важную роль в оценке эффективности переливания тромбоцитов. В наиболее распространенных формулах переливания тромбоцитов, включая посттрансфузионный прирост тромбоцитов (PPI), процент восстановления тромбоцитов (PPR) и скорректированный подсчет прироста (CCI), абсолютное количество тромбоцитов является одним из ключевых факторов для расчетов^[2]. Большинство врачей для расчета CCI использует количество перелитых тромбоцитов и среднее значение площади поверхности тела, при этом абсолютный прирост тромбоцитов более $10 \times 10^9/\text{л}$ за 1 или 24 часа считается успешным переливанием, что согласуется с предыдущей формулой^[3].

Результаты подсчета тромбоцитов до сих пор считаются основой для проведения их переливания, но гематологические анализаторы, как метод, показывают различную аналитическую эффективность. Итальянская рабочая группа по диагностической гематологии Итальянского общества клинической химии, клинической молекулярной биологии (WGDH-SIBioC) провела основанное на международных рекомендациях многоцентровое исследование для проверки аналитической эффективности девяти различных типов гематологических анализаторов (ГА) в автоматическом анализе тромбоцитов. Перейдем к отчету, приведенному ниже.



Технология
SF Cube

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ



WILEY

Многоцентровая оценка аналитической эффективности подсчета тромбоцитов и их параметров: перекрестное загрязнение, точность и стабильность

Четыреста восемьдесят шесть образцов периферической крови (ПК), собранных в пробирки с K3EDTA, были проанализированы с помощью ABX Pentra, ADVIA 2120i, BC-6800, BC-6800Plus, Cell-DYN Sapphire, DxH800, XE-2100, XE-5000 и XN-20 с приложением PLT-F.

ТАБЛИЦА 1 Гематологические анализаторы и методы подсчета тромбоцитов

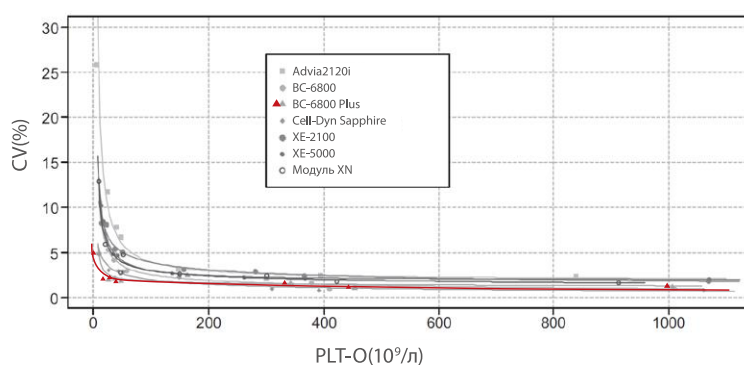
Методы подсчета тромбоцитов	Гематологический анализатор								
	ABX Pentra	ADVIA 2120i	BC-6800	BC-6800 Plus	Cell-DYN Sapphire	DxH800	XE-2100	XE-5000	Модуль XN-20 с приложением PLT-F
Метод импеданса (PLT-I)	X		X	X	X	X	X	X	X
Оптический метод (PLT-O)		X	X	X	X		X	X	X
Флуоресцентный метод (PLT-F)									X

ТАБЛИЦА 2 Перекрестное загрязнение (CO) и нижний предел количественной оценки (LoQ)

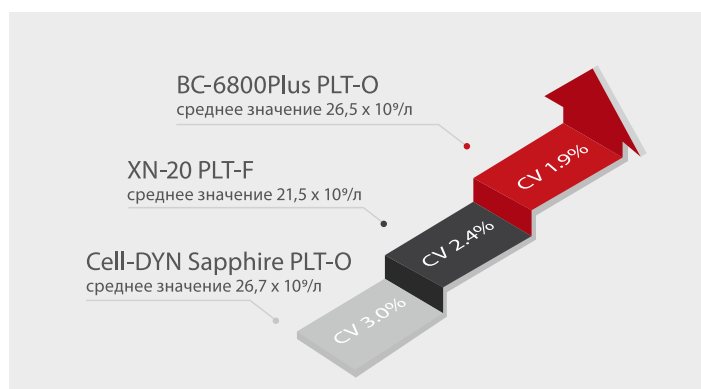
	ABX Pentra		ADVIA2120i		BC-6800		BC-6800 Plus		DxH800		Cell-DYN Sapphire		XE-2100		XE-5000		Модуль XN-20			
	CO	LoQ	CO	LoQ	CO	LoQ	CO	LoQ	CO	LoQ	CO	LoQ	CO	LoQ	CO	LoQ	CO	LoQ		
PLT-F ($\times 10^9/\text{л}$)	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	0.00%	4.0
PLT-I ($\times 10^9/\text{л}$)	0.00%	16.0	//	//	0.00%	19.0	0.00%	23	0.05%	8.0	0.03%	5	0.09%	18.6	0.05%	14.6	0.35%	9.0		
PLT-O ($\times 10^9/\text{л}$)	//	//	0.50%	2.50	0.00%	11.0	0.00%	4	//	//	0.09%	2	0.07%	11.5	0.07%	13.9	0.36%	12.0		
Абсолютное значение IPF ⁽³⁾ ($\times 10^9/\text{л}$)	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	//	0.00%	6.0	0.00%	11.8	0.00%	1.0		
Относительное значение IPF (%)	//	//	//	//	0.00%	//	0.00%	//	//	//	//	//	0.00%	//	0.00%	//	0.00%	//		
PCT (%)	0.00%	//	//	//	0.00%	//	0.00%	//	0.040%	//	0.00%	//	0.05%	//	0.00%	//	0.00%	//		
P-LCR или большое кол-во тромбоцитов (%)		//	0.30%	//	0.00%	//	0.00%	//	//	//	//	//	0.00%	//	0.00%	//	0.00%	//		

Примечание. Согласно Vis и др.³¹, предел приемлемости для перекрестного загрязнения тромбоцитов составляет 0,5%.

Показатели перекрестного загрязнения (CO) в BC-6800 и BC-6800Plus соответствуют требованиям и являются самыми низкими в группе. Предел количественной оценки (LoQ) метода PLT-O в BC-6800 и BC-6800Plus ниже, чем PLT-I, а LoQ PLT-O BC-6800Plus имеет значение $4 \times 10^9/\text{л}$, что ниже, чем PLT-O в XN-20, что эквивалентно PLT-F в XN-20. Интересно, что LoQ PLT-I в XN-20 ниже, чем значение PLT-O.



В целом, погрешность (%CV) увеличивается по мере уменьшения кол-ва тромбоцитов. В сегменте графика В (точность PLT-O) BC-6800Plus показывает наименьшее CV при любом уровне концентрации. В кратком виде это можно описать следующим образом: ни один ГА не показал требуемых значений CVAPS для числа PLT менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$, за исключением Cell-DYN Sapphire (CV 3,0% при среднем значении PLT-O $26,7 \times 10^9/\text{л}$), XN-20 (CV 2,4% при среднем значении PLT-F $21,5 \times 10^9/\text{л}$) и BC-6800Plus (CV 1,9% при среднем значении PLT-O $26,5 \times 10^9/\text{л}$).



Из клеток периферической крови тромбоциты являются самыми маленькими, но в совокупности концентрация тромбоцитов играет важную роль в гемостазе. Чтобы оценить риск кровотечения, вызываемого низким количеством тромбоцитов, компания Mindray внедрила платформу PLT-O (SF Cube) для проведения корректного подсчета тромбоцитов в пробах с тромбоцитопенией. Метод PLT-O реализован в автоматических гематологических анализаторах серии Mindray BC-6000 и системе клеточного анализа CAL 8000/6000.

Список литературы:

- [1] Platelet Transfusion Thresholds: How Low Can We Go in Respect to Platelet Counting? Lippi G, Favaloro EJ, Buoro S. Semin Thromb Hemost. 28 сент. 2019 г. doi: 10.1055/s-0039-1696943. [препринт Epub]
- [2] Rebulli P. Formulae for the definition of refractoriness to platelet transfusion. Transfus Med 1993;3(1):91–3.
- [3] Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. Br J Haematol 2008; 142 (3): 348–60.

Всегда ли требуется переливание тромбоцитов при тромбоцитопении?

Действительно ли требуется переливание тромбоцитов, если содержание тромбоцитов (PLT) чрезвычайно низкое? Давайте проанализируем следующий случай, предполагающий иной ответ.

Описание случая

49-летняя женщина обратилась в отделение неотложной помощи с жалобой на транзиторное когнитивное расстройство. У нее были явно выраженные пароксизмальные головные боли, эпигастральные боли и рвота. КТ мозга не выявила никаких аномалий. Результаты лабораторных исследований показали наличие анемии и тяжелой формы тромбоцитопении. Чего следует ожидать?



► Анализ крови

Анализ крови (Рис. 1) показал низкое содержание эритроцитов (RBC) - $3,07 \times 10^{12}/л$ и низкую концентрацию гемоглобина, что указывает на анемию. Значение PLT-О было $15 \times 10^9/л$ (режим CDR, Mindray BC-6200). Столь низкое содержание PLT и аномальные параметры RBC привлекли наше внимание: следует ли начинать переливание тромбоцитов?

Имя	XXX						
Пол	Жен.						
Возраст	49 лет						
Параметры	Результаты	Диапазон нормальных значений	Ед. изм.	Параметры	Результаты	Диапазон нормальных значений	Ед. изм.
ABO	B			HCT	25.3	35-45	%
Rh	+			MCV	82.6	82.0-100.0	фл
WBC	6.08	3.5-9.5	$10^9/л$	MCH	26.8	27.0-34.0	пг
NEUT (%)	60.30	40-75	%	MCHC	324	316-354	г/л
LYMPH (%)	29.50	20-50	%	RDW-CV	14.5	11.0-16.0	%
MONO	8.20	3-10	%	RDW-SD	42.2	35.0-56.0	фл
EO (%)	1.80	0.4-8.0	%	PLT	15	125-350	$10^9/л$
BASO (%)	0.20	0.0-1.0	%	MPV	6.5-12.0	фл
NEUT (#)	3.67	1.8-6.3	$10^9/л$	PDW	9.0-17.0	%
LYMPH (#)	1.79	1.1-3.2	$10^9/л$	PCT	0.108-0.282	%
MONO (#)	0.50	0.1-0.6	$10^9/л$	P-LCR	19.1-46.6	%
EO (#)	0.11	0.02-0.52	$10^9/л$	RET (#)	124.6	22.4-82.9	$10^9/л$
BASO (#)	0.01	0-0.06	$10^9/л$	RET (%)	4.6	0.67-1.92	%
RBC	3.07	3.8-5.1	$10^{12}/л$	IRF	14.4	2.4-17.5	%
HGB	82.00	115-150	г/л	LFR	85.6	89.4-99.5	%

Рис. 1. Анализ крови показал низкое содержание PLT, RBC и повышенное RET%

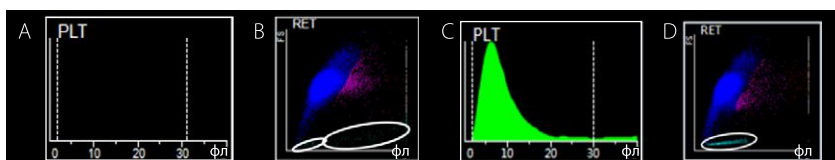


Рис. 2. Сравнение результатов PLT-I и PLT-O (A/B — рассматриваемый случай; C/D — норма)

Гистограмма PLT была далека от нормальной. Затем мы проверили диаграмму рассеяния RET, в которой наблюдалось несколько точек PLT, а содержание RET было повышено (Рис. 2).

Эти anomальные результаты обусловили применение правила дополнительного тестирования, в связи с чем был исследован мазок периферической крови (Рис. 3). В результате исследования был выявлен внутрисосудистый гемолиз, в том числе наличие шистоцитов, небольшого количества сфероцитов, шлемовидных эритроцитов и тромбоцитопения.

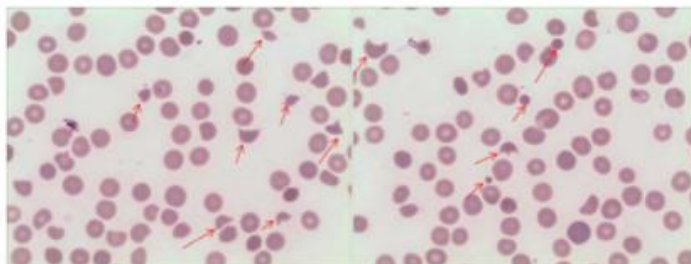


Рис. 3. PLT обнаруживаются редко, присутствуют шистоциты, небольшое количество сфероцитов и шлемовидные эритроциты. (100x)

► Исследование костного мозга

Клетки эритроцитарного ряда 44%, клетки гранулоцитарного ряда 40%, G/E=0,91/1.

В мазке костного мозга часто встречались недифференцированные эритробласты и обнаруживались тельца Хауэлла-Жолли. Всего в мазке обнаружено 257 мегакариоцитов, 50 из них дифференцированные, в том числе 3 мегакариобласта, 44 промегакариоцита и 3 голых мегакариоцитарных ядра. PLT обнаруживались редко. В данном мазке костного мозга была выявлена мегакариоцитарная тромбоцитопения и признаки усиленной эритроидной дифференциации.

► Биохимический анализ

Биохимический анализ показал повышенное содержание общего билирубина (TBIL), повышенное содержание свободного билирубина (IBIL), что свидетельствовало о гемолитическом заболевании.

Имя	XXX		
Пол	Жен.		
Возраст	49		
Параметры	Результаты	Ед. изм.	Референсный диапазон
TBIL	60.50	мкмоль/л	2.0-20.4
DBIL	14.70	мкмоль/л	0.0-6.80
IBIL	45.80	мкмоль/л	3.40-14.00
AST	27.00	ед./л	7-40
AST	33.00	ед./л	13-35
ALT/AST	1.22		0.23-247
γ-глутамилтрансфераза	8.00	ед./л	7-45
Щелочная фосфатаза	76.00	ед./л	40-150
Желчные кислоты	8.00	мкмоль/л	0.00-10.00
Гликохолевая кислота	1.39	мг/л	0-2.7
Холинэстераза	8924.00	ед./л	4500-13000
Общий белок	65.60	г/л	60.00-95.00
Альбумин	39.50	г/л	35.00-55.00
Глобулин	26.10	г/л	20.00-40.00
Альбумин/глобулин	1.51		1.20-2.40
Глюкоза	9.15	ммоль/л	3.61-6.11
Азот в моче	8.27	ммоль/л	1.79-7.14
Креатинин	99.00	мкмоль/л	40-120

Рис. 4. Результаты биохимического анализа

Учитывая типичность симптомов — (1) гемолитическая анемия (шистоциты), (2) тромбоцитопения, (3) неврологические симптомы (транзиторные психические расстройства) — велика вероятность тромботической тромбоцитопении (ТТП). Результаты и рекомендации по диагностике ТТП были немедленно переданы врачам. Дальнейшее анализ на ADAMTS13 подтвердил наличие ТТП. В конечном итоге вместо переливания тромбоцитов было выполнено замещение плазмы.



Рис. 5. Клинические симптомы ТТП

Пять признаков ^[2]	В данном случае
Лихорадка	Нет
Гемолитическая анемия	Да
Тромбоцитопения	Да
Транзиторные неврологические симптомы	Да
Снижение функции почек	Нет

Заключение

Если количество PLT ниже порога принятия решения, опытные специалисты лаборатории немедленно перепроверяют качество пробы, в норме ли гистограммы и диаграммы рассеяния, флаги, а также все остальные отклоняющиеся от нормы параметры гематологического анализа и т.д. Дальнейшее подтверждение осуществляется путем исследования мазка крови под микроскопом. Наконец, после исследования симптомов пациента и истории болезни, лаборатория может сообщить о результатах и поставить предварительный диагноз.

Автоматический 8-кратный подсчет PLT-O (технология SF Cube) компании Mindray обеспечивает точный и стабильный подсчет тромбоцитов при тромбоцитопениях. В сочетании с высококачественным мазком крови, получаемым в приборе для подготовки и окраски мазков SC-120, решения

Mindray для гематологии способствуют эффективной диагностике тромбоцитопений. PLT-O доступен в автоматических гематологических анализаторах серии Mindray BC-6000 и системе клеточного анализа CAL 8000/6000.

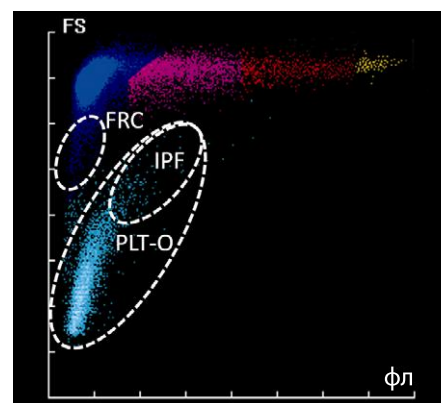


Рис. 6. Диаграмма рассеяния PLT-O

Дополнение: почему переливание тромбоцитов не рекомендуется при тромботической тромбоцитопении?

Общие причины тромбоцитопении включают в себя снижение выработки тромбоцитов в костном мозге, увеличение разрушения тромбоцитов в периферической крови, а также влияние лекарственных препаратов^[1].

Тромботическая тромбоцитопения, в том числе и ТТП в рассмотренном случае, возникает при повышенном разрушении PLT. Из-за дефицита протеазы ADAMTS13, расщепляющей фактора фон Виллебранда (VWF), происходит накопление сверхбольших мультимеров VWF (ULVWF), что в свою очередь вызывает аномальную агрегацию PLT, микротромбоз и фрагментацию RBC^[2]. В такой ситуации переливание тромбоцитов может ускорить тромбообразование, что приведет к ухудшению симптомов^[3]. Поэтому при тромботической тромбоцитопении основной терапией должно быть замещение плазмы.

Благодарственное слово :

Выражаем благодарность доктору Сяо Цзуомяо, доктору Чэнь Сяньчунь, доктору Сяо Дэцзюнь и доктору Ло Ши из Народной больницы Ганьчжоу, Китай, за предоставленную информацию о клиническом случае.

Ссылки:

[1] What Is Thrombocytopenia? - NHLBI, NIH". www.nhlbi.nih.gov. Retrieved 2015-05-01.

[2] Tsai, Han-Mou (2010). "Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura." International journal of hematology vol. 91,1: 1-19. doi:10.1007/s12185-009-0476-1.

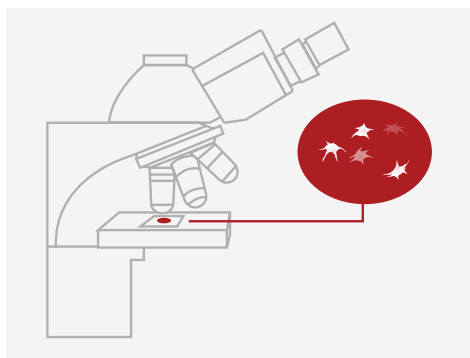
[3] Joly, BS; Coppo, P; Veyradier, A (2017). "Thrombotic thrombocytopenic purpura." Blood. 129 (21): 2836–2846. doi:10.1182/blood-2016-10-709857.

Как Mindray выполняет точный подсчет тромбоцитов при их низком содержании

Клиническая значимость

Получаемые из мегакариоцитов, тромбоциты образуются и созревают в костном мозге. Помимо участия в формировании тромбов и заживлении ран, тромбоциты также играют важную роль в воспалении, иммунном ответе, канцерогенезе^[1]. Диапазон нормальных значений тромбоцитов колеблется в пределах от 150 до $400 \times 10^9/\text{л}$. Когда количество тромбоцитов становится ниже чем $100 \times 10^9/\text{л}$, то говорят о тромбоцитопении^[2].

Существует несколько причин тромбоцитопении, в том числе снижение образования тромбоцитов, повышенное разрушение тромбоцитов, повышенная секвестрация тромбоцитов в селезенке^[3]. В настоящее время клинический анализ крови вместе с анализом мазка крови являются важнейшим диагностическим методом первичной оценки пробы крови с тромбоцитопенией^[2]. Поэтому точный подсчет тромбоцитов при их низком содержании в пробе с помощью автоматического гематологического анализатора может стать эффективным решением, которое позволит значительно реже проводить анализ мазков крови и быстро проводить анализ проб с тромбоцитопенией.

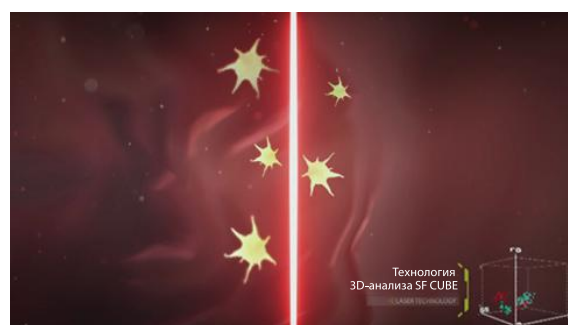


Однако выполнить точный подсчет тромбоцитов при их низком содержании в крови не так просто. Как высокотехнологичный автоматический гематологический анализатор Mindray справляется с этой задачей?

Решение Mindray

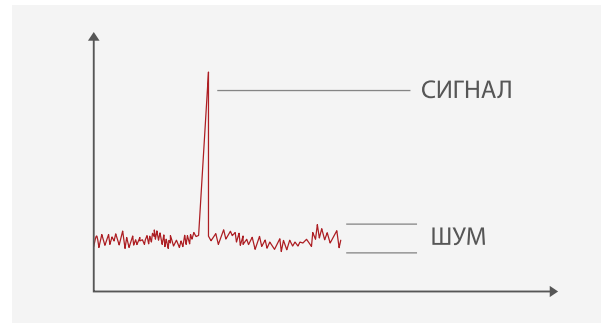
► Технология 1. Высокоспецифичное флуоресцентное окрашивание

Флуоресцентный краситель был специально разработан для быстрого обнаружения клеток. Флуоресцентная молекула захватывает нуклеиновые кислоты в клетках тромбоцитов, избегая при этом интерференции от микроцитов, фрагментов эритроцитов и лейкоцитов и других мелких частиц. Тромбоцит, окрашенный специальным флуоресцентным красителем, затем проходит через лазерный детектор для оптического анализа. Высокая специфичность и аффинность флуоресцентного красителя обеспечивает достаточно стабильное связывание с РНК. Это гарантирует точный подсчет даже небольшого количества тромбоцитов и отображение результатов на 3D-диаграмме SF CUBE.



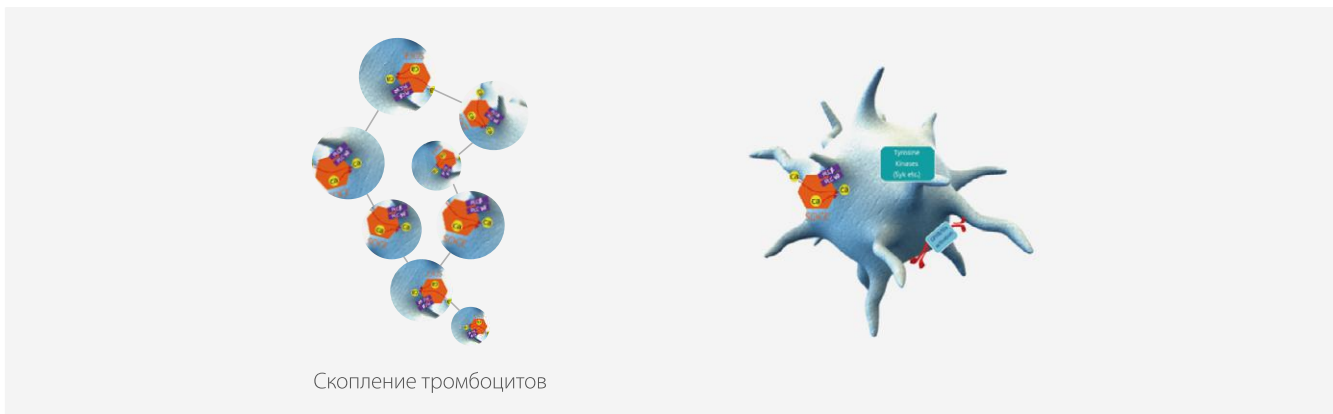
► Технология 2. Оптическое обнаружение с высоким разрешением

Кроме того, высокотехнологичный гематологический анализатор Mindray сочетает технологию подавления отраженного света с SiPM (кремниевый фотоумножитель), который обладает высокой чувствительностью к флуоресцентному сигналу и одновременно минимизирует фоновые шумы при оптической детекции. Это значительно улучшает предел обнаружения частиц: нижний предел для небольших частиц составляет 1 мкм (диаметр небольших тромбоцитов составляет 2 мкм), что гарантирует то, что на результаты не будут влиять небольшие тромбоциты или частицы.



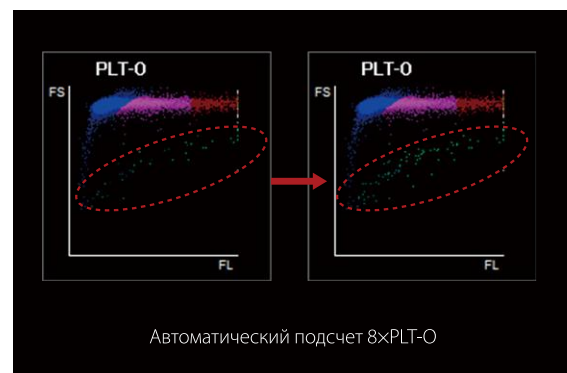
► Технология 3. Деагрегация тромбоцитов

Псевдотромбоцитопения вызвана агрегацией тромбоцитов *in vitro* в пробе с антикоагулянтом ЭДТА, что может привести к определению ложнонизкого количества тромбоцитов^[4]. Отдел R&D компании Mindray провел предварительные исследования механизмов активации тромбоцитов, которые в основном регулируются кальциевым каналом, путем тирозинкиназы и GPIIb/IIIa. Затем применяются антагонисты, которые содержатся в разбавителе DR для прямой блокировки сайтов связывания на поверхности тромбоцита, что значительно минимизирует образование конгломератов тромбоцитов. Более подробный механизм деагрегации тромбоцитов будет опубликован в следующей главе NemaBook.



► Рис. 4. Автоматический подсчет 8×PLT-O

Компания Mindray находится в процессе подачи патентной заявки (см. рисунок ниже) на технологию подсчета Auto 8×PLT-O. Сначала значение PLT-I, полученное из канала импеданса, сравнивается со значением по умолчанию ($50 \times 10^9/\text{л}$). Если это значение меньше предельного значения, анализатор может автоматически продлить время подсчета до 8 раз, чтобы собрать больше фрагментов тромбоцитов для дальнейшего анализа. Кроме того, технология автоматического подсчета 8×PLT-O может устранить другие интерферирующие факторы (например, фрагменты эритроцитов или лейкоцитов), которые канал импеданса легко может ошибочно принять за тромбоциты. Нет необходимости в дополнительном отборе проб, работе руками, дополнительных реагентах: подсчет 8×PLT-O эффективен и результативен, позволяет провести точный подсчет низкого количества тромбоцитов.

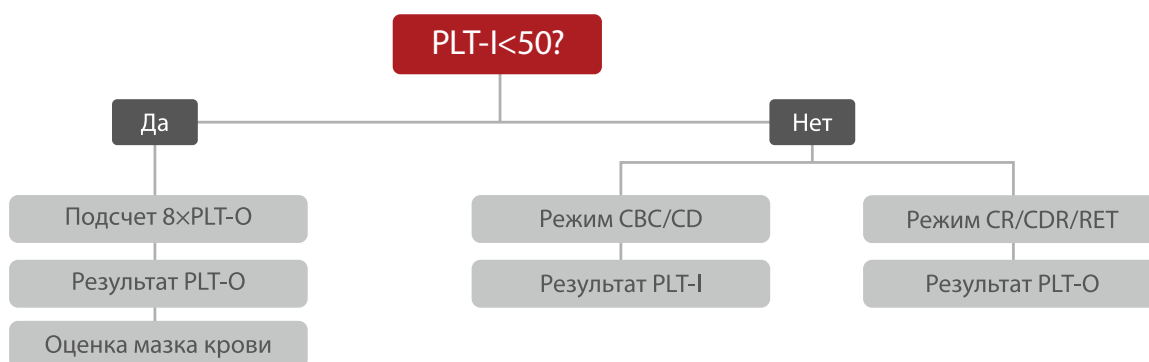
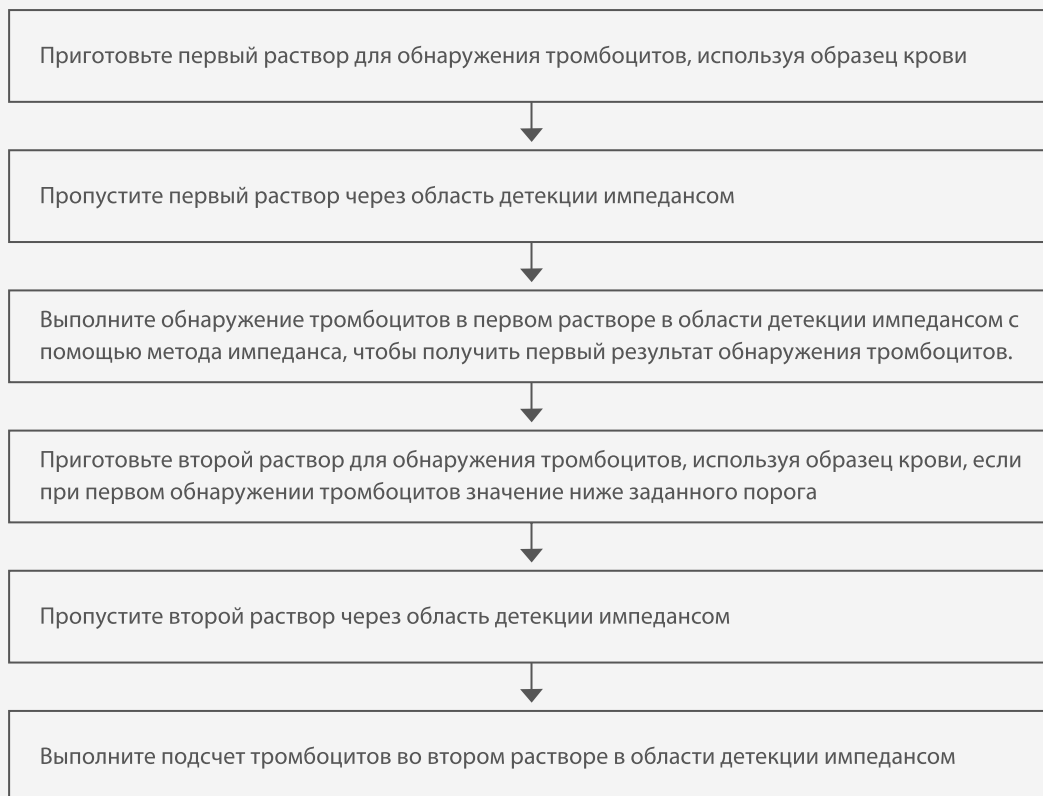


IPC No.

G01N 15/10 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 15/14 (2006.01)

Заголовок: МЕТОД И ПРИБОР ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ**Список литературы:**

- [1] Thrombocytopenia, Eun-Ju Lee, et al, Prim Care Clin Office Pract 43 (2016) 543–557.
 [2] Platelet disorders: an overview, M. Krishnegowda, et al, Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2015, Vol 26 No 5.
 [3] Thrombocytopenia: an update, K. J. Smock, et al, Int. Jnl. Lab. Hem. 2014, 36, 269–278.
 [4] Pseudothrombocytopenia, M Blonska, et al, Wiad Lek. 2001;54(5-6):333-6.

Технологии Mindray для решения проблемы агрегации тромбоцитов in-vitro.

ЭДТА-зависимая псевдотромбоцитопения (EDTA-PTCP) возникает под действием антикоагулянтов ЭДТА и является лабораторным феноменом. В процессе EDTA-PTCP происходит агрегация тромбоцитов in-vitro, что может привести к низким значениям тромбоцитов в анализе крови и, как следствие, к неверной постановке диагноза и назначению некорректного лечения пациенту.

В предыдущей главе («Агрегация тромбоцитов») мы рассмотрели два клинических случая, в которых при использовании традиционного метода подсчета тромбоцитов были получены некорректные низкие значения PLT. После повторного анализа проб на гематологическом анализаторе Mindray в режиме RET был получен более достоверный результат - PLT-O, что позволило поставить правильный диагноз.

Теперь давайте рассмотрим, как технологии Mindray решают проблему агрегации тромбоцитов in-vitro.

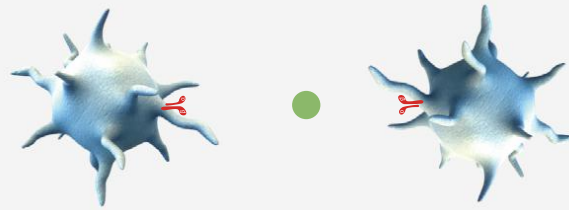
Каковы критические факторы, способствующие агрегации тромбоцитов in-vitro ?

Выделяют три стадии агрегации тромбоцитов: неактивированный тромбоцит, активированный тромбоцит и агрегированный тромбоцит. Наибольшее значение для агрегации тромбоцитов имеет их активация.^[1]



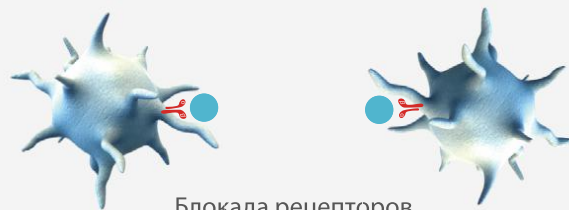
Таким образом, проблему агрегации тромбоцитов можно решить блокированием процесса их активации. Для выявления механизма активации тромбоцитов были проведены исследования субклеточной структуры и путей передачи сигналов на клеточном уровне. Было обнаружено три основных регуляторных пути активации тромбоцитов: через кальций, триозинкиназу, гликопротеин GPIIb/IIIa.^[2]

Кроме того, были проведены исследования соответствующих антагонистов рецепторов для блокирования регуляторного пути и дезагрегации тромбоцитов. В результате были обнаружены несколько видов антагонистов рецепторов, успешно блокирующих агрегацию тромбоцитов.



Фибриноген и другие факторы

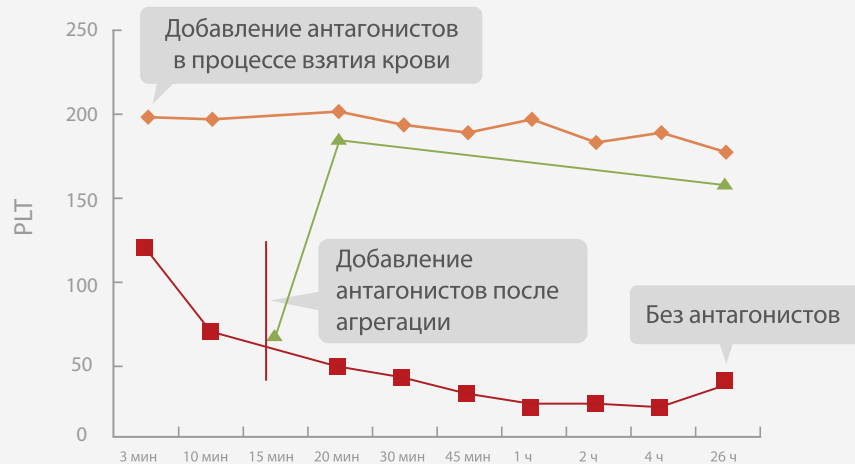
Без антагониста рецепторов (два тромбоцита агрегируются)



Блокада рецепторов

С антагонистом рецепторов (агрегация невозможна)

Как показано ниже, добавление антагонистов к пробам с высокой чувствительностью к антагонистам рецепторов до агрегации может предотвратить ее наступление. Добавление антагонистов после агрегации способствует дезагрегации тромбоцитов.



Однако исследование различных видов проб показало, что некоторые пробы остаются не чувствительны к антагонистам. Дело в том, что эти антагонисты работают только с одним регуляторным путем и оказывают ограниченное влияние на два других пути.

В рамках дополнительного исследования для изучения молекулярного механизма и характеристик различных радикальных групп были применены методы молекулярной биологии. Из тысяч возможных химических соединений были выявлены несколько оптимальных веществ, содержащих радикальные группы, с высокой эффективностью блокирующие все три регуляторных пути.



Традиционное решение: антагонисты для одного пути



Решение Mindray: оптимально подобранные вещества для блокирования всех трех регуляторных путей

Для подтверждения влияния этих антагонистов на дезагрегацию тромбоцитов был проведен сравнительный эксперимент с контрольной группой и группой с заблокированными антагонистами. Результаты эксперимента:



В результате эксперимента мы обнаружили, что антагонисты, содержащие специфичные радикальные группы, оказывают очевидное влияние на дезагрегацию тромбоцитов.

Кроме того, существуют три критических фактора (рН, температура, механическое смешивание), которые усиливают дезагрегацию тромбоцитов. В связи с этим не вызывает сомнений эффект совместного действия этих факторов. Таким образом, благодаря совместному влиянию нескольких факторов агрегированные тромбоциты разъединяются, что позволяет получить точный результат подсчета.

Функция дезагрегации тромбоцитов реализована в режиме RET анализаторов BC-6800/BC-6200/BC-6800Plus/CAL 6000/CAL 8000. [Чтобы узнать больше об этих приборах, нажмите здесь.](#)

Список литературы:

[1] The Platelet Membrane Glycoprotein IIb/IIIa Complex, David R. Phillips, etc., Annals of the New York Academy of Science(509), 177-187

[2] Ilya Reviakine. New horizons in platelet research: Understanding and harnessing platelet functional diversity[J]. Clinical Hemorheology and Microcirculation,2015,60:133-152

Как уровень D-димера коррелирует с тяжестью течения COVID-19?

D-димер при COVID-19

Поскольку COVID-19 продолжает распространяться по всему миру, вопросы быстрой диагностики, прогнозирования и лечения пациентов с этим заболеванием не перестают волновать практикующих врачей. Недавно ученые обнаружили, что COVID-19 имеет рецептор клетки-хозяина, ангиотензинпревращающий фермент II[1] или ACE2. С помощью ACE2 COVID-19 быстро проникает в организм человека и воспроизводится в нем с огромной скоростью, разрушая нормальные клетки, ткани и систему капилляров. В конечном итоге это вызывает острое поражение легких, полиорганную недостаточность[2-4] и внутрисосудистую коагуляцию, которая наблюдалась у 71,4% пациентов, умерших от COVID-19[5]. Известно, что D-димер является важным биомаркером, связанным с повышенной свертываемостью крови. Различные клинические исследования также выявили связь между D-димером и COVID-19.

Согласно публикации группы Чжи Енга в журнале JAMA, у пациентов, умерших от пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, уровень D-димера постоянно увеличивался до седьмого дня развития болезни, превышал нормальный диапазон, а затем сохранялся на высоком уровне [Рис. 1 А][6]. Для сравнения, у выздоровевших пациентов этот показатель всегда оставался в пределах нормы. В другой статье, опубликованной в журнале Lancet, утверждается, что существует тесная корреляция между уровнем D-димера и уровнем смертности от COVID-19. [Рис. 1 В][7]. Аналогичный вывод был сделан и в исследовании Ша, в котором на основе метода систематического метаанализа (включая данные 18 статей и в общей сложности 3682 пациентов) были составлены форест-диаграммы [Рис. 1 С, D][8]. Итак, можно утверждать, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и пациентов, умерших от этого заболевания, уровень D-димера был выше, чем у пациентов с легким течением и выживших пациентов.

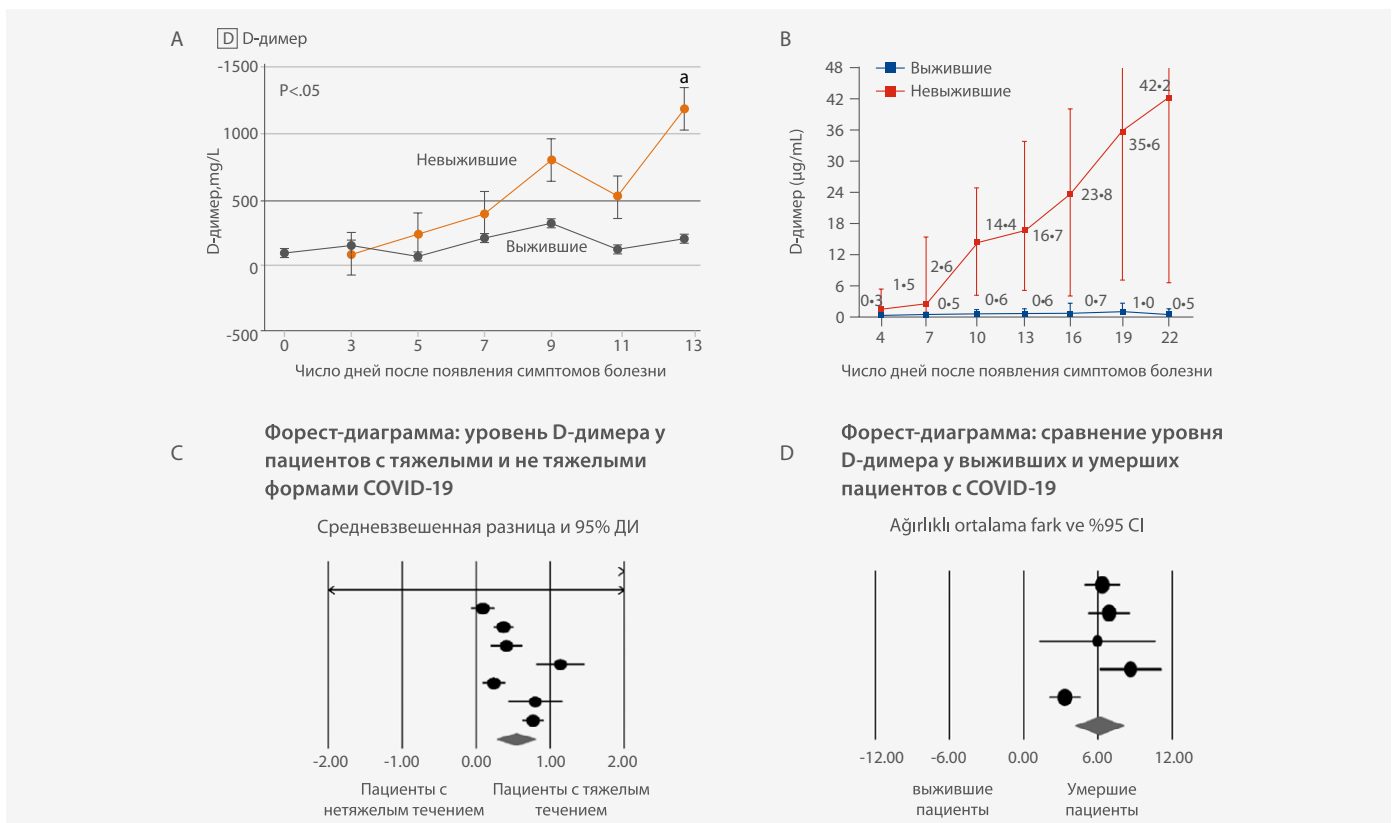


Рисунок 1. Корреляция между уровнем D-димера и течением COVID-19

Значение уровня D-димера при прогнозировании тяжести течения COVID-19

Согласно исследованию группы Чжана, среди всех параметров, проверенных у пациентов с COVID-19, D-димер имел наибольший C-индекс. Это свидетельствует о том, что он имеет наибольшую точность прогнозирования в стандартных методах лабораторного тестирования [Рис. 3 А]. Кроме того, эта группа обнаружила, что значение D-димера на уровне 2 мкг/мл можно считать пороговым значением для риска смертности при COVID-19, поскольку при D-димере > 2 мкг/мл вероятность выздоровления резко снижается [Рис. 2 В]. На основании этих исследований они заявляют, что при пороговом значении 2 мкг/мл уровень чувствительности 92,3% и специфичности 83,3% являются оптимальными во всех группах [Рисунок 2 С]^[9].

Доказано, что у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19^[9] возрастает вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений, включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ). D-димер может также использоваться в качестве индикатора для мониторинга ТГВ и ЛЭ с пороговым значением 0,55 мкг/мл. Яо подтвердил, что пациенты с D-димером выше 2 мкг/мл нуждаются в интенсивной терапии и раннем вмешательстве, а также предположил, что установка порогового значения на уровне 1 мкг/мл могла бы помочь врачам эффективнее выявлять пациентов с неблагоприятным прогнозом^[10].

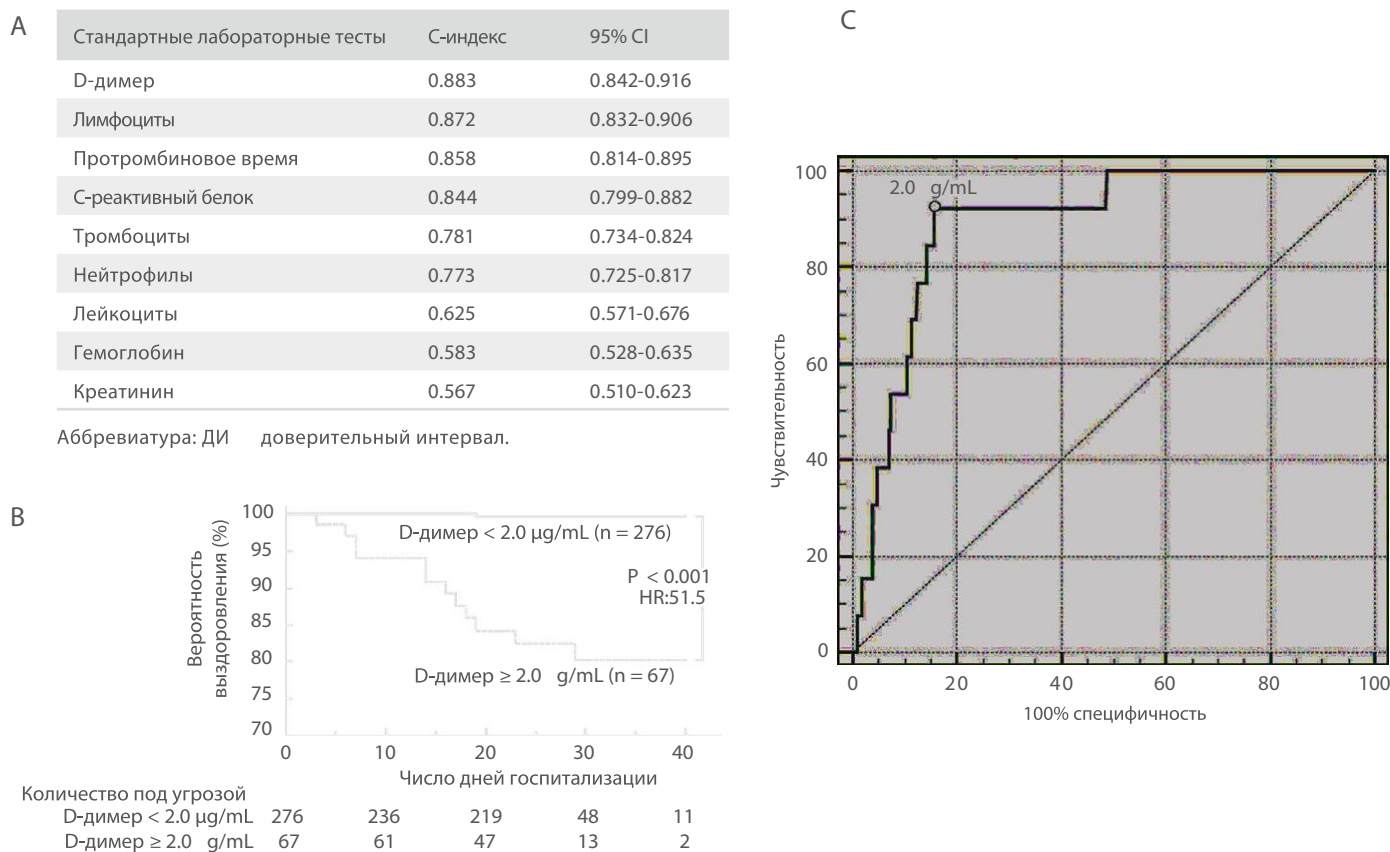


Рисунок 2. Числовые показатели D-димера, полученные группой Чжана

Итак, D-димер имеет важнейшее клиническое значение в лечении и прогнозировании течения COVID-19 в качестве чувствительного показателя мониторинга заболевания. Учитывая нарушения в коагуляционной среде у пациентов с COVID-19 или пациентов из группы повышенного риска развития ТГВ, вызванного снижением активности, увеличением времени пребывания в лежачем положении, а также у людей, находящихся на больничном карантине, для оперативного наблюдения за развитием болезни необходимо регулярное определение уровня D-димера. Несмотря на то, что многие исследователи, наблюдающие за лечением пациентов, предлагают в качестве порогового значения уровень выше 2 мкг/мл, лабораториям рекомендуется установить собственный стандарт, чтобы учесть возможные отклонения в демографических показателях.

Решение Mindray для определения уровня D-димера.

Автоматические коагулометры Mindray C3100 и C3510 оснащены как классическими механическими, так и оптическими детекторами. Механический метод нечувствителен к интерференции в иктеричных, липемических, хилезных и гемолитических пробах. Кроме того, запатентованный алгоритм VRIM (VLin-Rate Integrative Method) позволяет комбинировать «двухточечный метод» (Two Point End Method) при низкой концентрации D-димера с «методом оценки» (Rate method) при более высоком уровне [Рис. 3]. Это обеспечивает гораздо более широкий диапазон линейности результатов D-димера по сравнению с другими моделями, представленными на рынке [Рис. 4].

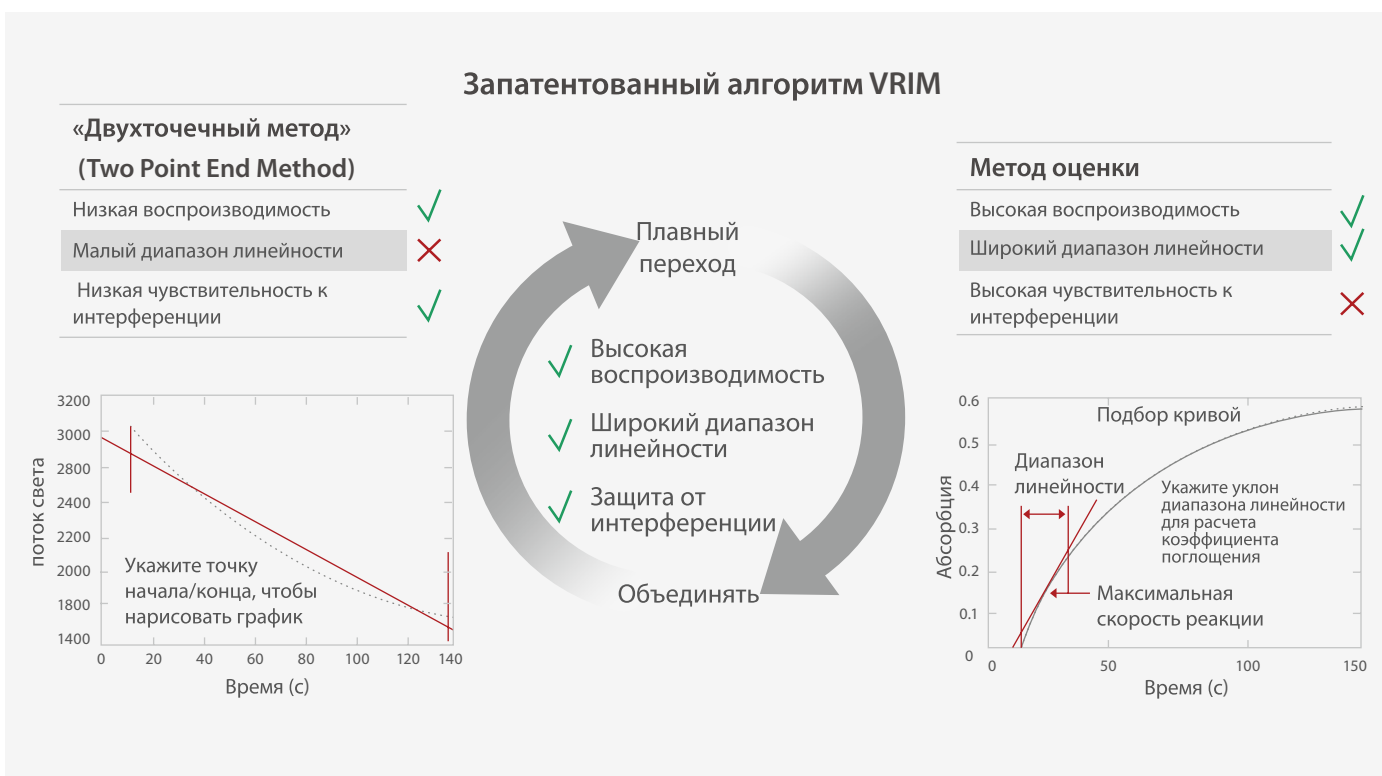


Рисунок 3. Запатентованный алгоритм Mindray VRIM для тестирования D-димера

Производитель	Алгоритм	Диапазон линейности (мкг/мл)
Mindray	VRIM	0.20~8.0
Бренд А	Метод оценки	0.17~4.4
Бренд В	Двухточечный метод	0.15~3.7
Бренд С	Двухточечный метод	0.22~3.0

Рисунок 4. Сравнение диапазона линейности (без дилуции) в приборах Mindray и других брендов

Кроме того, коагулометры Mindray при определении уровня D-димера менее чувствительны к общим интерферентам. Как показано на [Рис. 5], при анализе проб сыворотки после добавления билирубина, гемоглобина, триглицеридов и ревматоидного фактора в соответствующей концентрации результаты по D-димеру остаются на том же уровне. Сравнение с Sysmex CS5100 показало хорошую корреляцию с $R^2 > 97\%$ при добавлении интерферентов.

Интерференты (Концентрация)	До добавления	После добавления
Билирубин (40 мг/дл)	2.43	2.38
Гемоглобин (200 мг/дл)	2.31	2.36
Триглицериды (1800 мг/дл)	2.39	2.25
Ревматоидный фактор (1300 МЕ/мл)	1.54	1.55

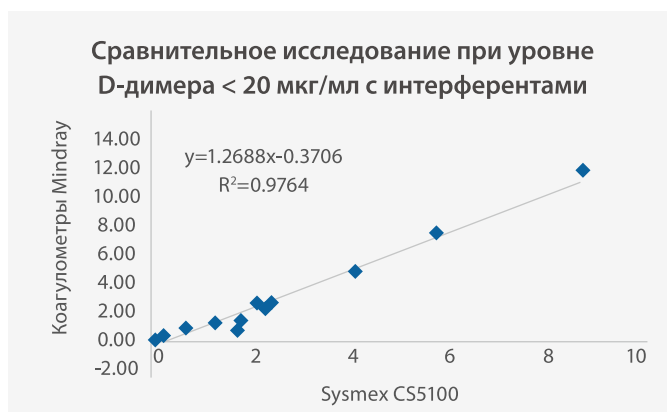


Рисунок 5. Сравнительное исследование с интерферентами



Рисунок 6. Реагенты Mindray для определения уровня D-димера на коагулометре

Все реагенты Mindray для определения уровня D-димера на коагулометрах выпускаются в жидкой форме и поставляются во флаконах готовых к использованию [Рис. 6], в то время как большинство наборов для коагулометров производятся в виде порошка. Для подготовки коагулометра Mindray к работе нужно просто открыть крышку и загрузить реагенты для определения уровня D-димера в анализатор.

Список литературы::

- [1] Behl T., Kaur I., Bungau S., Kumar A., Uddin M. S., Kumar C., et al. (2020). The dual impact of ACE2 in COVID-19 and ironical actions in geriatrics and pediatrics with possible therapeutic solutions. *Life Sci.* 257, 118075. 10.1016/j.lfs.2020.118075.
- [2] Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020.
- [3] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517–28.
- [4] Ding YQ, Bian XW. Analysis of coronavirus disease-19 (covid-19). *Chin J Pathol.* 2020;49(00):E003.
- [5] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. (2020. b). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 844–847. 10.1111/jth.14768
- [6] Dawei Wang, Bo Hu ,et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan,China[J]. *JAMA.* 2020.
- [7] Fei Zhou., MD,a, Ting Yu., MD,b. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 28 March–3 April; 395(10229): 1054–1062.
- [8] Shah Siddharth., Shah Kuldeep., Patel Siddharth B., Patel Foram S., Osman Mohammed., Velagapudi Poonam., Turagam Mohit K., Lakkireddy Dhanunjaya., Garg Jalaj.(2020). Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev*, 28(6), 295-302. doi:10.1097/CRD.0000000000000330
- [9] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38.
- [10] Simadibrata Daniel Martin., Lubis Anna Mira.(2020). D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*, 148(undefined), e202. doi:10.1017/S0950268820002022

Вы заметили изменения эритроцитов у пациентов с COVID-19?

По состоянию на 26 января 2021 г. от пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) пострадало более 100 млн человек во всем мире. Вакцинация поможет улучшить ситуацию в будущем. Тем не менее, в настоящее время важно выявлять пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания. В целях обеспечения раннего лечения и организации больничных ресурсов для беспрепятственного оказания интенсивной терапии, врачи проводят исследования, используя рутинные, недорогие и информативные параметры, для получения прогноза и выявления тяжелых случаев заболевания COVID-19^[1,2,3].

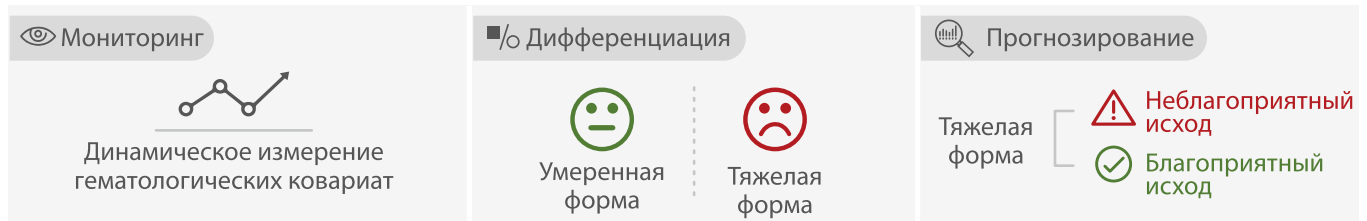


Рис. 1. Использование общего анализа крови.

Параметры воспаления, такие как количество лейкоцитов, нейтрофилов, индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, могут помочь при диагностике и прогнозе COVID-19. А что насчет эритроцитов?

Наблюдаемые изменения эритроцитов у пациентов в критическом состоянии.

Доктор Ван сравнил гематологические результаты в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом и обнаружил, что лучшим одиночным параметром для прогноза течения заболевания у тяжелых пациентов является RDW-SD^[4,7]. Более того, комбинации параметров Lym# и RDW-CV, а также Lym# и RDW-SD оказались более информативными для прогноза течения заболевания при тяжелых случаях COVID-19 (рисунок 2)^[7].

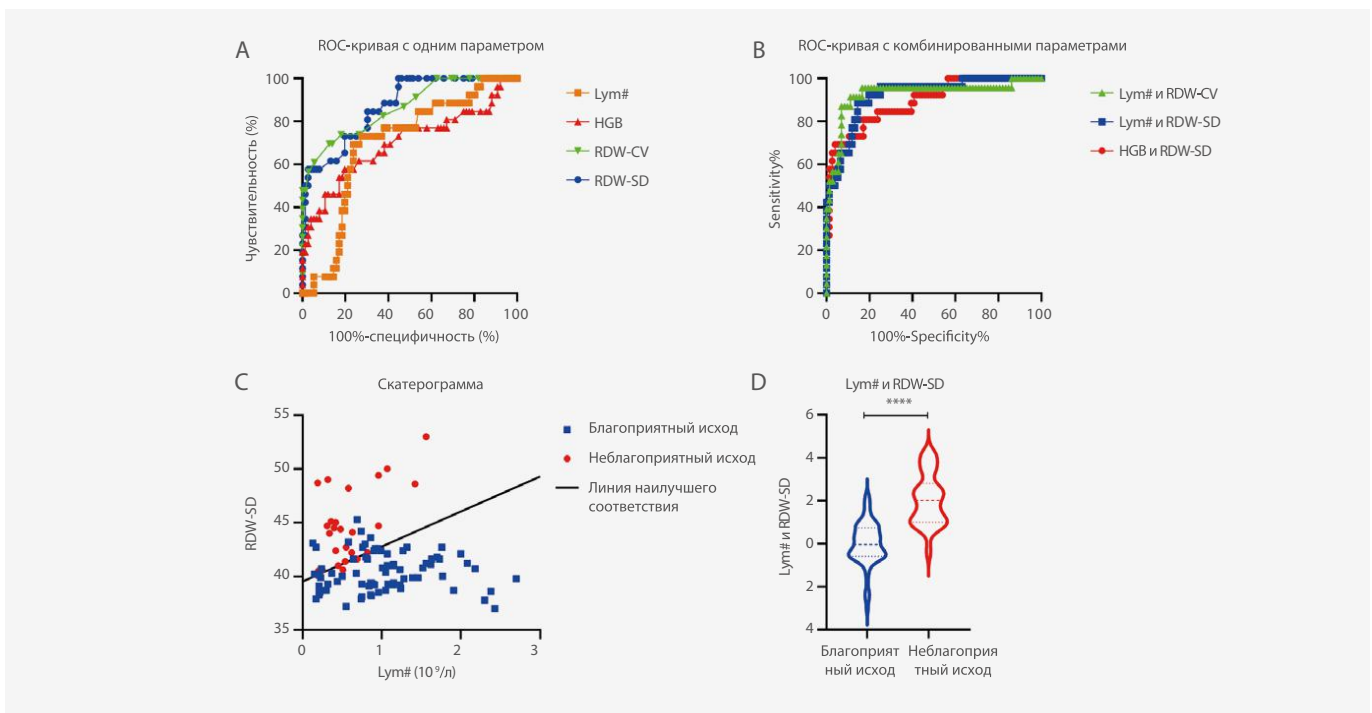


Рис. 2. Анализ прогноза с использованием гематологических параметров и результативность лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19. (A) ROC-кривая с одним параметром для прогноза; (B) ROC-кривая с комбинированными параметрами для прогноза; (C) скатерограмма с линией наилучшего соответствия для Lym # и RDW-SD; (D) сравнение Lym # и RDW-SD у больных с разными прогнозами. Lym # и RDW-SD: объединенный параметр, полученный после комбинации линий наилучшего соответствия Lym # и RDW-SD. ****, P < 0,0001.

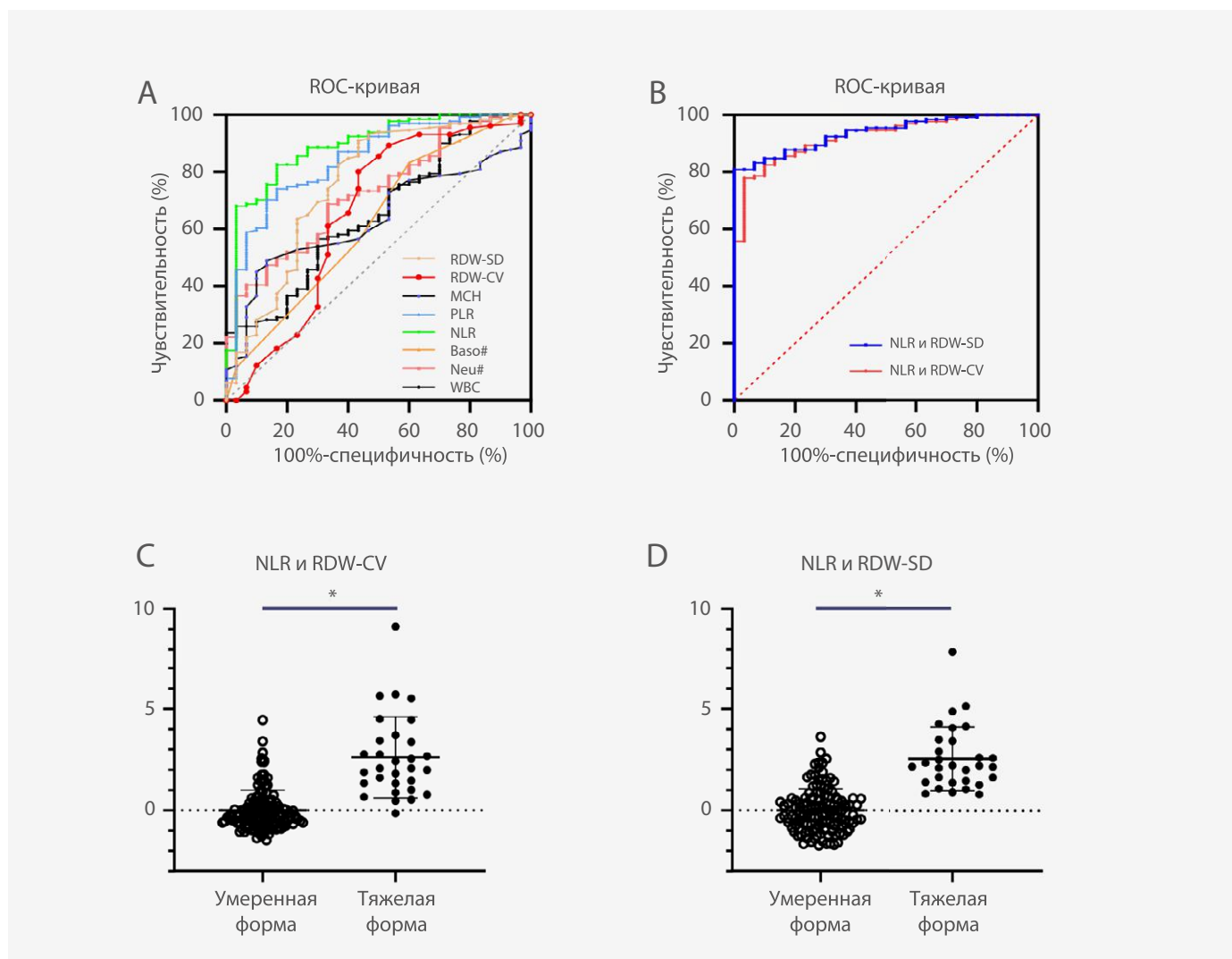
Доктор Чжан обнаружил, что уровень гемоглобина ниже в группе тяжелых пациентов по сравнению с группой пациентов с умеренным состоянием^[5]. Новые комбинированные параметры Lym% и HGB обладают лучшей чувствительностью и специфичностью (Таблица 1). Таким образом, Lym% и HGB можно использовать в качестве индикаторов прогноза заболевания.

Таблица 1. Результаты анализа ROC-кривой по трем параметрам

Параметр	AUC	%95 CI	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Прогнозируемое значение (+)	Прогнозируемое значение (+)
Lym (%)	0.89	0.88-0.91	18.8	85.6%	77.5%	0.83	0.81
HGB (g/L)	0.79	0.76-0.81	116	71.1%	77.2%	0.80	0.68
Lym% и HGB	0.92	0.91-0.94	0.481	88.9%	79.8%	0.85	0.85

AUC — область под ROC; Lym% — процент лимфоцитов; HGB — гемоглобин.

В другой статье доктора Вана^[6] описано, что многие гематологические параметры изменяются по мере прогрессирования заболевания, включая NLR, RDW-CV, RDW-SD. Комбинированные параметры NLR и RDW-SD с линией наилучшего соответствия имели лучшую диагностическую эффективность (AUC = 0,938) по сравнению с одиночными параметрами (рис. 3). Когда пороговое значение составляло 1,046, чувствительность для разграничения тяжелых случаев COVID-19 от умеренных составляла 90,0%, а специфичность — 84,7%.



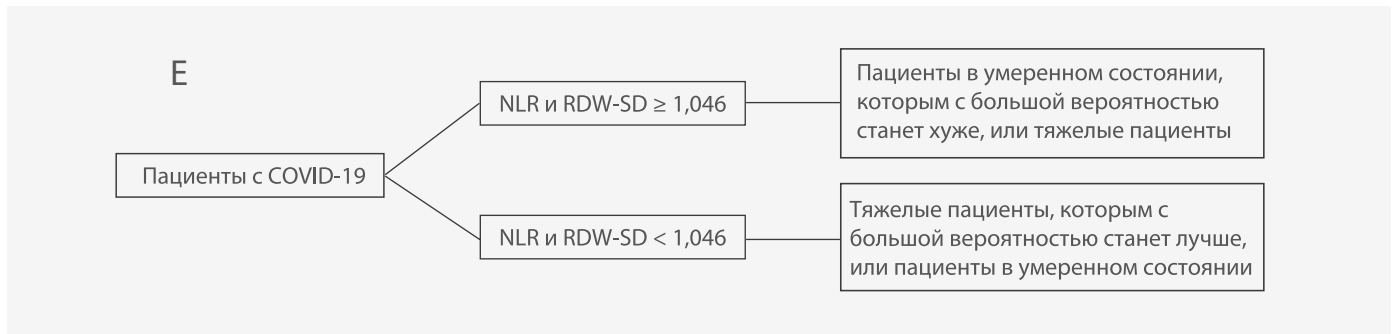


Рис. 3. ROC-анализ с использованием одиночных и комбинированных параметров в диагностике тяжелых случаев COVID-19. Дифференцированная диагностика пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести по разным параметрам. Положительный образец — это результат общего анализа крови тяжелого пациента, а отрицательный — результат общего анализа крови пациента со средней степенью тяжести. Панель А представляет собой диаграмму ROC, в которой используется один параметр для разграничения пациентов с тяжелой и средней степенью заболевания. Панель В представляет собой диаграмму ROC, в которой используются комбинированные параметры NLR и RDW-SD, а также NLR и RDW-CV для идентификации пациентов; Панели С и D представляют собой точечные диаграммы, в которых используются комбинированные параметры для сравнения между двумя группами; Панель Е представляет собой рекомендованную стратегию управления для пациентов с COVID-19. «*» означает значительное отклонение.

Почему у тяжелобольных пациентов произошли изменения эритроцитов?

Было обнаружено, что увеличение количества ретикулоцитов может способствовать повышению RDW (Рисунок 4). По мере прогрессирования заболевания количество ретикулоцитов со средней (MFR) и высокой флуоресценцией (HFR), а также RDW-SD увеличивались. Повышенное значение ретикулоцитов в периферической крови может вызвать повышение анизоцитоза.

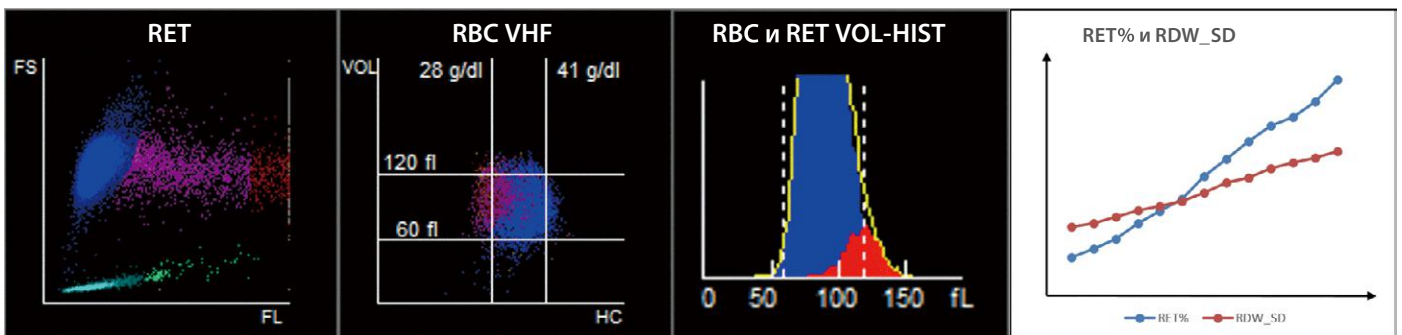


Рис. 4. Динамический мониторинг скатерограммы ретикулоцитов в критических случаях COVID-19. Данные получены на Mindray BC-6800Plus.



Повышенный уровень RDW-SD

1. По мере прогрессирования заболевания количество MFR и HFR, а также RDW-SD увеличивалось.
2. По мере ухудшения симптомов растет уровень окислительного стресса в организме и увеличивается количество свободных радикалов. Недостаток питательных веществ у пациентов также может привести к увеличению нестабильности мембраны эритроцитов и увеличению RDW.



Пониженный уровень гемоглобина

1. Длительная гипоксия приводит к усилению синтеза эритропоэтина и активной гиперплазии эритропоэтина.
2. Напротив, у пациентов в критическом состоянии прекращается синтез гемоглобина вследствие недостаточности питания или дефицита железа, что приводит к низкому уровню гемоглобина и низкой концентрации гемоглобина в ретикулоцитах.

Рис. 5. Механизм изменения RDW-SD и HGB у больных COVID-19^[6].

Как можно увидеть эти изменения эритроцитов на гематологическом анализаторе?

Когда мы смотрим на скатерограмму с 9 секторами (скатерограмма объема эритроцитов/концентрации гемоглобина (V/HC)) видно, что разброс пурпурного цвета у пациентов в критическом состоянии значительно смещен влево, что указывает на то, что уровень ретикулоцитов с низкой концентрацией гемоглобина значительно увеличен. Это может отражать уникальную картину эритроидной гиперплазии у пациентов COVID-19 в критическом состоянии (рис. 6А)[7]. Однако вопрос о том, могут ли ретикулоциты с низкой концентрацией гемоглобина являться диагностическим маркером критического состояния, требует дальнейшего изучения[7].

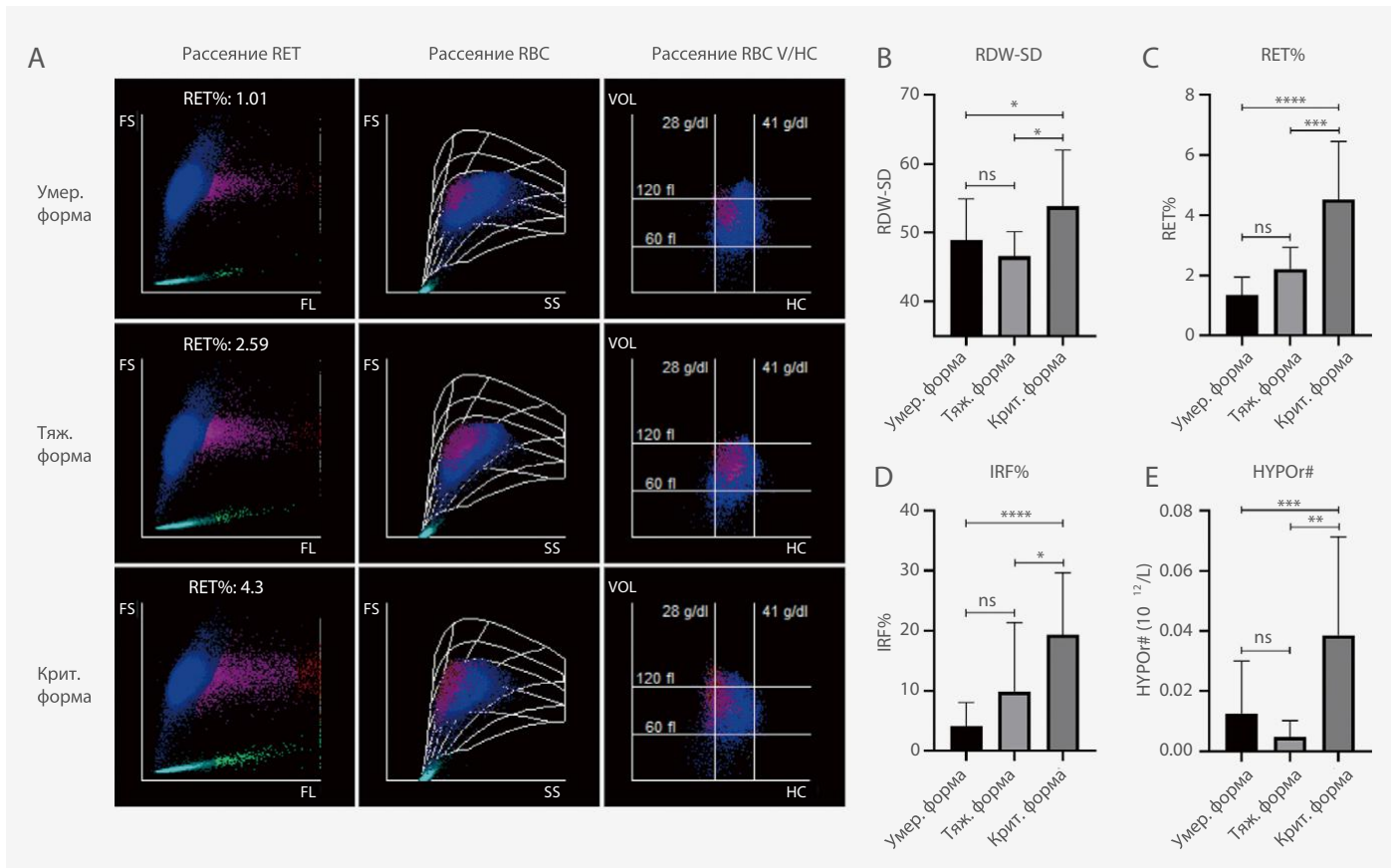


Рис. 6. Различия результатов скатерограммы RET у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19. (А) Скатерограмма данных канала RET получена на гематологическом анализаторе Mindray BC-6800Plus. Рассеяние синего цвета — это эритроциты, пурпурного и красного цвета — ретикулоциты, а голубого цвета — тромбоциты. (В, С, D, E) Сравнение параметров, полученных из канала RET для пациентов с разной степенью тяжести COVID-19. Данные представлены в виде среднего значения ± среднеквадратичное отклонение. ****, $P < 0,0001$; ***, $P < 0,001$; **, $P < 0,01$; *, $P < 0,05$. FS — прямое рассеяние; SS — боковое рассеяние; FL — флуоресценция; HC — концентрация гемоглобина; VOL — объем; ns — незначительно.

Благодаря передовым технологиям было обнаружено, что новые комбинированные гематологические параметры, такие как Lym% и RDW-SD, Lym # и HGB и NLR, являются полезными параметрами при прогнозировании течения COVID-19. С помощью анализаторов серии Mindray BC-6000 можно изучать значения все больше и больше параметров. Канал RET может определять количество, размер и концентрацию гемоглобина в эритроцитах и ретикулоцитах (особенно на BC-6800Plus) с помощью высокочувствительной технологии лазерного рассеяния. Таким образом, рекомендуется начать использовать параметры гематологических анализаторов для прогноза COVID-19 уже сейчас.

Список литературы:

- [1] Ghahramani, S., Tabrizi, R., Lankarani, K.B. et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 25, 30 (2020).
- [2] Li, Q., Cao, Y., Chen, L. et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia* 34, 2163–2172 (2020).
- [3] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069.
- [4] Henry BM, Benoit JL, Benoit S, Pulvino C, Berger BA, Olivera MHS, Crutchfield CA, Lippi G. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Aug 21;10(9):618.
- [5] Zhang W, Zhang Z, Ye Y, Luo Y, Pan S, Qi H, Yu Z, Qu J. Lymphocyte percentage and hemoglobin as a joint parameter for the prediction of severe and nonsevere COVID-19: a preliminary study. *Ann Transl Med*. 2020 Oct;8(19):1231.
- [6] Wang C, Deng R, Gou L, et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. *Ann Transl Med*. 2020;8(9):593. doi:10.21037/atm-20-3391.
- [7] Wang C, Zhang H, Cao X, et al. Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19[J]. *Annals of translational medicine*, 2020, 8(19).

Common parameter, new application

Как изменяется количество эозинофилов у пациентов с диагнозом COVID-19?



Является ли профилактическая антикоагулянтная терапия обычным методом лечения тромботических явлений при COVID-19?

Есть ли связь между количеством эозинофилов и мониторингом антикоагуляции у пациентов с диагнозом COVID-19?

Тромботические явления у пациентов с диагнозом COVID-19

Тромбоз стал серьезным осложнением среди пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19. Протромботическое состояние, вызываемое SARS-CoV-2, может проявляться в качестве венозной тромбоземболии (ВТЭ), артериального тромбоза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)^[1].

В 28 исследованиях, включавших 2928 пациентов, тромботические осложнения возникли у 34 % пациентов отделений интенсивной терапии, тромбоз глубоких вен (ТГВ) — у 16,1 %, легочная эмболия — у 12,6% пациентов. Эти осложнения были связаны с высоким уровнем смертности.^[2]

Антитромботическая терапия низкомолекулярным гепарином у пациентов с диагнозом COVID-19

Гепарин низкой молекулярной массы (НМГ) и нефракционированный гепарин (НФГ) рекомендованы Международным обществом специалистов по тромбозу и гемостазу (ISTH) и Американским обществом гематологов (ASH) для лечения тромботических явлений, связанных с коронавирусом SARS-CoV-2. При этом НМГ обладает более сильным антитромботическим действием, чем НФГ.

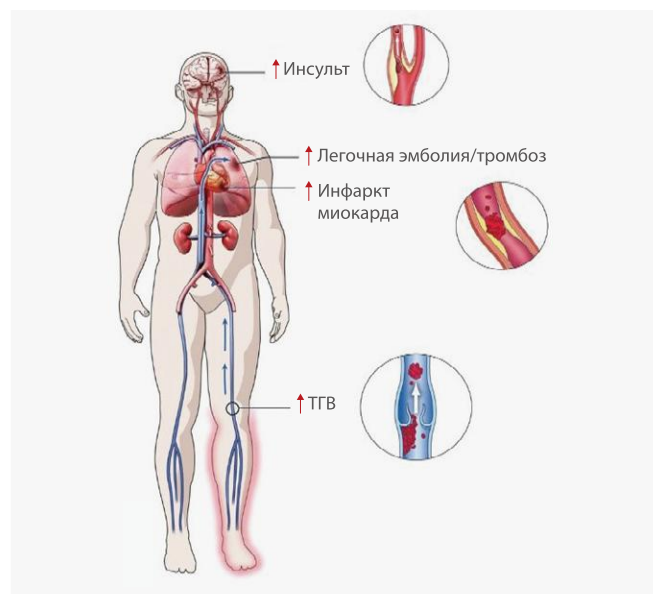


Рис. 1. Возможные венозные и артериальные тромботические осложнения, связанные с COVID-19.^[1]

Мониторинг доз НМГ

НМГ преимущественно действует на фактор Ха. По этой причине активность НМГ контролируется с использованием уровней антифактора Ха (AFXa) в сыворотке вместо активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (рис. 2).^[3]

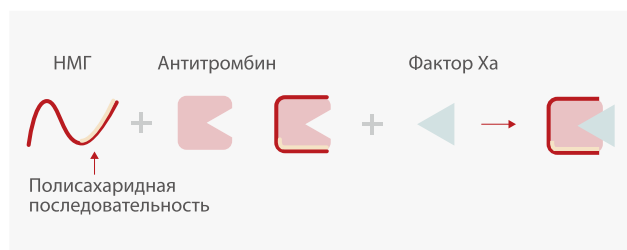


Рис. 2. Механизм антитромботического действия НМГ.^[3]

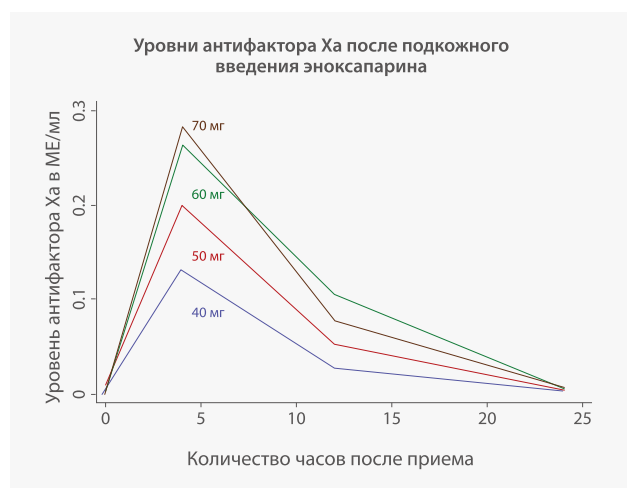


Рис. 3. Изменение уровня антифактора Ха со временем для каждой дозы эноксапарина.^[4]

Эноксапарин — один из наиболее важных НМГ. Максимальный уровень антифактора Ха наблюдается через 3-5 часов после приема. При уровне антифактора Ха ниже 0,2 МЕ/мл может повышаться риск ВТЭ у пациентов с диагнозом COVID-19 из-за гиперкоагуляции.^[4]

Количество эозинофилов при антитромботической терапии пациентов с диагнозом COVID-19

Доктор Сельма Ари обнаружила, что повышенное количество эозинофилов связано с уровнем субпрофилактической антикоагуляции у пациентов с диагнозом COVID-19.^[5]

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований при поступлении

Переменная	Группа субпрофилактической антикоагуляции (13 пациентов), антифактор Ха <0,2 МЕ/мл	Группа профилактической антикоагуляции (67 пациентов), антифактор Ха <0,2 МЕ/мл	p-уровень
Лейкоциты x 10 ³ / мл	5.91 ± 1.31	5.54 ± 1.89	0.51
Нейтрофил	3.57 ± 1.27	3.51 ± 1.71	0.91
Лимфоциты	1.76 ± 0.60	1.54 ± 0.66	0.25
Эозинофил (%)	2.96 ± 2.55	0.90 ± 1.28	0.001
Количество эозинофилов	168.42 ± 147.25	50.32 ± 73.42	0.001
Тромбоциты x 10 ³ /мл	232.00 ± 62.21	197.57 ± 57.87	0.06
СРБ (мг/л)	12.18 ± 16.66	25.12 ± 31.04	0.08
Фибриноген (мг/дл)	367.08 ± 134.97	410.00 ± 117.34	0.24
D-димер (мкг/мл)	0.57 ± 0.38	1.21 ± 3.35	0.50
ПТВ	11.55 ± 0.91	11.82 ± 1.92	0.62
АЧТВ	23.25 ± 3.24	25.62 ± 8.45	0.32
МНО	0.95 ± 0.06	0.96 ± 0.19	0.89
Исходный уровень анти-фактора Ха (МЕ/мл)	0.18 ± 0.06	0.43 ± 0.23	<0.001

Параметры, где p < 0,05, выделены курсивом

Результаты лабораторных исследований показали, что только показатели эозинофилов и антифактора Ха значительно отличаются при сравнении группы субпрофилактической антикоагуляции и группы профилактической антикоагуляции при поступлении пациентов в больницу (Таблица 1).^[5]

Таблица 2. Результаты лабораторных исследований перед выпиской

Переменная	Группа субпрофилактической антикоагуляции (13 пациентов), антифактор Ха <0,2 МЕ/мл	Группа профилактической антикоагуляции (67 пациентов), антифактор Ха <0,2 МЕ/мл	p-уровень
Лейкоциты x 10 ³ / мл	6.25 ± 0.82	5.55 ± 1.95	0.08
Нейтрофил	3.81 ± 1.14	3.26 ± 1.58	0.08
Лимфоциты	1.81 ± 0.69	1.79 ± 0.78	0.52
Эозинофил (%)	3.06 ± 1.49	2.07 ± 1.92	0.001
Количество эозинофилов	182.49 ± 95.81	112.18 ± 102.54	0.009
Тромбоциты x 10 ³ /мл	264.42 ± 117.14	226.94 ± 89.08	0.25
СРБ (мг/л)	8.54 ± 11.47	19.45 ± 35.44	0.19
Фибриноген (мг/дл)	377.33 ± 145.03	416.98 ± 148.71	0.31
D-димер (мкг/мл)	0.72 ± 0.77	0.78 ± 1.08	0.91
ПТВ	11.72 ± 0.59	11.93 ± 1.28	0.65
АЧТВ	22.34 ± 1.38	24.38 ± 3.58	0.01
МНО	0.96 ± 0.05	0.98 ± 0.11	0.46
Контрольный уровень антифактора Ха (МЕ/мл)	0.16 ± 0.04	0.53 ± 0.26	<0.001

Параметры, где p < 0,05, выделены курсивом

Лабораторный анализ, проведенный перед выпиской пациентов, показал, что количество эозинофилов в группе субпрофилактической антикоагуляции было выше, чем в группе профилактической антикоагуляции, тогда как уровень антифактора Ха был ниже в группе субпрофилактической антикоагуляции (Таблица 2).^[5]

Эозинофилы и тромбоз

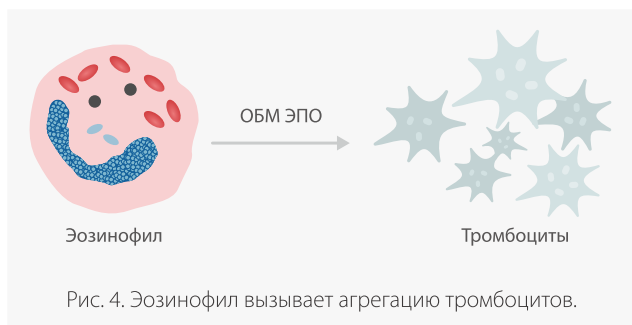


Рис. 4. Эозинофил вызывает агрегацию тромбоцитов.

Эозинофил вызывает агрегацию тромбоцитов и образование тромбов за счет производства основного белка миелина (ОБМ) и эозинофильной пероксидазы (ЭПО).^[6]

Ферменты, высвобождаемые из эозинофилов (пероксидазы, катионный белок и нейротоксины), могут снижать антикоагулянтную активность гепарина.^[7]

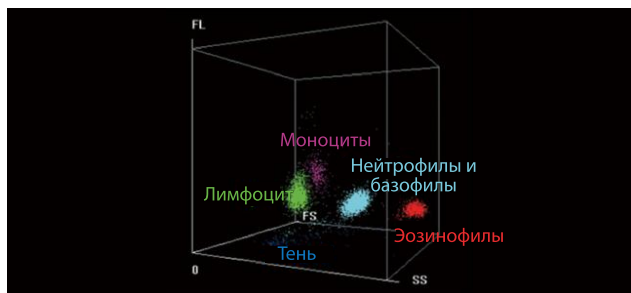


Рис. 5. Технология SF Cube в Mindray BC-6800

В этом исследовании в группе субпрофилактической антикоагуляции высокие уровни эозинофилов имели более низкую антикоагулянтную активность у пациентов с диагнозом COVID-19. Количество эозинофилов определяли с помощью автоматического гематологического анализатора Mindray BC-6800. Его технология анализа SF Cube позволяет создавать трехмерную скатерограмму, которая может помочь врачам лучше идентифицировать и дифференцировать

популяции клеток крови, особенно для выявления аномальной популяции клеток, не обнаруженной другими способами. Большое количество параметров BC-6800 позволяет использовать BC-6800 в клинической диагностике и научных исследованиях. Поэтому врачи могут проводить больше исследований, связанных с COVID-19, при помощи Mindray BC-6200/BC-6800/BC-6800Plus/CAL 6000/CAL 8000.

Список литературы:

- [1] Godoy, L. C., Goligher, E. C., Lawler, P. R., Slutsky, A. S. & Zarychanski, R. Anticipating and managing coagulopathy and thrombotic manifestations of severe COVID-19. CMAJ 192, E1156-E1161, doi:10.1503/cmaj.201240 (2020).
- [2] Jenner, W. J. et al. Thrombotic complications in 2928 patients with COVID-19 treated in intensive care: a systematic review. J Thromb Thrombolysis, doi:10.1007/s11239-021-02394-7 (2021).
- [3] Lai, S. & Coppola, B. Use of enoxaparin in end-stage renal disease. Kidney Int 84, 433-436, doi:10.1038/ki.2013.163 (2013).
- [4] Robinson, S. et al. Enoxaparin, effective dosage for intensive care patients: double-blinded, randomised clinical trial. Crit Care 14, R41, doi:10.1186/cc8924 (2010).
- [5] Ari, S. et al. Elevated eosinophil count is related with lower anti-factor Xa activity in COVID-19 patients. J Hematop, 1-10, doi:10.1007/s12308-020-00419-3 (2020).
- [6] Varricchi, G. et al. Reslizumab and Eosinophilic Asthma: One Step Closer to Precision Medicine? Front Immunol 8, 242, doi:10.3389/fimmu.2017.00242 (2017).
- [7] Ames, P. R., Aloj, G. & Gentile, F. Eosinophilia and thrombosis in parasitic diseases: an overview. Clin Appl Thromb Hemost 17, 33-38, doi:10.1177/1076029609348314 (2011).

Как цифровой анализатор морфологии помогает лабораториям оптимизировать рабочий процесс?

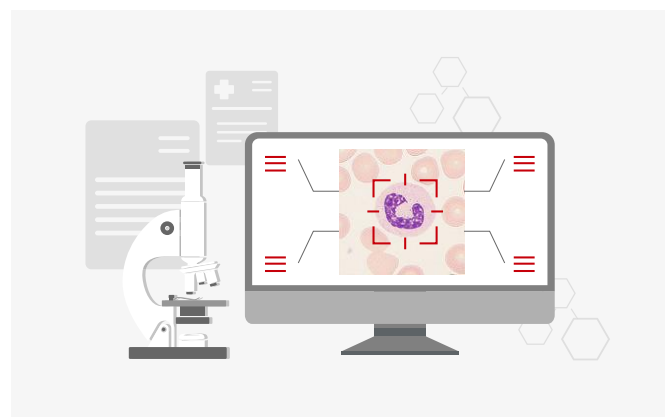
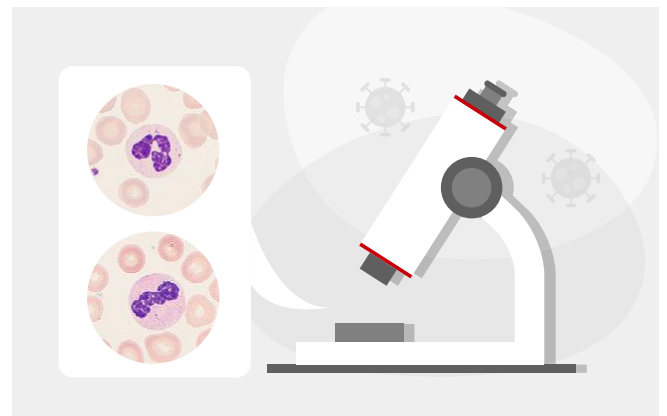


В настоящее время гематологические анализаторы широко используются в лабораториях для автоматического подсчета и дифференцировки клеток крови. Тем не менее, морфологическое исследование крови на наличие аномальных клеток по-прежнему является «золотым стандартом» в рутинном анализе крови. Микроскопическое исследование является в лаборатории наиболее ценной процедурой, которая может указать на некоторые нарушения, ранее выявленные анализатором.

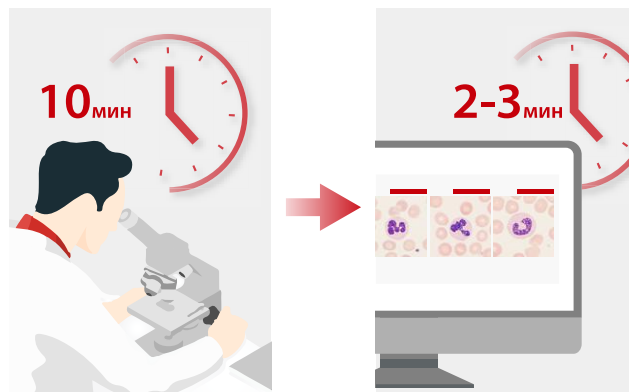
Однако квалифицированный осмотр требует опытного специалиста, может занять много времени и является очень трудоемким. В результате растет спрос на цифровые анализаторы морфологии, которые помогают оптимизировать работу лабораторий за счет:

Обеспечения надежного результата предварительной классификации клеток с использованием интеллектуальных алгоритмов.

· Цифровой морфологический анализатор может автоматически находить, захватывать и идентифицировать клетки, что помогает специалистам легко проверять морфологию клеток на большом экране.



- С помощью интеллектуальных алгоритмов цифровой морфологический анализатор может помочь предварительно классифицировать разные клетки на разные группы и давать надежный результат предварительной классификации.

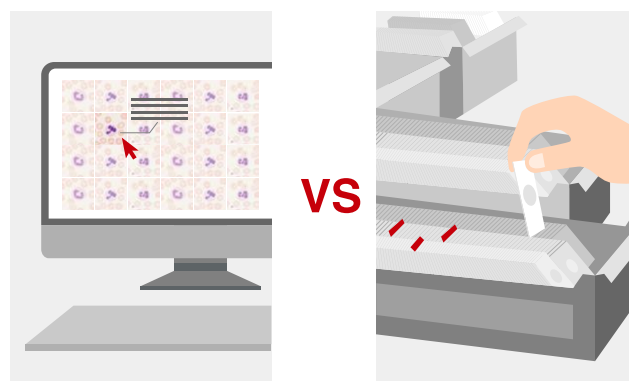


Обеспечения удобного управления данными и удаленного консультирования

- Цифровой морфологический анализатор позволяет избежать вариабельности между наблюдателями и использует один и тот же стандарт при предварительной классификации клеток.



- С помощью оцифровки клеток лаборатории могут хранить слайды и результаты морфологического исследования на одном ПК вместо хранения большого количества обычных стеклянных слайдов.



Повышения эффективности морфологического исследования

- Как правило, ручное морфологическое исследование занимает около 10 минут, а для аномальных образцов требуется больше времени.
- При использовании цифровых морфологических анализаторов обследование занимает в среднем всего 2-3 минуты, что значительно повышает эффективность лабораторных исследований.

- Используя функцию удаленного просмотра, старшие технические специалисты из дочерних лабораторий или даже из дома могут легко просматривать результаты слайдов, отправленные из основных лабораторий.



Сегодня в лаборатории разрабатывается и внедряется все большее число современных автоматизированных цифровых морфологических систем. Эти цифровые морфологические анализаторы оптимизируют рабочий процесс в лабораториях за счет улучшения контроля качества, снижения затрат на оплату труда, обеспечения доступности оцифровки морфологии и возможности проведения удаленных консультаций.

Компания Mindray скоро собирается выпустить на рынок новый цифровой морфологический анализатор. Оставайтесь с нами, мы приносим вам новое!



«Шерлок Холмс» помогает поймать виновника заболеваний

У 43-летней женщины в течение двух месяцев сохранялась высокая температура. Она более трех раз посещала разные больницы, но существенного улучшения симптомов не наблюдалось. После госпитализации в первоклассную больницу в Китае она прошла ряд обследований. Серологический тест дал положительный результат на заражение вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Компьютерная томография грудной клетки (КТ) показала диффузные мелкие узелки в обоих легких. На основании симптомов лихорадки, результатов лабораторных анализов и компьютерной томографии у пациентки была заподозрена диссеминированная инфекция *Talaromyces marneffeii*. Больной была назначена целенаправленная противогрибковая терапия.

К сожалению, пациентка умерла через четыре дня после поступления в больницу, поскольку инфекция прогрессировала, и состояние больной быстро ухудшалось. Через семь часов после смерти больной в окрашенной по Граму положительной культуре клеток ее костного мозга были обнаружены гифоподобные структуры.

Что такое *Talaromyces marneffeii*?

Talaromyces marneffeii - это гриб, который вызывает оппортунистические системные микозы у пациентов со СПИДом или другими синдромами иммунодефицита. Гриб был впервые выделен из поражений печени бамбуковой

Рисунок 1. Краткая история болезни



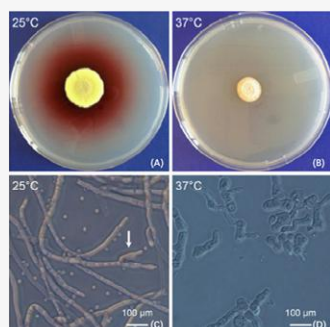
крысы (*Rhizomys sinensis*) в 1956 году (рисунок 2). Было высказано предположение, что эти животные служат резервуаром гриба. Неясно, заражаются ли крысы *Talaromyces marneffeii* или являются просто переносчиками гриба.



Рисунок 2. Бамбуковая крыса [1].

(A) Крысиная нора и экскременты крысы; (B) корень бамбука в норе;
(C) почва и остатки пищи; (D) черешок; (E) листья бамбука;
(F) бамбуковая крыса

Talaromyces marneffi обычно диагностируется путем микроскопической идентификации гриба в различных клинических образцах и в стандартной микробиологической культуре, на основе его морфологических характеристик и свойств термического диморфизма при температуре от 25 °C (форма мицелия) до 37 °C (форма дрожжей) (рисунок 3).

Рисунок 3. Температурно-зависимый диморфизм *Talaromyces marneffi* [2].

(A) Были получены растворимые красные пигменты, которые диффундировали в агар при 25 °C; (B) при 37 °C образовалась колония дрожжевого типа со сниженной выработкой пигментов; (C) микроскопические изображения длинного мицелия, конидий и конидиофор x400 (белая стрелка) при 25 °C; (D) микроскопические изображения x400 делящихся дрожжеподобных клеток (артроконидий) при 37 °C.

Эпидемиология

Talaromyces marneffi является эндемиком Мьянмы, Камбоджи, Южного Китая, Индонезии, Лаоса, Малайзии, Таиланда и Вьетнама. При путешествиях пациенты распространяют СПИД и таларомироз по всему миру.

Рисунок 4. Карта, на которой показаны регионы, где *Talaromyces marneffi* является эндемиком (красная штриховка) [3].

Клиническая картина

Таларомироз - потенциально смертельная инфекция, вызывающая быстрое ухудшение состояния [4]. Основными проявлениями инфекции *Talaromyces marneffi* являются лихорадка, кашель, лимфаденоэктазы, гепатоспленомегалия, поражение кожи, одышка и потеря веса, но они неспецифичны и не имеют значения для дифференциальной диагностики [5].

Поскольку клинические проявления заболевания не имеют специфичности, его легко отвергнуть или поставить неверный диагноз, что приводит к высокой смертности и плохому прогнозу.

Лабораторная диагностика

«Золотым стандартом» диагностики является микробиологический посев. Однако данный метод недостаточно чувствителен и требует много времени, что влияет на клинические решения и задерживает начало соответствующего лечения. Хотя метагеномное секвенирование следующего поколения (мНГС), полимеразная цепная реакция (ПЦР) и цитологические тесты мазка Цанка позволяют обнаружить *Talaromyces marneffi*, они относительно дороги и требуют сложных инструментов и квалифицированного лабораторного персонала [6-8].

В вышеописанном клиническом случае, используя мазки периферической крови, новый автоматический цифровой анализатор морфологии клеток марки Mindray обнаружил дрожжевые клетки *Talaromyces marneffe* (черная стрелка), которые были фагоцитированы нейтрофилами (рисунок 5). Дрожжевые клетки были круглыми или овальными и имели размеры 2-5 мкм в диаметре. Иногда были видны четкие поперечные клеточные перегородки.

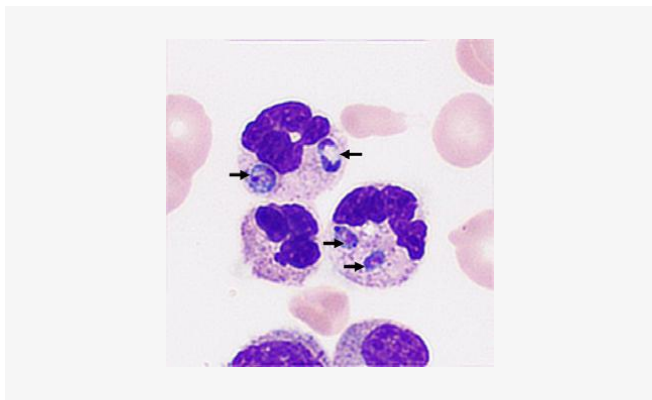


Рисунок 5. Нейтрофилы, содержащие фагоцитированные дрожжевые клетки *Talaromyces marneffe*.

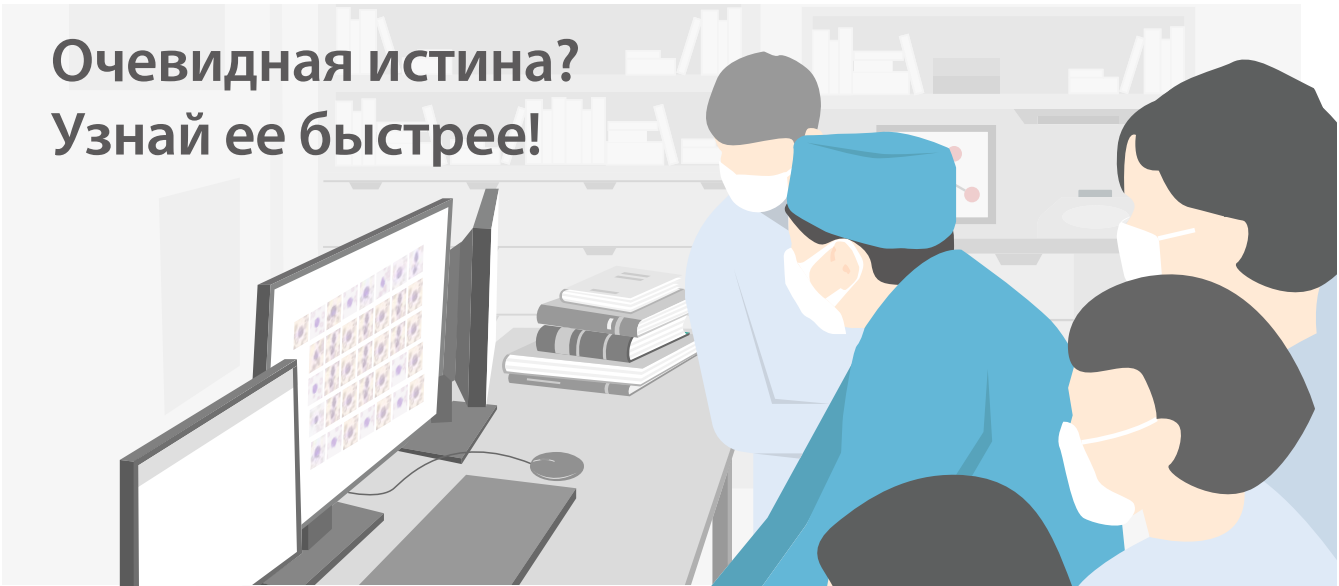
Из взрослых пациентов *Talaromyces marneffe* заражает больных СПИДом. Тем не менее, недавние исследования показали, что большинство педиатрических пациентов были ВИЧ-отрицательными, но все же имели серьезные системные осложнения и плохой прогноз.

По этой причине требуются более простые и быстрые тесты с более высокой чувствительностью и специфичностью. Цифровой анализатор морфологии клеток может помочь установить быстрый клинический диагноз таларомикоза до того, как будут получены результаты посева. В частности, использование нового цифрового анализатора морфологии клеток марки Mindray может стать удобным и высокопроизводительным методом для облегчения диагностики инфекции *Talaromyces marneffe*. Пожалуйста, следите за обновлениями для получения более подробной информации об этой новой системе.

Список литературы

- [1] Huang, X., He, G., Lu, S., Liang, Y. & Xi, L. Role of *Rhizomys pruinosus* as a natural animal host of *Penicillium marneffe* in Guangdong, China. *Microb Biotechnol* 8, 659-664, doi:10.1111/1751-7915.12275 (2015).
- [2] Yang, E.; Wang, G.; Woo, P. C.; Lau, S. K.; Chow, W. N.; Chong, K. T.; Tse, H.; Kao, R. Y.; Chan, C. M.; Che, X.; Yuen, K. Y.; Cai, J. J., Unraveling the molecular basis of temperature-dependent genetic regulation in *Penicillium marneffe*. *Eukaryot Cell* 2013, 12 (9), 1214-24.
- [3] Fungal infections. *Talaromyces marneffe* infection. Cheshire (UK): Leading International Fungal Infection (LIFE). Available: www.life-worldwide.org/fungal-diseases/talaromyces-marneffe-infection (accessed 2019 Nov. 21).
- [4] Wu T, Chan JW, Ng C, Tsang DN, Lee M, Li PC. Clinical presentations and outcomes of *Penicillium marneffe* infections: A series from 1994 to 2004. *Hong Kong Med J* 2008;14:103.
- [5] Zeng, Q. et al. Peripheral immune profile of children with *Talaromyces marneffe* infections: a retrospective analysis of 21 cases. *BMC Infect Dis* 21, 287, doi:10.1186/s12879-021-05978-z (2021).
- [6] Shi, J., Yang, N. & Qian, G. Case Report: Metagenomic Next-Generation Sequencing in Diagnosis of *Talaromyces* of an Immunocompetent Patient. *Front Med (Lausanne)* 8, 656194, doi:10.3389/fmed.2021.656194 (2021).
- [7] Zhou, Y., Liu, Y. & Wen, Y. Gastrointestinal manifestations of *Talaromyces marneffe* infection in an HIV-infected patient rapidly verified by metagenomic next-generation sequencing: a case report. *BMC Infect Dis* 21, 376, doi:10.1186/s12879-021-06063-1 (2021).
- [8] Lai, S. K., Rauf, N. A., Preet, K. R. & Tan, L. J. Tzanck cytology smear in diagnosis of cutaneous talaromycosis (penicilliosis). *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 1-4, doi:10.25259/IJDVL_268_20 (2021).

Очевидная истина? Узнай ее быстрее!



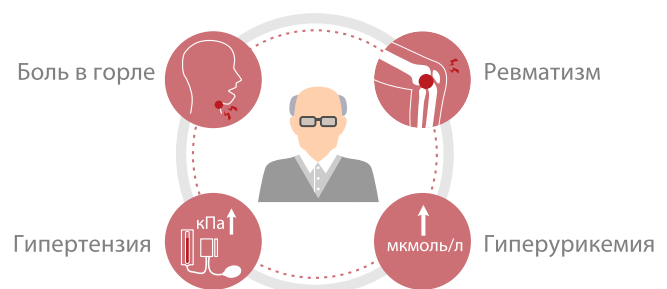
Какова наиболее распространенная причина, по которой вы собираетесь в лаборатории с коллегами, чтобы посмотреть и обсудить образцы или результаты пациентов на экране или в отчете?

Ответы могут быть разными. Одной из причин может быть обсуждение особых клеток, обнаруженных при морфологическом исследовании. Стандартный общий анализ крови является одним из наиболее важных инструментов скрининга среди методов диагностики *in vitro*. Быстрый и точный диагноз, основанный на результатах общего анализа крови, гарантируется профессионализмом патолога. Опытные и квалифицированные специалисты, в частности, по морфологии клеток играют при этом ключевую роль.

Клинический случай

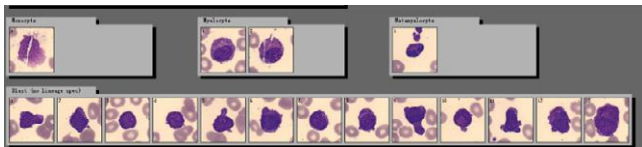
По данным МФД, во всем мире насчитывается около 232 миллионов человек с недиагностированным сахарным диабетом (СД). Многие рекомендации, как правило, предполагают скрининг СД среди населения с определенными заболеваниями или без них, и HbA1c является удобным тестом для достижения этой цели [2]. В отличие от тестов на глюкозу, уровень HbA1c не зависит от недавнего приема пищи, поэтому пациентам не нужно голодать или принимать определенное количество глюкозы перед тестом. Если уровень HbA1c пациента соответствует критериям, то в сочетании с историей болезни и некоторыми вспомогательными признаками, врачи могут поставить диагноз СД.

Результаты общего анализа крови показали панцитопению и выявили множество причин для беспокойства, включая анемию, тромбоцитопению, аномальную скатерограмму лейкоцитов и незрелые гранулоциты.



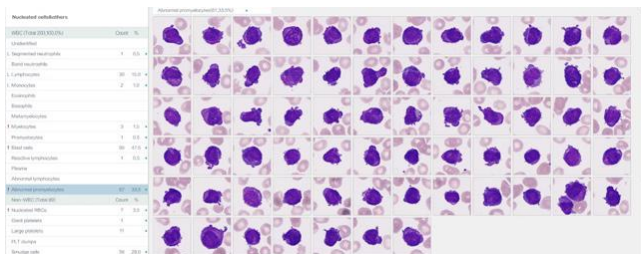
Сработало правило повторного обследования, поэтому врач подготовил и окрасил мазок маркером на предметном стекле. Современный цифровой морфологический анализатор автоматически считал мазок крови, и был обнаружен высокий процент бластных клеток и несколько незрелых гранулоцитов.

Лейкоцит	Количество клеток	Процент %
• Не идентифицированный	19	9.5
• Палочкоядерный нейтрофил	-	-
• Сегментоядерный нейтрофил	4	2.0
• Эозинофил	-	-
• Базофил	30	15.0
• Лимфоцит	127	63.5
• Моноцит	1	0.5
• Промиелоцит	-	-
• Миелоцит	2	1.0
• Метамиелоцит	1	0.5
Незрелый эозинофил	-	-
Незрелый базофил	-	-
Промоноцит	-	-
Пролимфоцит	-	-
• Бластная клетка (не дифференцированная)	13	6.5
• Лимфоцит, вариантная форма	-	-
• Плазматическая клетка	3	1.5
Крупный гранулярный лимфоцит	-	-



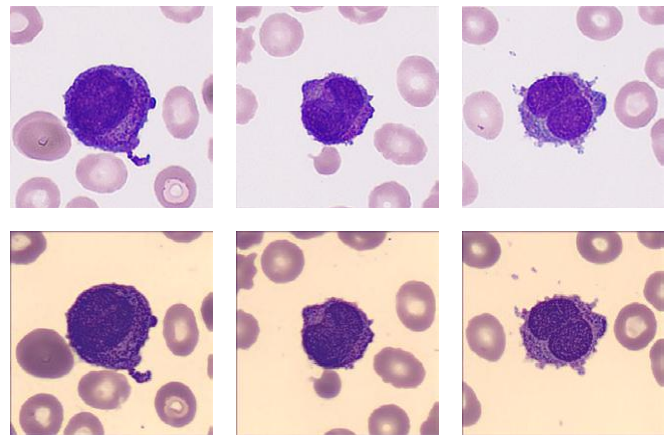
Результат предварительной классификации с помощью имеющегося цифрового морфологического анализатора

“Боже мой! Посмотри на это!” - воскликнул один из специалистов. Он прочитал тот же слайд на больничном экспериментальном цифровом анализаторе морфологии клеток производства компании Mindray, и обнаружил более важный сигнал. В дополнение к большому количеству бластных клеток на экране появился новый тип клеток “Аномальные промиелоциты”, процентное содержание которых достигало 33,5%!



Аномальные промиелоциты на экспериментальном цифровом анализаторе морфологии клеток производства компании Mindray.

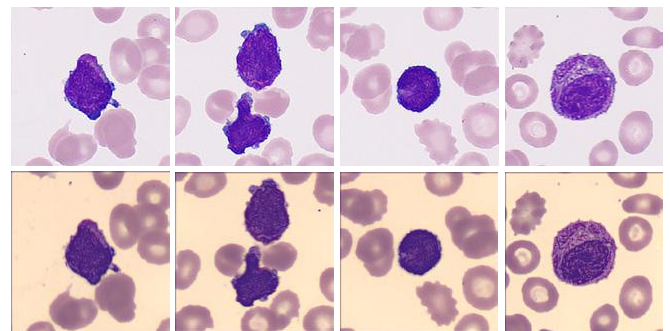
Для этих клеток было обнаружено много типичных характеристик, таких как обильные пурпурно-красные палочки Ауэра, оранжево-красные частицы цитоплазмы, похожие на облака на закате, и два листовидных ядра. Лаборатория немедленно решила сообщить о критических значениях в клиническое отделение.



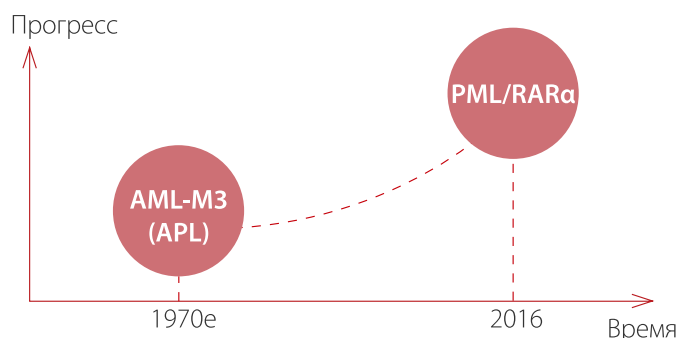
Типичные аномальные промиелоциты на двух цифровых анализаторах морфологии клеток.

Пациент быстро получил терапию полностью транс-ретиновой кислотой (ПТРК) + препаратом мышьяка, а затем флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) подтвердила хромосомную транслокацию t(15;17) (q22;q12), образующую ген слияния PML/RARα.

Больше пар на обеих системах (с того же слайда):



О гене PML/RARα



В 1970-х годах группа французских, американских и британских экспертов по лейкозам разделила ОМЛ на подтипы, от M0 до M7, в зависимости от типа клеток, в которых развивается лейкоз, и степени зрелости этих клеток.

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) относится к подтипу ОМЛ-М3 по франко-американо-британской классификации (ФАБ). Приняв во внимание многие факторы, которые, как теперь известно, влияют на прогноз, система Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) обновила классификацию ОМЛ в 2016 году. ОПЛ с геном слияния PML-RAR α был включен в список независимо, поскольку PML/RAR α является центральным лейкозным поражением при ОПЛ. На него непосредственно воздействуют полностью трансретиноевая кислота (ПТРК) и мышьяк, причем оба соединения способны вызывать полную ремиссию (ПР).

Клинически важно быстро отличать ОПЛ от других подтипов ОМЛ, из-за:

опасных для жизни нарушений свертываемости крови в случае промедления с надлежащим лечением;

достижения ПР примерно у 90% пациентов с ОПЛ после лечения ПТРК;

индукции ПР у 75-90% пациентов с ОПЛ при воздействии низких доз триоксида мышьяка.

Тем не менее, низкая частота обнаружения PML/RAR α и быстрое ухудшение течения заболевания означают, что быстрая диагностика и своевременное и успешное лечение пациентов по-прежнему являются огромными проблемами, стоящими сегодня перед медицинскими работниками.

Заключение

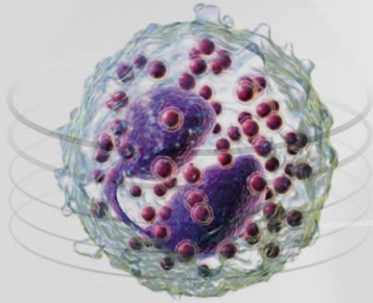
Несмотря на то, что на рынке есть множество цифровых анализаторов морфологии клеток с автоматической классификацией клеток, все еще существуют проблемы недостаточной способности распознавания и низкого уровня эффективности. Требуется много трудовых затрат для того, чтобы проверить и подтвердить аномалии на изображении клеток и даже снова проверить мазок под микроскопом.

Mindray предоставляет надежные решения в области гематологии, которые могут предоставлять эффективную и точную информацию об истинном состоянии пациентов, помогая медицинским работникам, особенно экспертам по морфологии, находить отклонения, выявлять чрезвычайные ситуации, а также быстро лечить и излечивать пациентов.

Список литературы:

- [1] J. Bennet, D. Catovsky, M.-T. Daniel, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol*, 33 (1976), pp. 451-458
- [2] C.M. Segeren, M.B. van't Veer, The FAB classification for acute myeloid leukaemia-is it outdated? *Netherlands Journal of Medicine* 49 (1996) 126-131
- [3] Puccetti, E., Ruthardt, M. Acute promyelocytic leukemia: PML/RAR α and the leukemic stem cell. *Leukemia* 18, 1169-1175 (2004). <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403367>
- [4] ARBER et al, The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, *Blood* (2016) 127 (20): 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>

Узнайте правду о морфологии клеток



Из-за нехватки специалистов по морфологии клеток и неадекватного оборудования многие лаборатории сталкиваются с такими проблемами, как длительные процессы анализа и менее эффективные микроскопические исследования. Это затрудняет достижение общего показателя повторного обследования в 30%, целевого показателя, рекомендованного международной консенсусной группой по гематологии. Кроме того, возможности персонала лабораторий различны, что приводит к рассогласованию лабораторных стандартов и результатов.

Автоматический цифровой анализатор морфологии клеток Mindray предназначен для обеспечения большей четкости, большей интеллектуальности и большей производительности при анализе морфологии клеток с помощью интеллектуальных инструментов, помогающих узнать правду о клетках.



Стремясь повысить эффективность и точность работы лабораторий, компания Mindray с 2014 года сотрудничает с экспертами и учеными в больницах по всему миру. Опираясь на интенсивные исследования, Mindray разработала инновационные решения в области визуализации клеток, такие как технология многослойного слияния, сверхстабильная система защиты от сотрясений "Solid Rock", технология Fly-mode и многое другое.

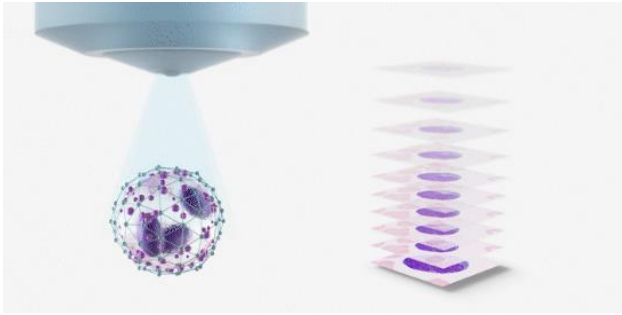


Больше чёткости: больше деталей помимо внешнего вида

Клетки являются основными единицами жизни, и тест на морфологию клеток является одним из основных инструментов для выявления злокачественных заболеваний. С различными целями патологи изучают внутреннюю структуру и подробности строения клеток.

В настоящее время в большинстве лабораторий специалисты по морфологии вручную просматривают изображения клеток каждого образца для повторного исследования с помощью микроскопа, что делает этот процесс длительным при большом объеме теста.

Чтобы эффективно облегчить нагрузку, связанную с ручным анализом с помощью микроскопа, анализаторы морфологии клеток должны максимально четко имитировать детали, олученные с помощью ручной микроскопии. Как можно добиться этого при плоскостной визуализации клеток?

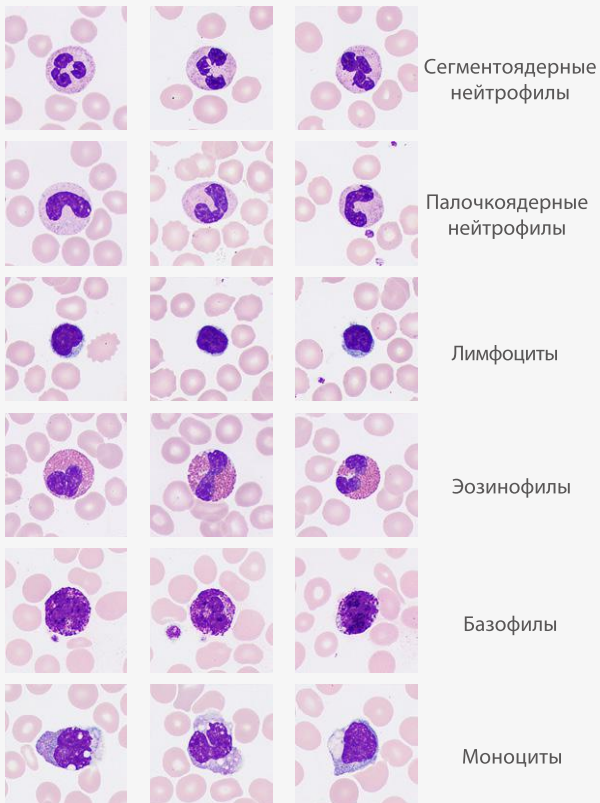


20 глубин резкости и высокоскоростная непрерывная съемка

Анализатор морфологии фиксирует 20 изображений каждой клетки на разной глубине резкости

Суть технологии многослойного слияния заключается в воссоздании ручной фокусировки, обычно выполняемой врачом, путем наложения четких частей 20 изображений. На изображении клеток, полученном с помощью анализатора морфологии, можно четко представить особенности и детали внутреннего строения нормальных и аномальных клеток.

Восстановление истинных характеристик различных типов нормальных клеток

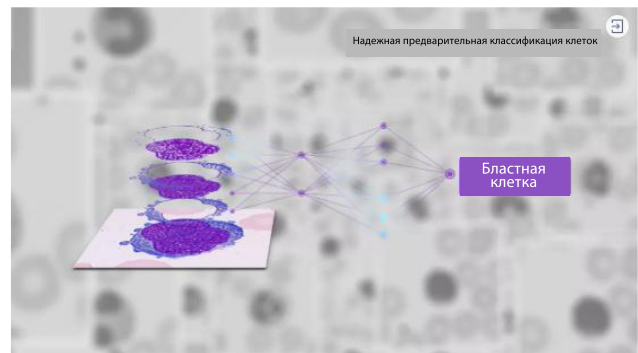


Таким образом, врачи могут получить представление о патологических особенностях клеток для более точного раннего скрининга заболеваний крови и инфекционных заболеваний, избегая ошибочного распознавания.



Больше интеллектуальности: обеспечение всестороннего обзора образцов

Сбор изображений клеток - это только начало. Чтобы сделать всесторонний обзор образца, далее необходимо правильно классифицировать каждую клетку. При ручном анализе классификация часто делается врачом один раз. Однако, поскольку различные типы клеток похожи, врачи могут классифицировать их только на основе деталей их строения. Со временем возникают ошибки, влияющие на точность и эффективность.



Благодаря надежной идентификации и предварительной классификации различных типов клеток, анализатор морфологии может точно выполнять всесторонний обзор образца, помогая врачам понять истинное состояние пациента.

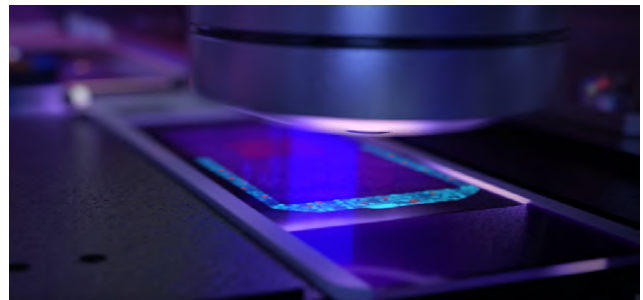
Точное распознавание основано на точном извлечении признаков из цифровых изображений клеток. Под руководством экспертов по морфологии и патологии на ранней стадии команда Mindray извлекает информацию о цвете, текстуре и геометрических характеристиках клеток в различных масштабах. Улучшая скорость распознавания клеток с помощью каскадной классификации, патологи могут точно определять типы клеток путем сравнения внутри категорий и подкатегорий.



С целью повышения эффективности диагностики анализатор морфологии может интеллектуально настраивать режим анализа до и во время процесса в соответствии с информацией, поступающей с линии клеточного анализа.



При ложном снижении количества тромбоцитов из-за агрегации анализатора морфологии с его уникальным высокоскоростным режимом FLY-MODE может сканировать тело, края и хвост мазка в течение одной минуты, точно определяя скопление тромбоцитов без трудоемкого ручного подтверждения.



Увеличение производительности: повышение эффективности морфологического анализа

До настоящего времени при стабильном освещении для получения четкого изображения требовалось длительное время экспозиции и почти полное отсутствие движения камеры. Кажется, что скорость и четкость не могут быть достигнуты одновременно.

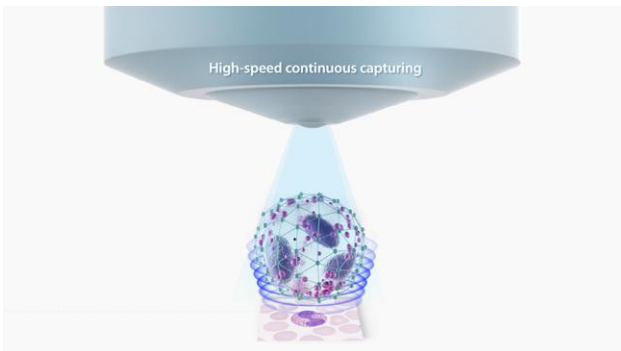
То же самое относится и к анализу морфологии клеток. В дополнение к полноте, для более быстрого поиска истины также важна эффективность. Традиционный ручной анализ каждого образца занимает 5-8 минут. В крупных лабораториях огромная рабочая нагрузка требует специализированного персонала, что приводит к высоким затратам на оплату труда.



5-8 мин Микроскопический анализ каждого образца	100+ Ежедневное количество образцов для микроскопического анализа
8-13 часов Общее время, затрачиваемое на анализ одним экспертом микроскопистом	1,5 часа Общее время анализа на анализаторе морфологии

← VS →

Только более быстрое выполнение теста может способствовать дальнейшей популяризации микроскопического исследования. Повышение эффективности тестирования морфологии клеток является главной целью в стремлении к истине



Активатор морфологии клеток последовательно и с высокой скоростью получает изображения клеток, обрабатывая один образец в минуту. Благодаря гибкому отбору проб с одного слайда он может быстро давать результаты в неотложных случаях.

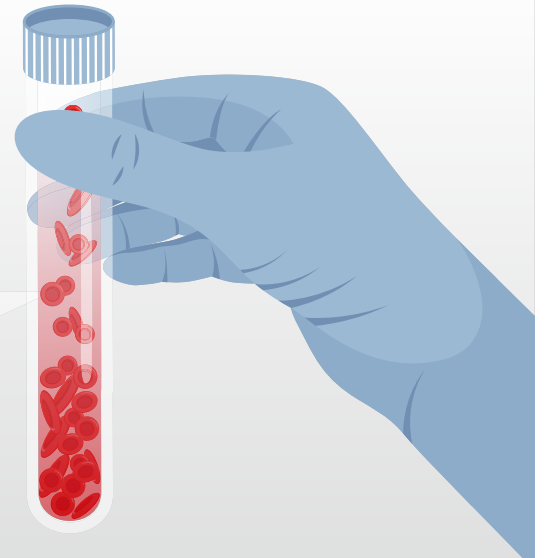
По сравнению с традиционными анализаторами клеток, новое решение Mindray обладает многими выдающимися функциями.

Анализатор морфологии оснащен встроенной сверхстабильной системой защиты от вибраций SOLID ROCK. Неоднократно проверенный новый аэрокосмический материал может обеспечить жесткость, необходимую анализатору при высокоскоростном движении. Стабильная структура и усовершенствованный алгоритм высокочастотной экспозиции позволяют учитывать небольшие горизонтальные и вертикальные возмущения, обеспечивая быстрый, точный и надежный анализ клеток. На случай возникновения технических проблем во время обследования анализатор морфологии клеток поддерживает режим многотерминальной удаленной проверки, что позволяет немедленно получить консультацию.



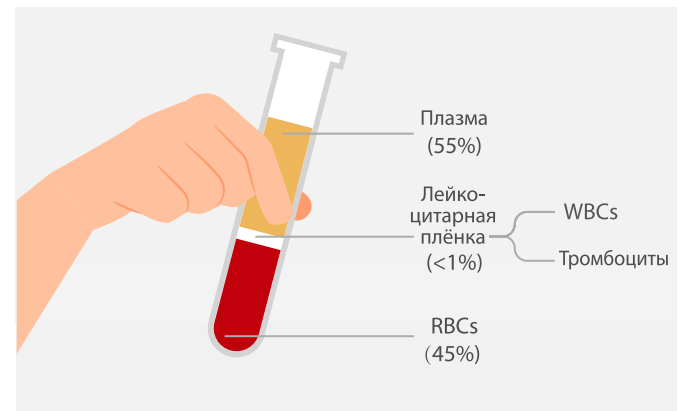
Автоматический анализатор морфологии клеток Mindray обеспечивает более точный и надежный морфологический анализ благодаря передовой технологии в данной области. Решая ключевые проблемы морфологического анализа, Mindray предлагает комплексное решение для автоматического анализа крови, обеспечивающее надежность и точность результатов и удовлетворяющее требованиям к эффективности лабораторий во всем мире.

Краткие сведения о скорости оседания эритроцитов (СОЭ), часть А



Что такое скорость оседания эритроцитов

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), определяемая по методу Вестергрена, измеряет, насколько быстро эритроциты (RBCs) оседают на дне пробирки для проб крови в миллиметрах (мм) за один час.

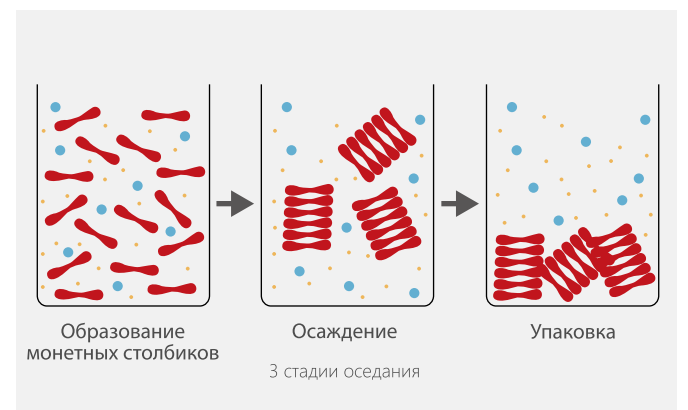


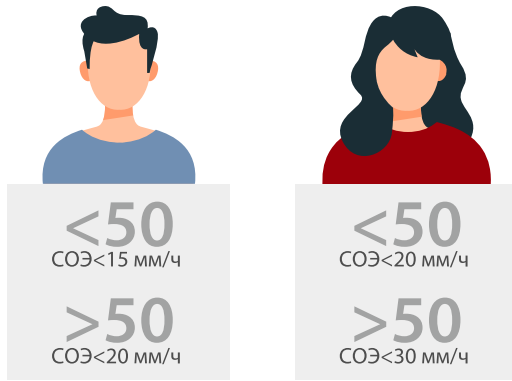
0 минут > 15 минут > 30 минут > 60 минут

Если оставить кровь в вертикально стоящей пробирке, оседание со временем увеличивается, но СОЭ остаётся неизменной, что указывает на то, как быстро происходит оседание.

Пробирка Вестергрена + Антикоагулянт

Бедная кислородом кровь





СОЭ увеличивается с возрастом



Факторы, влияющие на оседание

Любой фактор, увеличивающий образование монетных столбиков, повышает СОЭ

Повышение уровня фибриногена в плазме
↓
Осаждение ↑
↓
СОЭ ↑

Повышение уровня иммуноглобулинов
↓
Осаждение ↑
↓
СОЭ ↑

например, Повышение уровня фибриногена/иммуноглобулина

Любой фактор, препятствующий оседанию, снижает СОЭ

Противоположности притягиваются, подобные отталкиваются

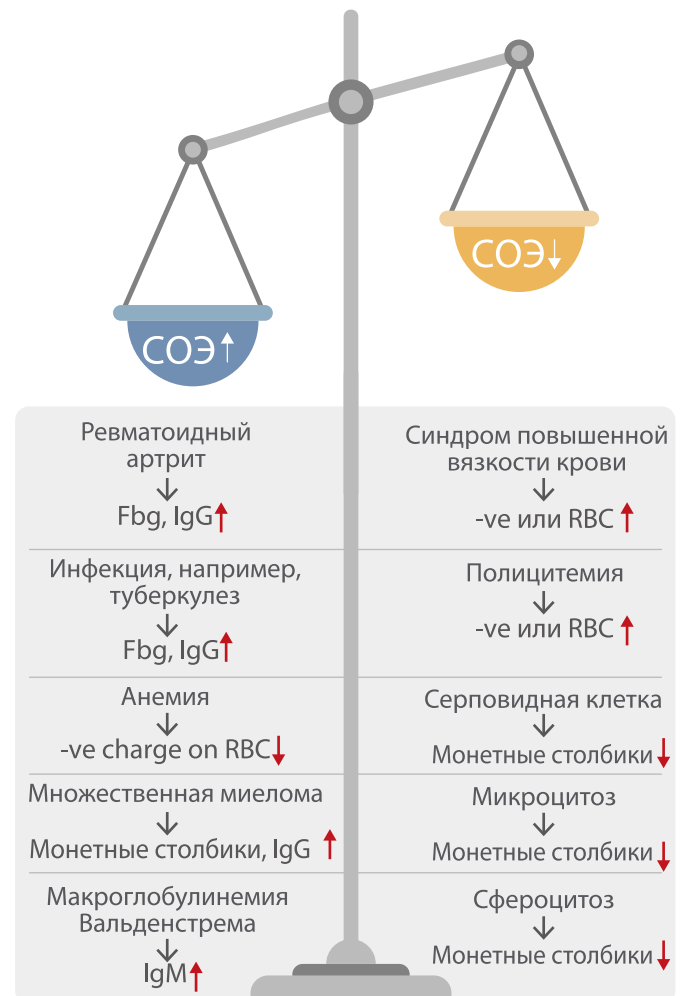
Отталкивание

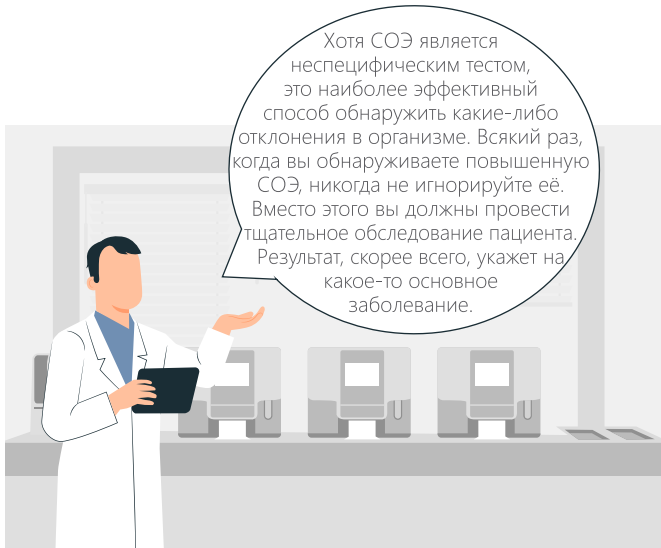
Почему эритроциты имеют отрицательный заряд? Это связано с тем, что эритроциты имеют клеточную мембрану (липидный бислой), а отрицательные заряды исходят в основном от углеводов клеточной мембраны.

Образование монетных столбиков уменьшается из-за отрицательных зарядов на поверхности эритроцитов → Осаждение ↓ → СОЭ ↓

например, Отрицательные заряды на поверхности эритроцитов

Условия, влияющие на СОЭ

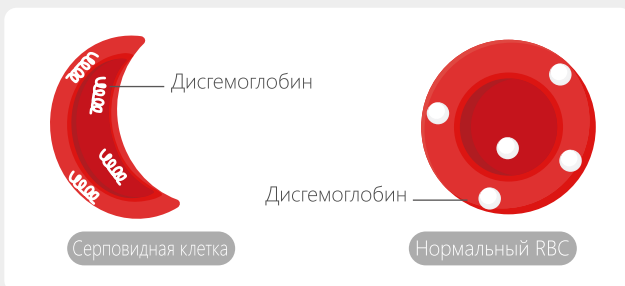




Перед тем, как мы перейдём к следующему уроку, вот несколько советов для вас.

В целом СОЭ имеет более высокую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность (NPV), но более низкую специфичность и положительную прогностическую ценность (PPV).

- СОЭ является очень важным показателем для исключения гигантоклеточного артериита.
- При серповидно-клеточной анемии
 - бессимптомное течение → СОЭ ↓
 - болезненный криз → воспаление → Фибриноген ↑ → СОЭ ↑
- Серповидноклеточная фракция → нет серповидноклеточных клеток → нормальная СОЭ



- В случае любого воспаления будет обнаружено повышение как СОЭ, так и СРБ.
- СОЭ начинает повышаться через 24-48 часов после начала воспаления.
- Повышение СОЭ является одним из второстепенных критериев диагностики ревматизма.

Вскоре компания Mindray запустит новую серию гематологических исследований, включающую анализ общего анализа крови и СОЭ. Следите за глобальным мероприятием, посвящённым запуску проекта, которое состоится 1 марта!

Список литературы

- [1] Альдо Ф.Ф.Р, Луис Дж.С. Изменение скорости оседания эритроцитов у пациентов с лихорадкой денге: анализ 1398 случаев. Бразильский журнал инфекционных заболеваний: официальное издание Бразильского медицинского общества инфекционных заболеваний 2009;12(6):472-5.
- [2]. <https://labtestsonline.org.uk/tests/erythrocyte-sedimentation-rate-esr>
- [3]. <https://labs.selfdecode.com/blog/erythrocyte-sedimentation-rate-esr-high-low-levels-how-to-decrease-it/>
- [4]. Рекомендации ICSH по измерению скорости оседания эритроцитов. Международный совет по стандартизации в гематологии (Группа экспертов по реологии крови). Журнал клинической патологии 1993 Mar;46(3):198-203. [Бесплатная статья PMC] [PubMed]

Применение анализов CBC, ESR и CRP, часть Б



Три рутинных лабораторных теста



Анализ крови, мочи и кала — три распространенных теста в клинических лабораториях. Среди них анализ крови является наиболее важным способом отслеживания общего физического самочувствия.

В прошлом рутинные анализы крови выполнялись вручную с помощью микроскопа, гемоцитометра Нойбауэра, колориметра Сахли и штатива для пробирок для определения СОЭ.



Помимо общего анализа крови (CBC) и дифференциального подсчета лейкоцитов (DIFF), которые стали полностью автоматизированными, другие простые, но трудоемкие анализы крови, такие как СОЭ и CRP, также переходят от ручных методов к автоматизированному анализу. Для облегчения работы были разработаны интегрированные системы.



Гематологический анализатор с CRP



Цифровой анализатор морфологии клеток

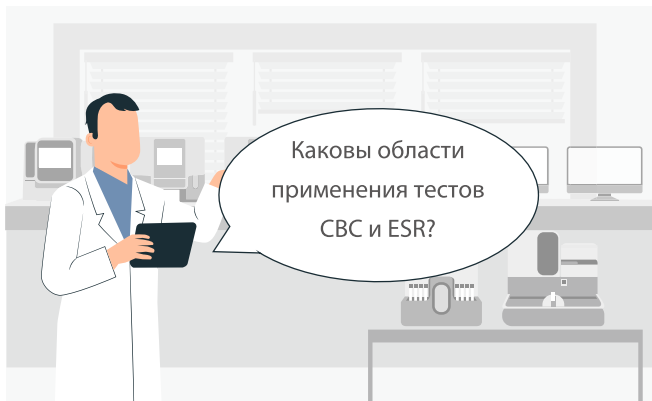


Гематологический анализатор с СО₂



Гематологический анализатор BC-6800Plus

В настоящее время

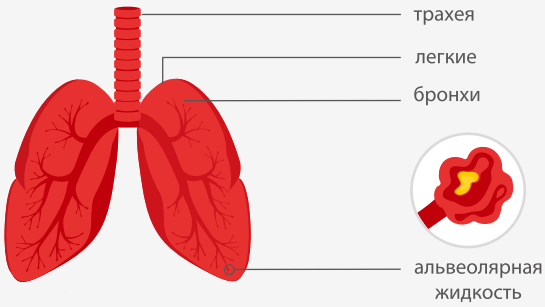


Исследование А

Сравнение чувствительности различных исследований для диагностики внебольничной пневмонии (ВП)

Диагностика легочных заболеваний

Пневмония легких



- трахея
- легкое
- бронхи
- альвеолярная жидкость

Возрастная группа



От 1 месяца до 5 лет

Диагностические методы



Рентген грудной клетки



Посев крови



С-реактивный белок (CRP) сыворотки, скорость оседания эритроцитов (ESR), общее количество лейкоцитов (TLC)

Результаты

Диагностический метод	Положительный	N=? (Всего n= 66)
Рентгенограммы грудной клетки	93.9%	62
Посев крови	6.1%	4
CRP	90.9%	60
ESR	72.7%	42
TLC	48.5%	38

Вывод

Как анализ CRP, так и анализ ESR можно использовать в качестве альтернативы рентгенографии грудной клетки в периферийных центрах, где нет рентгеновских аппаратов.

Исследование Б

Повышенная скорость оседания эритроцитов является прогностическим фактором интерстициального заболевания легких и смертности при дерматомиозите: ретроспективное когортное исследование в Корее

Возрастная группа

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является основной причиной смерти больных дерматомиозитом (ДМ). Это исследование было направлено на изучение возможности применения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в качестве предиктора ИЗЛ и прогностического маркера смертности у пациентов с ДМ.

Целевая группа

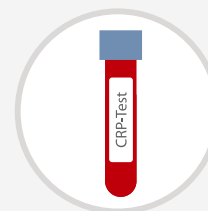


144 больных ДМ, в том числе 28 пациентов с клиническим амиопатическим ДМ (КАДМ).

Методы



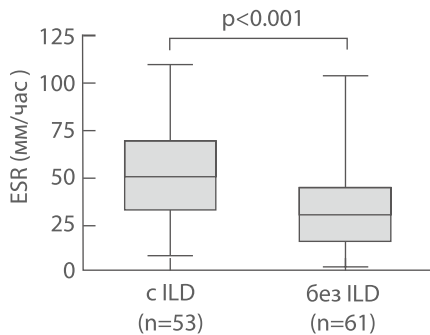
Диагностика ИЗЛ:
Компьютерная томография высокого разрешения (HRCT)



Изучение связи между повышенной СОЭ, легочной недостаточностью и смертностью

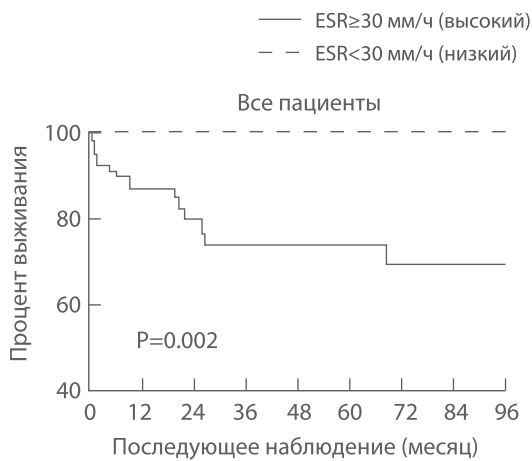
Результаты

Взаимосвязь повышения исходной СОЭ с поражением легких у больных ДМ.



Уровни СОЭ на момент постановки диагноза ДМ были выше у больных с ИЗЛ, чем у больных без ДМ.

Повышенная СОЭ была прогностическим признаком летальности.



	44	32	22	18	14	11	5	2	0
Низкий	44	32	22	18	14	11	5	2	0
Высокий	70	43	29	21	18	17	11	5	2
	Номер под угрозой								

Смертность от всех причин у пациентов с исходной СОЭ ≥ 30 мм/час была выше, чем у пациентов с исходной СОЭ < 30 мм/час. У больных ДМ с нормальной исходной СОЭ летальных исходов не наблюдалось даже через 8 лет наблюдения.

Заключение

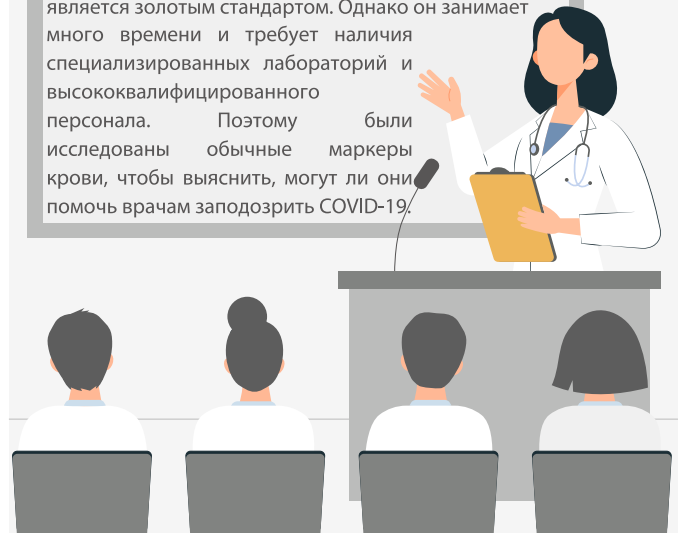
Повышенная СОЭ связана с повышенной смертностью больных ДМ вследствие дыхательной недостаточности. Таким образом, мониторинг СОЭ должен быть неотъемлемой частью клинической помощи больным ДМ.

Применение при covid-19

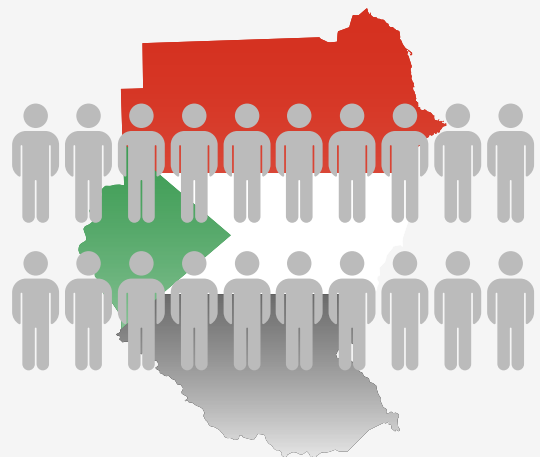
Исследование С

Маркеры крови (процентное содержание лимфоцитов, нейтрофилов, CRP и ESR) могут помочь определить приоритетность ОТ-ПЦР-тестирования у пациентов с подозрением на Covid-19 в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения.

Метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (rRT-PCR) является золотым стандартом. Однако он занимает много времени и требует наличия специализированных лабораторий и высококвалифицированного персонала. Поэтому были исследованы обычные маркеры крови, чтобы выяснить, могут ли они помочь врачам заподозрить COVID-19.

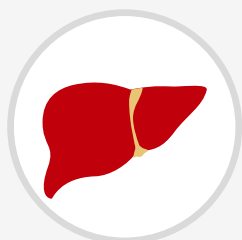


Целевая группа

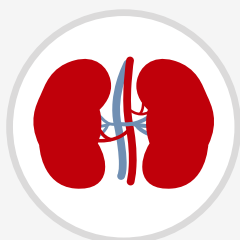


56 пациентов с COVID-19 из Судана

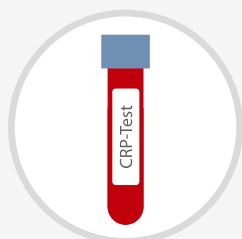
Методы



тесты функции печени (LFT)



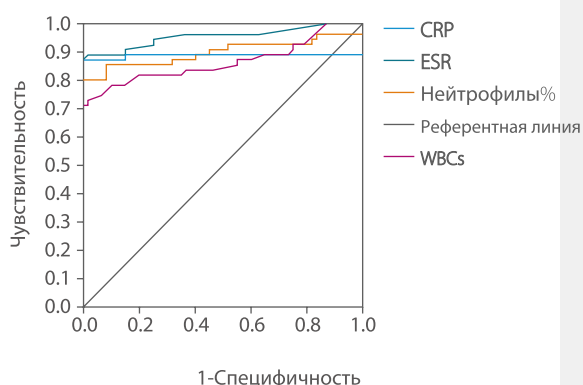
почечные функциональные тесты (RFT)



общий анализ крови (CBC), CRP, ESR

Результаты

Процент лимфоцитов показал снижение до 9,2 (значение $P = 0,000$) и значительное увеличение нейтрофилов до 83,05 (значение $P = 0,005$), ESR до 65,54 (значение $P = 0,000$) и CRP до 91,07 (значение $P = 0,000$).



Кривая рабочих характеристик приемника (ROC)/площадь под кривой (AUC) обеспечивала результат вытеснения лимфоцитов % в качестве предиктора с площадью 92% под кривой, нейтрофилами 90% и СОЭ 95,8%.

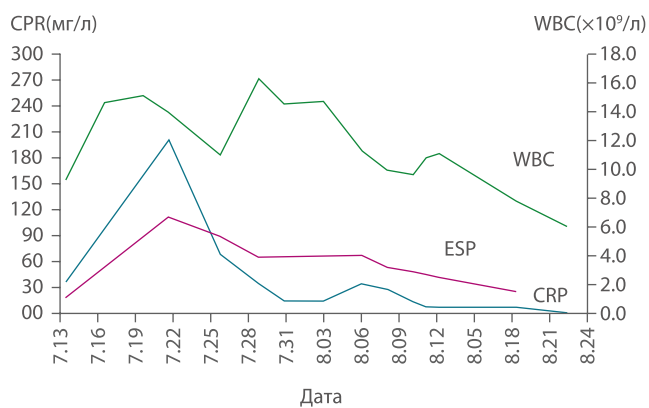
Процент выявления COVID-19 положительной ОТ-ПЦР (98%) для лиц с подозрением на использование ROC показал наилучшее пороговое значение $\leq 21,8\%$ для лимфоцитов, $\geq 67,7$ для нейтрофилов, $\geq 37,5$ для СОЭ, $\geq 6,2$ для CRP и $\geq 7,15$ для лейкоцитов.

Заключение

Процентное содержание лимфоцитов, нейтрофилов, CRP и ESR можно использовать в качестве маркеров для COVID-19, помогая определить приоритетность лиц для тестов ОТ-ПЦР.

Диагностическая ценность комбинированных тестов СОЭ и лейкоцитов при воспалении.

- ESR и CRP являются традиционными биомаркерами воспаления.
- Повышенные уровни указывают только на то, что где-то в организме есть очаг воспаления, но тесты не могут определить точное местонахождение воспаления.
- ESR и CRP смогут использоваться в качестве рутинных вспомогательных средств для выявления воспалений и мониторинга эффективности лечения.
- После обнаружения высоких уровней пациенту следует проходить повторное обследование каждые 1–3 месяца, чтобы определить, помогает ли лечение уменьшить воспаление.



Взаимосвязь между изменением маркеров воспаления (лейкоциты, ESP и CRP) и применением антибиотиков во время госпитализации.



Список литературы

- [1] Sections 1–4, Chapter Two in Volume I of Clinical Laboratory Medicine Foundation (Version 2), China Medical Science and Technology Press
- [2] Section I FBC Tests in Chapter 2 of Manual for Clinical Laboratory Diagnosis, People's Military Medical Press
- [3] Routine Blood Tests in User Manual for Tests (Version 2), Peking University Shenzhen Hospital
- [4] Lakhani D, Muley P. The association of positive chest radiograph and laboratory parameters with community acquired pneumonia in children. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013; 7(8):1629-1631
- [5] Dhairya L, Prasad M. The Association of Positive Chest Radiograph and Laboratory Parameters with Community Acquired Pneumonia in Children. Journal of diagnostic research. 7(8): 1629–1631. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5132.3222, 2013
- [6] Dong J, Eun Y. Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate Is Predictive of Interstitial Lung Disease and Mortality in Dermatomyositis: a Korean Retrospective Cohort Study. J Korean Med Sci. 2016; 31(3): 389–396. doi: 10.3346/jkms.2016.31.3.389

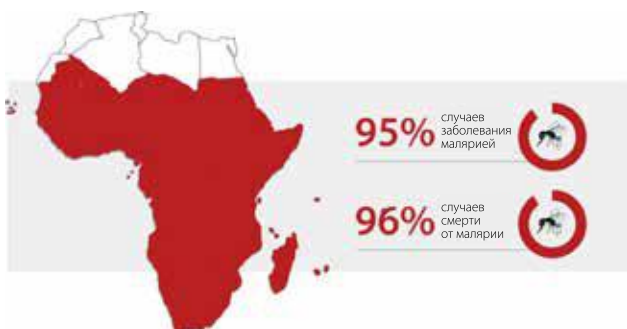
НемаBook

Глава 16

25 апреля -  Всемирный день борьбы с малярией

Краткие факты о малярии

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году во всем мире был зарегистрирован, по оценкам, 241 миллион случаев заболевания малярией, а предполагаемое число случаев смерти от малярии в этом году составило 627 000. На африканский регион приходится 95% случаев заболевания малярией и 96% случаев смерти от малярии. По оценкам, 80% всех случаев смерти от малярии в регионе приходится на долю детей в возрасте до 5 лет [1].



Источник: Всемирная организация здравоохранения

«Золотой стандарт» диагностики

Согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), малярию можно диагностировать с помощью трех распространенных методов: микроскопии, диагностических экспресс-тестов (ДЭТ) и серологического исследования. Микроскопическое исследование остается «золотым стандартом» для лабораторного подтверждения малярии. Определение вида основано на морфологических характеристиках четырех видов малярийных паразитов человека и инфицированных эритроцитов. Кроме того, все положительные ДЭТ должны сопровождаться микроскопией.



Три распространенных метода выявления малярии

По указанию медицинского работника эти тесты должны проводиться сразу, без промедления. Для надлежащего лечения пациентов, инфицированных малярией, крайне важно, чтобы медицинские работники получали результаты этих тестов в течение нескольких часов [2].

Тем не менее, многие факторы могут повлиять на выбор лабораторией микроскопии в качестве диагностического инструмента для малярии, включая навыки персонала лаборатории, нагрузку, эпидемиологию малярии и возможное использование микроскопии для других заболеваний [3].

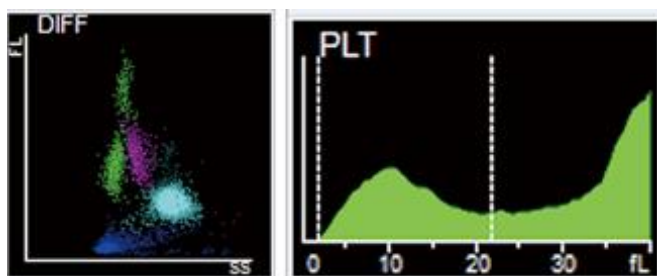
Быстрая, простая и четкая визуализация паразитов в клетках крови с помощью микроскопии является ключевым фактором.

Клинический случай

В Европе ежегодно регистрируется около 8000 случаев завозной малярии, большинство из которых вызвано *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) [4]. Рост числа случаев заражения малярией стал причиной беспокойства в Испании [5, 6]. Чтобы врачи могли действовать быстро и обеспечить эффективное лечение инфицированных иммигрантов и летних путешественников, важно получать диагностические сведения с помощью микроскопических первичных проверок.

Доктор Анна Мерино из центральной лаборатории больницы в Барселоне, Испания, поделилась недавним случаем в ее лаборатории.

48-летний мужчина был госпитализирован в больницу с высокой температурой. На гематологическом анализаторе Mindray BC-6800 Plus был проведен анализ клеток крови. Низкое количество тромбоцитов ($66 \times 10^9/\text{л}$), присутствие незрелых гранулоцитов, атипичные лимфоциты, а также аномальная гистограмма тромбоцитов потребовали, согласно правилам, повторного исследования.

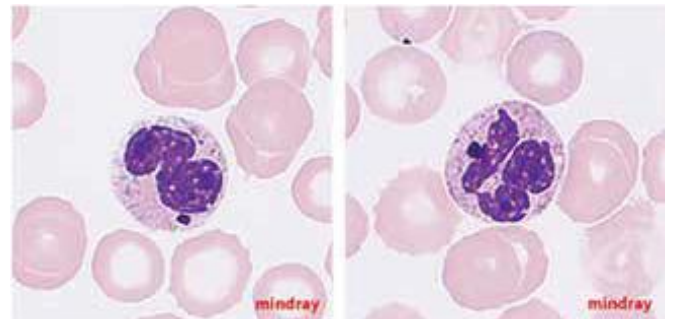


Был проведен анализ мазка крови с помощью автоматического поскрасчика Mindray SC-120. Затем мазок загрузили в автоматический цифровой анализатор морфологии клеток. Через пару минут сканирование было завершено.

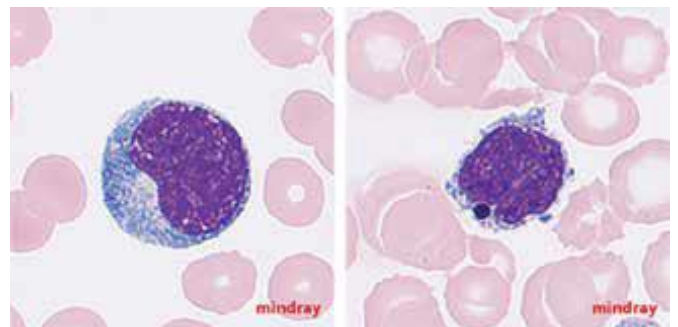


Цифровой анализатор морфологии клеток Mindray

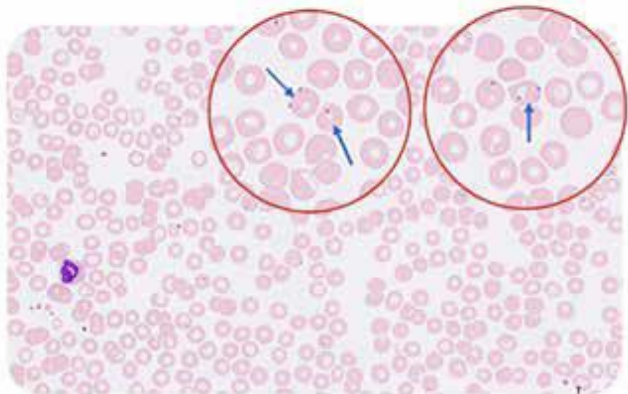
При анализе клеток было выявлено несколько важных морфологических находок. Наличие включений в красных кровяных тельцах (эритроцитах) было первым и наиболее важным открытием, которое соответствовало паразитам, вызываемым малярией. Другой важной находкой были пигменты, производимые малярийными паразитами, внутри нейтрофилов (пигменты Маурера).



В мазке были обнаружены атипичные лимфоциты, отмеченные гематологическим анализатором. Некоторые лимфоциты также содержали пигменты, обусловленные малярией.



При внимательном взгляде на экран сканирования эритроцитов можно было обнаружить несколько зараженных эритроцитов (обозначено стрелками).



Экран сканирования эритроцитов со стрелками

Из опыта доктора Анны Мерино: «На изображении четко виден образец крови, соответствующий пациенту, инфицированному малярией (вид *P. falciparum*), поскольку мы можем наблюдать двух или более паразитов внутри эритроцитов и две точки хроматина». Был составлен краткий отчет, который передли клиницистам. Анализ методом толстой капли в микробиологической лаборатории подтвердил диагноз. Во время следующей медицинской консультации пациент признался, что однажды он ездил на Берег Слоновой Кости в Западной Африке. Пациент немедленно получил лечение артесульфатом (Eurartesim(R) 320/40 мг) и быстро выздоровел, как и ожидалось.

Новый цифровой морфологический анализатор Mindray обеспечивает более быстрое сканирование и более четкую визуализацию состояния, облегчая традиционное микроскопическое исследование, обеспечивая точную диагностику и эффективное лечение с помощью современных процедур клинического/тестирования.



Список литературы:

- [1] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
- [2] https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/diagnostic_tools.html
- [3] Ngasala, B., Bushukatale, S. Evaluation of malaria microscopy diagnostic performance at private health facilities in Tanzania. *Malar J* 18, 375 (2019).
- [4] European Centre for Disease Prevention and Control. Malaria. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020
- [5] Pousibet-Puerto, J., Lozano-Serrano, A.B., Soriano-Pérez, M.J. et al. Migration-associated malaria from Africa in southern Spain. *Parasites Vectors* 14, 240 (2021).
- [6] Domínguez García, M., Feja Solana, C., Vergara Ugarriza, A. et al. Imported malaria cases: the connection with the European ex-colonies. *Malar J* 18, 397 (2019).

Клиническое значение общего анализа крови и СОЭ, часть С



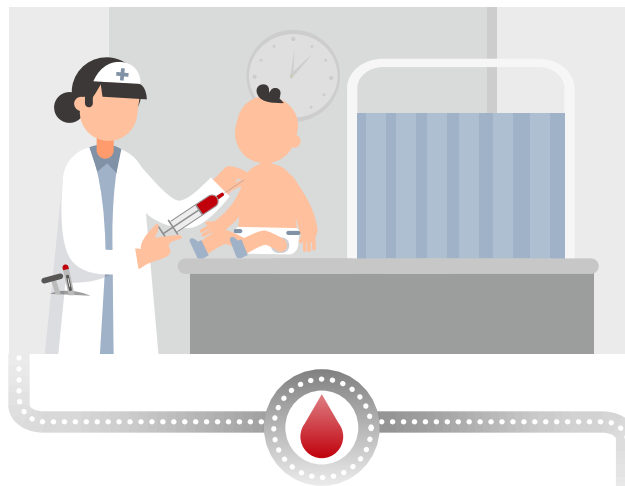
В последних двух главах мы говорили о том, что такое СОЭ и о применении анализа СОЭ, CRP и общего анализа крови. СОЭ является реактантом острой фазы и является маркером воспаления. Он коррелирует с активностью заболевания и реакцией на терапию. Мы понимаем, что отдельных тестов недостаточно для подтверждения какого-либо диагноза, но они дают нам важные сведения.

Сегодня все эти тесты могут быть выполнены с помощью автоматизированного анализатора. Вам больше не нужно делать это самостоятельно. Это помогает оптимизировать рабочий процесс лаборатории и позволяет пациентам получить диагноз в кратчайшие сроки.

Итак, каковы преимущества автоматического измерения СОЭ с помощью общего анализа крови с точки зрения клинической лаборатории?

Преимущества с точки зрения клинической лаборатории

Уменьшение объема забора крови у пациентов, особенно у детей и пожилых людей



Для тестов СОЭ и общего анализа крови требуется только одна пробирка крови, что снижает объем работы по забору крови и затраты на оплату труда и расходные материалы.



Упрощенный рабочий процесс

Интегрированная машина ERS по сравнению с ручным методом ERS в рабочем процессе

сначала CBC

Регистрация образцов	01	Сканирование кода/ ввод номера	02
Загрузка образца	03		04
Идентификация образцов для тестирования СОЭ	05	Анализ	06
		RCBC обзор и отчетность	
		Прием	
Сканирование кода/ ввод номера	07	Сканирование кода/ ввод номера	08
Качественное перемешивание	08	Качественное перемешивание	09
Открытие крышки	09	Открытие крышки	11
Загрузка образца	10	Аспирация	12
Тестирование	11	Фиксация	13
Закрытие крышки	12	Оставляем на 1 час	14
Сортировка и хранение	13	ESR обзор и отчетность	15
ESR обзор и отчетность	14	Возврат в штатив	16
		Ручной ввод отчета	17

ERS
(инструментальный метод)

ESR
(ручной метод)

Для ручного метода

- Дополнительные трубки
- Дополнительные кадры
- Требуется много времени
- Потенциальные угрозы биобезопасности из-за контакта с кровью в течение всего процесса

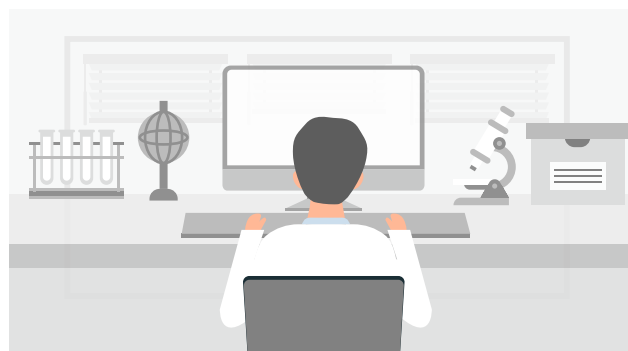
Для инструментального метода

- Дополнительные расходы на инструмент
- Дополнительные расходы на техническое обслуживание

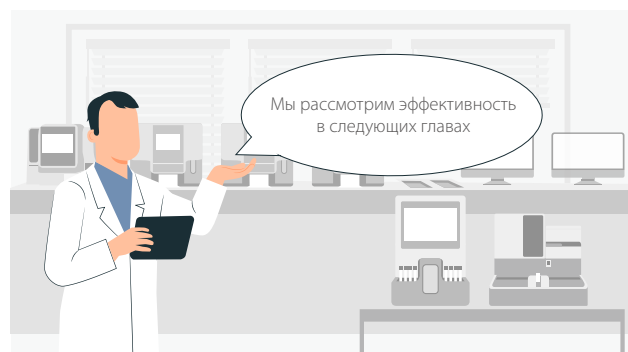
Сокращение времени выполнения работ (TAT)



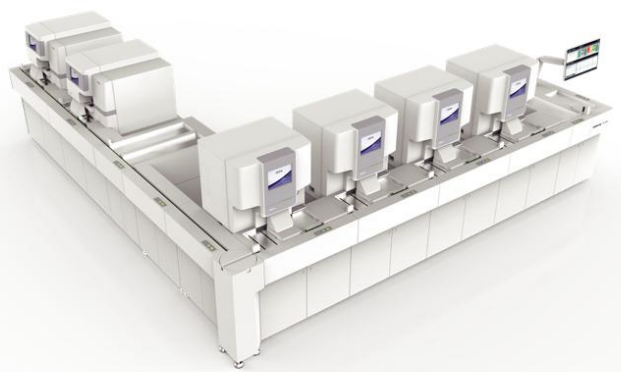
Как избежать ручного ввода неверных результатов



Общий анализ крови и другие параметры, а также результаты СОЭ будут объединены, а истинно отрицательные образцы будут автоматически подтверждены и затем переданы в ЛИС. Лаборантам нужно только проверить аномальные результаты.



В ближайшем будущем компания Mindray анонсирует новую, революционную серию гематологических анализаторов, которая включает в себя как общий анализ крови, так и тесты СОЭ. Оставайтесь с нами.



mindray

healthcare within reach

Подписывайся на Mindray в социальных сетях



Вступай в LabClub, всемирное сообщество специалистов лабораторий диагностики.



www.mindray.com

P/N: Англ-World Malaria Day:
Where do you find mauerer pigments? -210X4P-20220520
©2022 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. Все права защищены.