

Актуальные темы лабораторий и клиник

ЖУРНАЛ СИСМЕКС РУС 2/2018

xtra



Интервью со
**Светланой Алексеевной
Луговской**



Диагностические возможности

автоматизированного анализа
выпотных жидкостей при скрининге
атипичных клеток,
Ирина Борисовна Барановская

Клинический случай:

волосатоклеточный лейкоз,
хроническое В-клеточное
лимфопролиферативное заболевание,
Галина Юрьевна Ухова



ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ! Компания Сисмекс РУС рада приветствовать Вас на Страницах второго в 2018 году издания Сисмекс Xtra, выход которого приурочен к IV Российскому конгрессу лабораторной медицины.

Мы с большой радостью спешим сообщить Вам, что в сентябре японская корпорация Сисмекс отмечает своё 50 – ти летие! Мы отмечаем это событие с нашими пользователями, сотрудниками и, конечно, с Вами - читателями журнала. Многие из Вас знают, что Сисмекс является разработчиком первого автоматического гематологического анализатора в 1978 году.

С тех пор корпорация Сисмекс постоянно инвестирует в научные исследования и выпускает новые поколения самых востребованных в мире анализаторов. Компания также является пионером в области анализа мочи и гемостаза. Следуя своей миссии «Shaping the Advancement of Healthcare» компания продолжает вносить свой вклад в развитие здравоохранения, помогая пациентам и врачам проводить своевременную и точную диагностику заболеваний.

Сотрудники компании Сисмекс РУС вместе с нашими пользователями уже на протяжении многих лет успешно проводят внедрение в практику новых технологий Сисмекс, обучают врачей и пациентов. Мы оказываем профессиональный сервис, консалтинг и постоянную поддержку наших пользователей.

История Компании, пройденный путь и традиции

помогают нам смело смотреть в будущее, продолжать двигаться вперед, навстречу новым исследованиям, открытиям и инновациям. Мы понимаем, 50 лет – это только начало! Впереди покорение новых вершин, новые успехи и новые интересные знакомства.

Как Вы уже заметили, в этот раз обложку журнала украсила фотография выдающегося специалиста, профессора, Доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической лабораторной диагностики РМАПО МЗ РФ, Светланы Алексеевны Луговской, жизнь и научная деятельность которой пересеклись с Компанией Сисмекс РУС и вылились в большое количество научных мыслей, актуальных образовательных докладов. В этот раз редакционный коллектив, будучи ценителями традиций, но и приверженцами инноваций, отошел от привычного формата интервью. Очень надеемся, что интервью со Светланой Алексеевной Вам понравится.

В этом номере Вы сможете ознакомиться с диагностическими подходами, позволяющими в кратчайшие сроки установить точный диагноз пациенту, определиться с лечебной тактикой. В очередной раз мы наблюдаем, как глубокие теоретические познания в комплексе с практическим опытом и желанием использовать новейшие алгоритмы в сочетании с общепринятыми диагностическими подходами позволяют специалистам выйти за рамки привычных решений, показать значимость лабораторной диагностики в клинической практике и в жизни пациентов.

Неизменно Сисмекс РУС продолжает поддерживать научные исследования, проводимые на территории Российской Федерации и призывает всех желающих проводить исследовательские работы на оборудовании Сисмекс. Мы предлагаем Вам использовать ретикулоцитарные индексы, фракции незрелых тромбоцитов, расширенные параметры воспаления, гемостазиологические параметры и показатели, определяемые на мочевых анализаторах. Всегда ждем Ваши размышления, выводы и интересные клинические случаи. Полученные материалы будут представлены широкой аудитории читателей и, что очень важно, обогатят научную базу России!

Традиционно мы благодарим всех врачей, которые предоставили свои материалы к публикации. Благодаря Вашему невероятному трудолюбию и любознательности мы можем с гордостью предоставить очередной выпуск журнала Xtra.

Елена Козырева

Генеральный Директор ООО
Сисмекс РУС

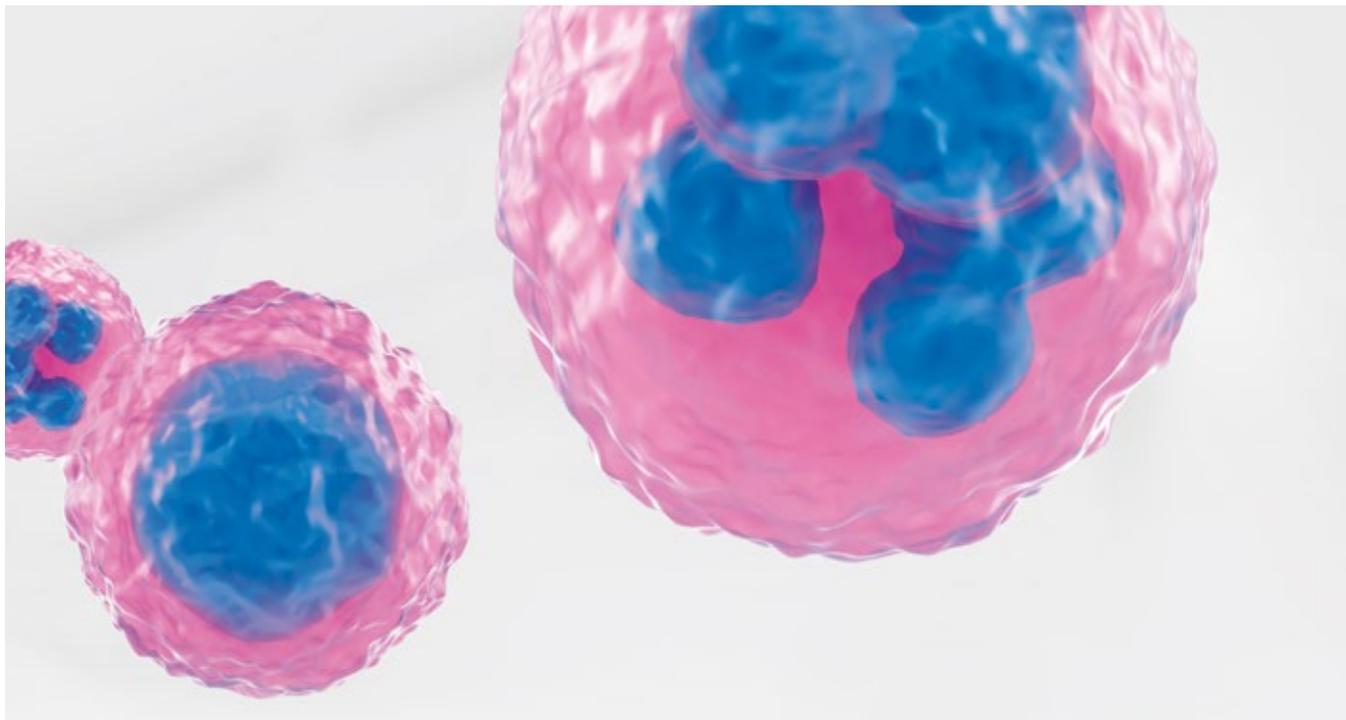
Елена Кинаш

Менеджер по маркетингу

Лариса Шибина

Менеджер по научной
поддержке

СОДЕРЖАНИЕ



Слово руководства компании Сисмекс РУС

2 |

Новости компании

4 | Обзор клинических конференций Сисмекс РУС

6 | Интервью со Светланой Алексеевной Луговской

Научная библиотека Сисмекс

10 | Диагностические возможности автоматизированного анализа выпотных жидкостей при скрининге атипичных клеток

14 | Использование СВС-О concept в практике большой централизованной лаборатории

20 | Лабораторная оценка тромбофилии

Клинические случаи из практики наших пользователей

28 | Гликозурия и кетонурия

32 | Волосатоклеточный лейкоз

38 | Трансформация миелофиброза в острый лейкоз

Академия Sysmex – система знаний и профессионального роста

42 | Выйди на новый уровень в гемостазе!

43 | Информационные ресурсы Сисмекс



II Всероссийский Съезд пользователей гематологических анализаторов Sysmex серии XN

Обзор клинических конференций Сисмекс РУС

Год от года неуклонно растет количество и повышается уровень мероприятий, проводимых компанией. Мы стремимся устанавливать для себя новые стандарты качества и максимально им соответствовать.

В 2018 году продолжилась наша активная работа по взаимодействию с пользователями. Мы приняли участие во множестве конференций в Краснодаре, Казани, Челябинске, Архангельске, Вологде, Чите, Омске и многих других городах. Также активно развивается сотрудничество со Школой Гемостаза, мероприятия которой («Тромботические и геморрагические ослож-

нения в акушерстве-гинекологии и кардиологии») прошли в Уфе и Ростове-на-Дону.

22 марта состоялся II Всероссийский Съезд пользователей гематологических анализаторов Sysmex серии XN: Путь успеха. Мероприятие проводится каждые два года и собирает пользователей анализаторов серии XN со всей России. На этот раз его участниками стали более

120 человек из нескольких стран. В качестве лейтмотива Съезда использовалась комбинация из истории развития гематологических анализаторов и концепции цветовой дифференциации каналов анализаторов XN, что нашло свое отражение практически в каждом аспекте мероприятия.

В рамках Второго Съезда были представлены доклады и презентации специально приглашенного гостя доктора Рамона-Симона Лопеза, Sysmex America; д.м.н., заведующей централизованной клиничко-диагностической лабораторией ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей», профессора кафедры Факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Елены Леонидовны Семикиной; д.м.н., профессора кафедры КЛД ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ Светланы Алексеевны Луговской, а также многих других специалистов.

Также в марте прошла международная специализированная выставка по лабораторной медицине «Лабораторная диагностика – 2018». В рамках выставки от компании Сисмекс в секции по Лабораторной гематологии выступили специальные гости: Юрген Ридл, специалист клинической химии Лаборатории Result, Нидерланды, а также Надежда Александровна Елисеева, врач КЛД Областной детской клинической больницы №1.

В секции приняло участие более 100 человек. Доклады зарубежных лекторов вызвали огромный интерес слушателей, а за электронными копиями презентаций выстроилась живая очередь из гостей.

4 июня, в г. Санкт-Петербурге, состоялся VI Научный Симпозиум Сисмекс «Инновации и традиции в современной лабораторной медицине: вместе на шаг вперед».

Мероприятие прошло в историческом центре Санкт-Петербурга, на старейшей магистрали Петроградского острова, в гостинице «Введенский». В его стенах учился великий русский поэт Александр Блок, а в свое время проходил производственную практику Юрий Гагарин.

В рамках научной программы вниманию гостей были представлены доклады о новейших исследованиях в области гематологии, анализа мочи и гемостаза, проведенных как в России, так и в западноевропейских странах.

К сожалению, объем рубрики не позволяет рассказать вам обо всех наших мероприятиях, поэтому следить за нашими анонсами и отчетами и получать самую актуальную информацию вы можете на сайте www.sysmex.ru, наших официальных страницах в Twitter и Facebook, а также YouTube-канале Sysmex RUS. Все самое интересное впереди! ■



VI Научный Симпозиум Сисмекс



Рамон-Симон Лопез, II Всероссийский Съезд пользователей анализаторов XN

Луговская Светлана Алексеевна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики РМАПО МЗ РФ.



Луговская Светлана Алексеевна

Окончила ординатуру и аспирантуру на кафедре клинической лабораторной диагностики ЦОЛИУВ, работала ассистентом, доцентом, в том числе на кафедре иммунологии.

В 1998 г. защитила докторскую диссертацию по специальности 14.00.46 «Клиническая лабораторная диагностика» на тему «Характеристика гемопоэза при опухолевых и реактивных пролиферациях моноцитов/макрофагов».

Более 10 лет возглавляла московское общество клинической лабораторной диагностики, член редколлегий журналов «Клиническая лабораторная диагностика», «Лаборатория».

Автор нескольких монографий и учебных пособий: «Гематологический атлас», «Лабораторная гематология», «Лабораторная диагностика анемий», Гематология пожилого возраста «Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов», «Ретикулоциты» и других, электронной версии гематологического атласа.

Светлана Алексеевна, большое Вам спасибо, что нашли время и согласились ответить на наши вопросы. Думаю, что всем будет интересно узнать о Вашем карьерном пути, как он развивался, и как Вас привело в гематологию?

Спасибо за вопрос, начну с самого начала. Я родилась в Крыму, г. Алупка. Закончила среднюю школу в г. Ялта, после окончания поступила в Симферополе в Крымский Государственный Медицинский Институт на педиатрический факультет, со второго курса уже училась на лечебном факультете. Что естественно, про лабораторную диагностику мы тогда вообще не знали, был лишь очень короткий цикл на 3 курсе на пропедевтике. Там мы впервые увидели камеру Горяева, микроскоп, даже как-то считали лейкоциты. На этом курс заканчивался. И, честно говоря, когда я впервые попала в лабораторию на 5-ом курсе и увидела там банки с мочой, с выпотной жидкостью, она произвела на меня какое-то ужасное впечатление, и я сказала себе, что никогда в жизни я здесь работать не буду. Даже про эту специальность я тогда не знала и видела себя исключительно в роли кардиолога. В то время я увлекалась расшифровкой электрокардиограмм, и для меня кардиологическое направление казалось наиболее интересным.

Это неожиданно, и каким образом в Ваши планы вмешалась гематология?

Так случилось, что на 6-ом курсе Института я вышла замуж за москвича и невольно оказалась в Москве. По счастливому стечению обстоятельств одновременно и моего отца перевели по работе в Москву, и вся моя семья оказалась здесь.

К этому времени возникли новые знакомые, которые посоветовали мне попробовать себя в клинической лабораторной диагностике и именно в направлении «Гематология», о которой я на тот момент знала очень мало. В медицинском институте у нас был лишь двухнедельный цикл по гематологии с демонстрацией очень тяжелых

больных, которые оставили довольно тяжелое впечатление о профессии, особенно на всю жизнь запомнился молодой пациент с лимфогранулематозом в терминальной стадии. Тогда я для себя четко решила, что Гематология – это что-то очень тяжелое, и вряд ли я свяжу себя с этой специальностью.

И все, чему я в своей жизни когда – либо говорила: «Нет, этого никогда не будет!», - всегда, как итог, меня настигало.

Когда я приехала в Москву и не знала, куда мне идти дальше, так как интернатуру после переезда я естественно потеряла, так случилось, что мне посоветовали поступить в ординатуру именно по специальности «Клиническая лабораторная диагностика» в Центральный Институт усовершенствования врачей. Вот так я оказалась на кафедре КЛД, которая базировалась в Больнице

«И все, чему я в своей жизни когда – либо говорила: «Нет, этого никогда не будет!», - всегда, как итог, меня настигало.»

им. С.П.Боткина, и конечно первые месяцы работы в ординатуре давались мне достаточно сложно. Мне не слишком нравилась моя новая специальность. Но все-таки как-то сразу открыла для себя гематологию и познакомилась с врачами гематологами, работающими в этой больнице, моими ровесниками, тоже ординаторами, и между нами сразу сложился контакт. В то время базой ЦОЛИПК (институт переливания крови) являлась больница им. С.П.Боткина и в гематологическом отделении работали научные сотрудники этого института, многие из которых являлись достаточно известными гематологами в СССР, например, профессор Мокеева Наталья Александровна, которая была моим вторым руково- ➤

«...важно иметь четкую картину опухолевой клетки, знать не только морфологию и иммунофенотип, но и что у нее происходит внутри, в самом геноме ...»

дитем по кандидатской диссертации. Углубившись в гематологию, я поняла, что здесь найду свое место. Кафедрой клинической лабораторной диагностики заведовала профессор Морозова Виктория Тазаретовна, которая сочетала в себе функции клинициста и специалиста по лабораторной диагностике. Длительное время она была консультантом в городском гематологическом центре больницы им. С.П.Боткина, и привлекала ординаторов к работе на приеме гематологических больных.

После двухгодичной ординатуры была аспирантура, и темой моей кандидатской диссертации была: «Морфо-цитохимические и иммунологические особенности плазматических клеток при миеломной болезни». Виктория Тазаретовна поставила достаточно серьезную задачу: наладить иммунопероксидазный метод для диагностики лимфом и миеломы на препаратах крови и костного мозга, который впоследствии был нами запатентован и внедрен в практику.

После окончания аспирантуры я, сдав экзамен по клинической гематологии, защитила кандидатскую диссертацию в Институте переливания крови по специальности «Гематология», после чего, ввиду отсутствия ставок на кафедре, куда очень многие стремились попасть, я достаточно долгое время (около 3-х лет) работала старшим лаборантом. Перспектив стать ассистентом кафедры не предвиделось, и когда у нас открылся Московский факультет усовершенствования врачей, и в нем появились ставки, я попросилась на кафедру Иммунологии, которой руководил академик К.П. Кашкин, куда меня приняли на должность ассистента. У него на кафедре я проработала всего год до рождения второго ребенка.

Уже после декретного отпуска я вновь вернулась на кафедру лабораторной диагностики, здесь к этому времени была ставка старшего преподавателя. Тесная дружба с гематологами возобновилась, появились совместные научные темы, которые затем оформлялись

в диссертационные работы. Мне было приятно, что гематологи обращались ко мне с просьбой оценить изменения в кроветворении, морфологии и цитохимии опухолевых клеток при различных заболеваниях системы крови. Один из таких клиницистов, ныне известный гематолог, профессор, Лукина Елена Алексеевна, предложила заниматься изучением макрофагальной системы у больных с гистиоцитозами. О докторской диссертации я серьезно не задумывалась в то время, мне было просто интересно узнавать что-то новое. Постепенно накапливались собственные данные, в результате совместных работ оформилась и докторская диссертация. За время работы над докторской диссертацией под моим руководством было защищено 4 кандидатские диссертации, из них 3 созвучные тематике докторской, а одна – по исследованию ретикулоцитарных параметров при различных анемиях. Это была первая в России работа, сделанная Сергеем Мироновичем Коленкиным в МЦ ЦентрОбанка.

Я очень благодарна за помощь и поддержку тем людям, которые встретились мне в то время, и с которыми я продолжаю дружить до сегодняшнего дня. Так, с профессором Геннадием Ивановичем Козинцом, который руководил лабораторией гемоцитологии в гематологическом научном центре, мы сделали совместную работу по компьютерному анализу изображения моноцитов при гистиоцитозах. Защита докторской диссертации проходила в нашей академии (РМАПО) на ученом совете по КЛД, в то время это был первый Ученый совет по этой специальности в России. Спустя год я получила звание профессора и по сегодняшний день работаю на этой же кафедре в должности профессора.

Светлана Алексеевна, спасибо за подробный рассказ. А когда впервые столкнулись с автоматизацией ОАК?

На кафедре первый гематологический анализатор поя-

вился в конце 80х годов, это был 3-Diff анализатор фирмы Serono. Это была первая встреча с автоматизацией общего анализа крови, к которой мы подошли, разумеется, со всей ответственностью.

Мы начали проводить научные работы в области диагностики анемий с помощью автоматизированного общего анализа крови, и как раз на собственном опыте поняли значение эритроцитарных индексов.

Мы и сегодня продолжаем проводить научные исследования, используя все возможности современных гематологических анализаторов и все новые параметры, которые они позволяют получить.

Если говорить о различных индексах и новых параметрах, которые сегодня предлагает современный гематологический анализатор, нет ли ощущения, что часто они оказываются невостребованными, так как кажутся избыточными и ненужными?

Со стороны клиницистов действительно не востребованы многие гематологические параметры.

Здесь мне сложно сказать, почему это происходит. На одной из последних встреч с хирургами в крупной московской онкологической больнице я получила отзыв от аудитории, что слишком много показателей, и совсем не понятно, кто же должен это интерпретировать – клиницисты или сотрудники лаборатории. На мой взгляд, это должны интерпретировать врачи, им лишь надо натренировать себя на некоторые необходимые для них показатели. Например, у пациента есть анемия, сразу по эритроцитарным индексам дать ей характеристику, обязательно получить информацию о ретикулоцитах и, если есть возможность, о дополнительных ретикулоцитарных параметрах. По этим же показателям мониторировать их изменения на фоне терапии. Очень надеюсь, что со временем ситуация изменится и придет понимание. Одно из направлений работы нашей кафедры – это встречи именно с клиницистами из различных учреждений для популяризации гематологических параметров, чтобы донести их ценность и информативность.

Какие направления развития лабораторной службы Вам кажутся наиболее приоритетными на данный момент?

На данный момент я думаю, что это молекулярная диагностика. Область, которая очень бурно развивается в плане расшифровки различных молекулярных сигнальных механизмов, мутаций. Сейчас очень важно иметь четкую картину опухолевой клетки, знать не только морфологию и иммунофенотип, но и что у нее происходит внутри, в самом геноме, так как направление таргетной терапии сейчас также очень бурно разви-

вается и в онкологии, и в онкогематологии. Зная мишень, можно успешно использовать ее для эрадикации опухолевого клона. Например, если взять современную классификацию ВОЗ 2016 года, касающуюся острых лейкозов, то диагностика их исключительно молекулярно-генетическая, и к этому надо стремиться.

Какие проблемы Вам кажутся наиболее значимыми? Что бы Вы изменили?

Самая насущная проблема, которая очень сложно поддается изменениям – это преаналитический этап. Наверное, нужны какие-то кардинальные перемены для минимизации влияния человеческого фактора. Хочется донести до клиницистов, что эти проблемы чаще всего возникают не из-за того, что у нас некачественные приборы, а проблема начинается с самого начала: с подготовки к взятию крови у пациента. С экранов телевизоров мы нередко слышим, что абсолютно все анализы могут сдаваться без подготовки, не натощак, а после приема пищи, включая общий анализ крови. О чем в таком случае можно говорить? Это повлияет и на содержание гемоглобина, и на показатели липидного обмена. Поэтому преаналитический этап - очень важен, и над этой темой нам всем надо работать.

СВЕТЛАНА АЛЕКСЕЕВНА, И ЕЩЕ НЕМНОГО КОРОТКИХ ЛИЧНЫХ ВОПРОСОВ:

Ваши главные качества?

Ответственность, дисциплинированность.

Ваш главный недостаток?

Слишком близко к сердцу принимаю проблемы, возникающие в нашем обществе.

Ваше любимое занятие.

Слушать музыку.

Если бы не собой, кем бы Вы хотели быть?

Кардиологом.

Что Вы более всего ненавидите?

Ложь и предательство.

Кого Вы более всего не любите из исторических личностей?

Тех, кто ставил свои личные интересы и амбиции выше интересов общества.

Ваш любимый девиз?

Делай, что должен, и будь, что будет. ■

Диагностические возможности автоматизированного анализа выпотных жидкостей при скрининге атипичных клеток

ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Краснодар

В настоящее время в практику цитологической службы активно приходят автоматизированные технологии. Одна из них реализована в гематологическом анализаторе Sysmex XN, оснащённом блоком анализа биологических жидкостей (БЖ). При помощи Sysmex XN появилась возможность количественного учета каждой из лейкоцитарных популяций БЖ, а также оценка общего цитоза (ТС). Кроме того, важным аспектом автоматизированного анализа жидкостей является подсчет относительного и абсолютного содержания популяции высокофлуоресцентных молодых клеток (HF), с которой соотносится пролиферирующий мезотелий, мезенхима, плазмоциты, а также клетки злокачественных новообразований. Именно на показатель HF возлагают большие надежды в плане скрининга атипичных клеток в БЖ.

Цель исследования - анализ диагностических возможностей автоматизированного анализа биологических жидкостей.

МЕТОДЫ. Исследование проведено на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара. Ретроспективно проанализированы пять клинических случаев пациентов с асцитическим синдромом (1 мужчина, 4 женщины возрастом 44-77 лет). Пациенты поступили в хирургическое или гастроэнтерологическое отделение стационара в период с марта по август 2017 года.

Анализ выпотных жидкостей производился на анализаторе Sysmex XN-1000. В случае 5 биологическая жидкость исследовалась дважды с интервалом в три дня.

Исследовались следующие показатели БЖ: общий цитоз (ТС-BF#, $10^9/л$), содержание лейкоцитов (WBC-BF, $10^9/л$), количество эритроцитов (RBC-BF, $10^{12}/л$), абсолютное и относительное количество мононуклеарных клеток



Ирина Борисовна Барановская
Биолог, ККБ № 2
(Краснодар)



Ирина Петровна Сысоева
Заведующая лабораторией
КДЛ, ККБ № 2,
(Краснодар)

(MN#, $10^9/\text{л}$ и MN%), абсолютное и относительное количество полисегментоядерных клеток (PMN#, $10^9/\text{л}$ и PMN%), абсолютное и относительное количество нейтрофилов (NE-BF#, $10^9/\text{л}$ и NE-BF), абсолютное и относительное количество лимфоцитов (LY-BF#, $10^9/\text{л}$ и LY-BF%), абсолютное и относительное количество моноцитов (MO-BF#, $10^9/\text{л}$ и MO-BF%), абсолютное и относительное количество эозинофилов (EO-BF#, $10^9/\text{л}$ и EO-BF%), абсолютное и относительное количество клеток с высокой флуоресценцией (HF-BF#, $10^9/\text{л}$ и HF-BF%).

Биохимический анализ асцитических жидкостей включал исследование общего белка и пробу Ривольта.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1.

Пациентка Н., 57 лет. В марте 2017 г. экстренно поступила в реанимационное отделение стационара с жалобами на схваткообразные боли в животе, тошноту, рвоту, возникающую после еды, вздутие живота, продолжающиеся более 3-х недель.

Данные анамнеза: в 2013 г. – резекция желудка по поводу рака. В 2016 г. - удаление опухоли яичника; в декабре 2016 г. – устранение спаечной тонкокишечной непроходимости.

Клинический диагноз при поступлении: злокачественное новообразование желудка. Канцероматоз? Частичная спаечная непроходимость?

Согласно данным инструментальных исследований установлено наличие жидкости в брюшной полости. Была проведена диагностическая пункция брюшной полости.

В лабораторию доставлено 20 мл жидкости, цвет – желтый, прозрачность - неполная, белок 77 г/л, проба Ривальта – положительная.

Общий анализ крови: WBC - $6,45 \times 10^9/\text{л}$; HGB - 13,9 г/дл; PLT - $463 \times 10^9/\text{л}$ (тромбоцитоз). Гемостаз - без особенностей. Биохимический анализ крови – без особенностей за исключением увеличения СРБ до 9,05 мг/л (норма до 5 мг/мл).

Результаты анализа асцитической жидкости представлены на рис.1.

Обращает внимание высокий общий цитоз ($1,39 \times 10^9/\text{л}$), наличие эозинофилов, за пределами большие величины высокофлуоресцентных клеток - 637,8%. Белок в асцитической жидкости - 77 г/л, проба Ривольта – положительная.

Цитологическое заключение: Злокачественное новообразование. Трудно дифференцировать между мезотелиомой и метастатической аденокарциномой. Вероятнее, метастатическая аденокарцинома.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2.

Пациентка А., 75 лет. Планово поступила в гастроэнтерологическое отделение стационара с жалобами на схваткообразные боли в левом боковом фланке живота,

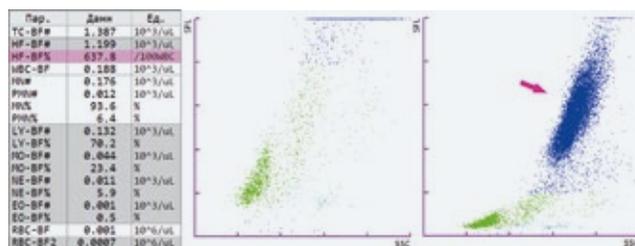


Рис. 1

На правом графике хорошо видна популяция злокачественных клеток (отмечена стрелкой). Эти клетки имеют высокую флуоресценцию, поэтому располагаются выше лейкоцитов.

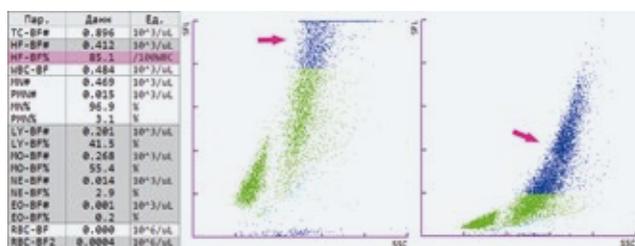


Рис. 2

На графиках видно, что злокачественные клетки попали в область высокофлуоресцирующих клеток (HF-BF): на графике обозначены синим цветом и отмечены стрелками.

диспепсический синдром.

Изданных анамнеза: В 1974 была выполнена резекция по поводу язвенной болезни желудка, осложненной перфорацией. Чувствовала себя удовлетворительно до марта 2016 г., когда появились жалобы на рвоту после еды. Был установлен диагноз – заболевание выходного отдела кисты желудка с инвазией в поперечноободочную кишку. В послеоперационный период было проведено 6 курсов химиотерапии, последний курс 08.12.2016. Общий анализ крови и биохимический анализ – без особенностей.

Исследование онкомаркеров: РЭА (органы ЖКТ) – 1,31 нг/мл (норма 0,2-3,4), СА 19-9 (поджелудочная железа) – 166,81 Ед/мл (норма 2-37), СА 72-4 (желудок) – 1,05 Ед/мл (норма 0-6,9).

Была проведена пункция брюшной полости и в лабораторию доставлено 20 мл жидкости желтого цвета, неполной прозрачности, белок – 71,5 г/л, проба Ривольта – положительная. Цитологическое заключение: метастатическая аденокарцинома.

На рис. 2 представлены результаты анализа биологической жидкости.

Из особенностей результатов БЖ: умеренный общий цитоз ($0,90 \times 10^9/\text{л}$), высокое значение показателя HF (85,1%), наличие эозинофилов. >

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3.

Пациент Ш., 44 года, поступил в хирургическое отделение ККБ № 2 с жалобами на боли в поясничной области, боли в нижних отделах живота, вздутие в правой повздошной области, тошноту. Жалобы появились в 2014 г. К врачу не обращался. Обострение произошло около 2 недель назад. На приемном покое проанализированы результаты ОАК и ОАМ.

ОАК: без особенностей. В общем анализе мочи – эритроциты в большом количестве.

Первоначальный клинический диагноз: Острый аппендицит? Острый панкреатит? Почечная колика?

Данные инструментальных исследований: На обзорном УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки новообразования желудка, асцит. Эзогастродуоденоскопия: инфильтративно-язвенный рак желудка? Лимфома желудка?

Биохимическое исследование крови: СРБ увеличен до 16,42 мг/л (норма 0-5), показатели гепатобилиарной системы и функции почек - без особенностей.

Результаты анализа БЖ: Умеренная клеточность (общий цитоз $0,339 \times 10^9/\text{л}$), большое количество высокофлуоресцентных клеток (54,3%), наличие эозинофилов.

Скатерограммы и данные анализа представлены на рис. 3.

Биохимический анализ БЖ: общий белок – 78 г/л, проба Ривольта – положительная.

Цитологическое заключение: метастатическая аденокарцинома.

Гистологическое заключение: перстневидноклеточный рак желудка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4.

Пациентка А. экстренно поступила в хирургическое отделение стационара с жалобами на выделение темной крови из прямой кишки, боли в брюшной области, общую слабость, головокружение. Выделение крови отмечает в течение месяца. Проведена консервативная терапия с положительным эффектом. Источник кровотечения - геморроидальные узлы.

Инструментальные исследования: Диагностическая лапароскопия, биопсия образования брюшины. В брюшной полости обнаружено до 1000 мл свободной мутной жидкости без запаха. Петли тонкой кишки в виде единого конгломерата.

Клинический диагноз - канцероматоз неясного генеза.

Особенности результатов анализа БЖ: высокая клеточность - $2,956 \times 10^9/\text{л}$, содержание высокофлуоресцентных молодых клеток 12,5%, наличие эозинофилов.

Скатерограммы и данные анализа представлены на рис. 4.

Цитологическое исследование: Доставлено 7 мл мутной желтого цвета жидкости. Белок – 53,2 г/л, проба Ривольта – положительная. Цитологическое заключение: ком-

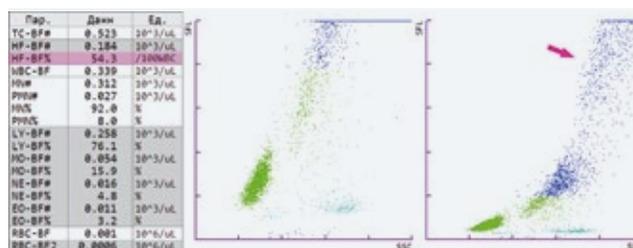


Рис. 3 Как и в предыдущих случаях видно, что злокачественные клетки попали в область высокофлуоресцирующих клеток - на графике обозначены синим цветом и отмечены стрелкой .

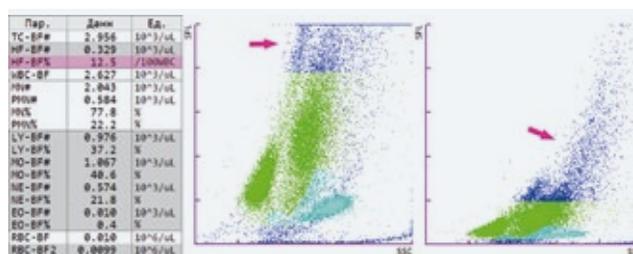


Рис. 4 В данном случае опухолевая популяция морфологически гетерогенна и часть клеток попадает в область моноцитов, однако остальная часть попадает в область клеток с высокой флуоресценцией (на графике обозначаются синим цветом и отмечены стрелками), что помогает врачу заподозрить присутствие злокачественных клеток.

плексы аденокарциномы.

Патогистологическое исследование: метастазы низко дифференцированной аденокарциномы со структурами не дифференцированного рака.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 5.

Пациентка М., 77 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение стационара экстренно. Считает себя больной около 2 месяцев, когда впервые появились боли в животе, тошнота, рвота после еды. Потеряла в весе, увеличился живот, увеличились отеки нижних конечностей.

Инструментальное исследование выявило объемное образование малого таза без определенной органной принадлежности.

Исследование онкомаркеров: СА 19-9 – 55,8 Ед/мл (норма 2-37 Ед/мл), АФП (печень, яичники) – 1,46 нг/мл (норма 0-8,04 нг/мл), СА 125 139,9 Ед/мл (норма 0-35 Ед/мл). ОАК - без особенностей.

Результат цитологического исследования № 1 от 25.08.2017. Доставлена жидкость в количестве 1000 мл, коричневого цвета, мутная, вязкая. Белок - 60 г/л, проба Ривольта – положительная. В цитологических препаратах элементы крови, бесструктурное вещество, единичные макрофаги.

Особенности анализа БЖ случай 5, № 1 (см. рис. 5а): высокий общий цитоз - $1,085 \times 10^9/\text{л}$, 2,1% высоко флуоресцент-

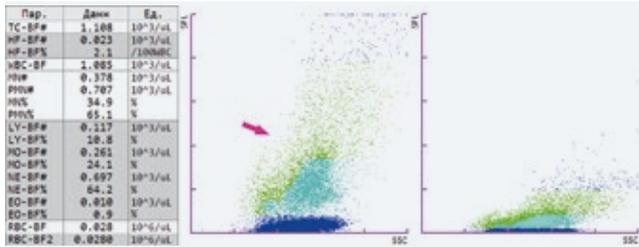


Рис. 5а На скатерограмме наблюдается плохое разделение клеточных популяций (отмечено стрелкой) и присутствие высокого количества дедбриса, что может говорить о плохом качестве образца.

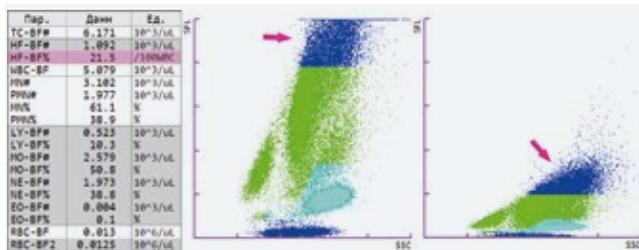


Рис. 5б В отличие от первого измерения (рис. 5а) клеточные популяции хорошо разделяются. В области моноцитов и над ними наблюдается присутствие подозрительной популяции – отмечена стрелками.

ных клеток, наличие эозинофилов.

Результат цитологического исследования № 2 от 28.08.2017. Доставлено 150 мл мутной вязкой кофейного цвета жидкости, белок 40,9 г/л, проба Ривальта – положительная. В препаратах - метастатический железистый рак. **Особенности анализа БЖ** случай 5, № 2 (см. рис. 5б). Высокий общий цитоз - 5,079 x 10³/л, 21,5 % высоко флуоресцентных клеток, наличие эозинофилов.

Заключительный клинический диагноз: Рак яичника. Анализируя полученные данные можно сделать вывод, что первый анализ БЖ (и цитологический) был мало информативен, что могло быть обусловлено целым рядом преаналитических факторов, а также выраженной дегенерацией клеточных элементов. Информативность второго исследования подтверждается и цитологическим и автоматизированным анализом БЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В данной работе мы представили первый опыт использования автоматизированного анализа жидкостей для скрининга атипичных клеток.

Эффективность работы автоматизированной аналитической системы Sysmex XN продемонстрирована с помощью ярких манифестных клинических случаев, где злокачественный процесс был подтвержден инструментальными методами и/или гистологическим исследованием.

Согласно полученным данным, на наличие атипичных клеток указывали:

- высокий общий цитоз;
- большое количество клеток с высокой флуоресценцией;
- наличие эозинофилов.

Крайнюю настороженность в плане наличия злокачественного процесса должна вызывать совокупность двух из трех вышеперечисленных признаков.

Отметим, что выделенные критерии имеют тенденцию к динамическому изменению. При повторном взятии пункции картина может кардинально измениться (случай 5, а-б). Следует учитывать и тот факт, что результаты анализа БЖ принципиально зависят от преаналитического этапа, и прежде всего от того, весь ли объем взятой жидкости доставили в лабораторию? Сколько прошло времени от взятия биоматериала до доставки жидкости в лабораторию? Была ли перемешана жидкость перед автоматизированным анализом?

Интерпретацию результатов автоматизированного анализа жидкости затрудняет отсутствие стандартизированных количественных диапазонов содержания клеток различных популяций, на которые возможно ориентироваться при скрининге. Проведение подобного исследования – дело будущего. А на данном этапе, мы все ещё вынуждены оперировать понятиями «много»/«мало», «умеренный цитоз»/«выраженный цитоз».

Что касается асцитических жидкостей, то исходя из нашего годичного опыта, общий цитоз порядка 1,0-2,0 x 10³/л и выше, особенно в отсутствии признаков острой воспалительной реакции, подозрителен в плане онкологического процесса. Заметим, что при циррозах печени, значение общего цитоза редко превышает 0,5-0,7 x 10³/л.

Злокачественный процесс может регистрироваться при любом содержании высокофлуоресцентных клеток. Но его вероятность повышается при HF≥12%, и близка к 100% при HF≥50%.

Эозинофильная инфильтрация – неспецифический маркер онкопатологии, так как сопровождает воспалительные процессы различного генеза. Однако в «порядочных асцитах», например, в транссудатах при циррозах печени, эозинофилы, как правило, отсутствуют.

Таким образом, автоматизированный анализ биологических жидкостей с использованием анализатора Sysmex XN является большим шагом в направлении объективизации результатов исследований транссудатов и экссудатов. Как первая линия скрининга на атипичные клетки, блок анализа биологических жидкостей Sysmex XN предоставляет не только дополнительную, но и принципиально новую информацию о клеточных популяциях в выпотных жидкостях, что чрезвычайно важно для принятия клинического решения. ■

Использование СВС-О concept в практике большой централизованной лаборатории

Подсчет гематокрита, количества эритроцитов и расчетных эритроцитарных индексов является неотъемлемой частью общего/клинического анализа крови. В далеком прошлом эти исследования выполнялись с использованием «ручных» методик, после патентования Культером «средства подсчета частиц, взвешенных в жидкости» (Means for counting particles suspended in a fluid) ^[1] эти методики постепенно заместились импедансным методом подсчета, используемом во всех современных гематологических анализаторах, что привело к улучшению аналитических характеристик данных исследований, значительному повышению производительности лабораторий и появлению дополнительных расчетных параметров, помогающих в постановке диагноза и мониторинге эффективности лечения анемий. В таблице 1 перечислены основные эритроцитарные показатели, определяемые на автоматических гематологических анализаторах.

Использование импедансного метода позволяет с высокой точностью и минимальными временными и трудовыми затратами получать результаты всех этих параметров для исследуемых образцов. Однако существует ряд состояний, как преаналитически, так и клинически обусловленных, которые затрудняют получение корректных значений этих показателей, и, следовательно, делают их непригодными для интерпретации. В таблице 2 приведены примеры некоторых из них.

Наиболее важные факторы можно объединить на те, что связаны с характером плазмы (гемолиз, иктеричность и липемия) и состоянием эритроцитов (агглютинация).

Гемолиз, иктеричность и липемия, визуально регистрируемые как нарушение прозрачности плазмы и изменение ее цвета, приводят к завышению измерен-

Евгения Игоревна Казначеева
заведующая лабораторией общеклинических исследований КДЛ «ИНВИТРО-Москва», врач клинической лабораторной диагностики



Дмитрий Александрович Бусыгин
врач клинической лабораторной диагностики, КДЛ «ИНВИТРО-Москва».



ной концентрации гемоглобина относительно истинной. Важность влияния этого фактора состоит в том, что исследования выполняются в цельной крови и увидеть, и оценить изменения плазмы мы не можем^[4]. Также, в отличие от биохимических анализаторов и некоторых анализаторов гемостаза, в гематологических анализаторах не существует процедуры оценки степени гемолиза, иктеричности и липемии, и, как следствие, пригодности пробы для выполнения исследования.

Феномен холодовой агглютинации эритроцитов, связанной с влиянием аутоиммунных холодовых антител, известен с 1970-х годов, когда рядом авторов были описаны случаи с высоким МСНС в присутствии аутоантител^[2,3]. За счет образования конгломератов эритроцитов, объем частицы, прошедшей через апертуру, многократно увеличивается, а количество таких частиц заметно снижается. Это принимает крайне важное значение с точки зрения работы с результатами, попадающими в диапазон критических величин. Низкий гематокрит входит в перечень жизнеугрожающих состояний^[7], и ложно заниженный результат, переданный клиническому персоналу, может привести к проведению неправомерно назначенных неотложных мероприятий^[5,6].

В данной статье мы рассматриваем повышенный МСНС как показатель вероятности некорректного подсчета эритроцитарных показателей, тем не менее не забывая и о том, что его повышение относительно верхней границы РЗ может быть обусловлено и истинной патологией эритроцитов. Практически, первоначально разрабатывая алгоритм выполнения общего/клинического анализа крови, мы пришли к тому, что для всех образцов, в которых вычисленный с использованием параметров, полученных импедансным методом, МСНС больше 38,0 г/дл, целесообразно подозревать присутствие состояний, приводящих к некорректному измерению эритроцитарных параметров и расчету эритроцитарных индексов. В тех случаях, когда МСНС был значительно повышен (>45 г/дл) мы подозревали в пробе присутствие эритроцитарной агглютинации и прогревали пробу в термостате при 37°C, избегая контакта пробирки с дном и стенками камеры термостата в течение 15 минут. Затем, после тщательного перемешивания, выполняли повторное измерение образца. Если в результате этих манипуляций агглютинаты «разбивались» частично, т.е. МСНС снижался, но не до нормальных значений, 200 мкл тщательно перемешанного исследуемого образца смешивали с 200 мкл нагретого в термостате до 37°C изотонического раствора (разбавитель, используемый гематологическим анализатором) и проводили повторное измерение на гематологическом анализаторе в режиме ручной подачи образца. В случае нормализа-

RBC	Количество эритроцитов в единице объема
HGB	Концентрация гемоглобина в единице объема
HCT	Гематокрит
MCV	Средний объем эритроцита
MCH	Среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците

Табл. 1 Эритроцитарные показатели и индексы импедансного измерения

Параметры	Агглютинация эритроцитов	Липемия	Иктеричность	Гемолиз
RBC	▼▼▼			▼
HGB		▲	▲	
HCT	▼▼▼			
MCV	▲▲			
MCH	▲▲	▲	▲	▼
MCHC	▲▲▲	▲	▲	▼

Табл. 2 Наиболее часто встречающиеся состояния, приводящие к некорректным измерениям эритроцитарных параметров и расчетам эритроцитарных индексов

ции МСНС результат выдавался пациенту с учетом фактора разведения. В тех же случаях, когда вычисленный с использованием параметров, полученных импедансным методом, МСНС был в промежутке между 38,0 и 45,0, мы сначала визуально оценивали состояние плазмы измеряемого образца в условиях естественного осаждения эритроцитов (без центрифугирования) и, в зависимости от характера и степени измерений, принимали решение:

- образцы с выраженным хилезом («молочная мутность») и гемолизом выбраковывались;
- образцы с невыраженным хилезом и иктеричностью измерялись повторно после разбавления изотоническим раствором для снижения влияния интерферирующих факторов на результат гемоглобина.

Окончательно решение о возможности выдачи результата для всех вышеописанных образцов принималось врачом после исследования окрашенного мазка с описанием, при необходимости, морфологических особенностей эритроцитов. Такой алгоритм, из-за большого количества «ручных» манипуляций, был не лишен >

Параметр	Результат	Ед. изм.
WBC	5,84	10 ³ /μL
RBC	1,08	10 ⁶ /μL
HGB	11,2	g/dL
HCT	10,4	%
MCV	96,3	fL
MCH	103,7	pg
MCHC	107,7	g/dL

Рис. 1

Эритроцитарные показатели, измеренные импедансным методом на анализаторе Sysmex XN-2000. Изменения, характерные для холодовой агглютинации.

Параметр	Результат	Комм
WBC	6,06	
RBC	4,15	
HGB	11,2	
HCT	34,4	Calculated
MCV	82,9	Calculated
MCH	27,0	Calculated
MCHC	32,6	Calculated

Рис. 3

Итоговые эритроцитарные показатели, скорректированные при помощи алгоритма CBC-O concept.

всех недостатков, связанных с «человеческим фактором» и, кроме того, требовал значительных трудовых затрат и увеличивал время выполнения исследований для отдельных образцов. В условиях большой централизованной лаборатории такие пробы встречаются ежедневно, и своевременная выдача корректных результатов для таких образцов, действительно, является для персонала постоянной проблемой.

Начиная с 2014 года в рутинный процесс выполнения общего/клинического анализа крови в клинико-диагностической лаборатории «ИНВИТРО-Москва» внедрено использование программного обеспечения Extended IPU, которое обеспечивает единообразие аналитических процедур и документирование всех аналитических манипуляций для каждого исследуемого на гематологических анализаторах образца. Вся система функционирует по единым правилам, включающим, в том числе, и триггеры назначения повторных и дополнительных исследований. В конце 2017 года специалистами компании Sysmex нам было предложено протестировать возможность использования нового алгоритма работы с «проблемными» по показателю MCHC образцами с использованием дополнительного измерительного канала для подсчета ретикулоцитов (RET

канал) методом флуоресцентной проточной цитометрии. Алгоритм этот называется CBC-O concept, и его принцип заключается в следующем: если вычисленная с использованием параметров, полученных при измерении импедансным методом, величина MCHC больше заданного порогового значения (мы остановились на 37,5 г/дл), для образца выполняется дополнительное измерение в ретикулоцитарном канале. При измерении в ретикулоцитарном канале, смешиваемый с красителем фрагмент исследуемого образца нагревается до 41°C, эритроцитарные агглютинаты диссоциируют, и количество эритроцитов можно корректно измерить уже методом проточной цитометрии. Измерение гемоглобина в ретикулоцитарном канале, в отличие от фотометрического метода, проводится непосредственно в эритроцитах, что избавляет полученный результат от влияния интерферирующих веществ, находящихся в плазме (липемия, иктеричность). Алгоритм был протестирован, и внедрен в рутинную практику выполнения общего/клинического анализа крови в нашей лаборатории в самом начале 2018 года. Ниже приведены два примера использования алгоритма CBC-O concept для выполнения исследований для образцов с высоким MCHC: >

Patient not known for cold agglutinins

- Check smear for confirmation of WBC morphology
- Check results carefully
- Report recommended parameters

OBTAINED PARAMETERS		PARAMETERS RECOMMENDED TO REPORT		CALCULATED PARAMETERS RECOMMENDED TO REPORT	
RBC	0,89	RBC-O	4,15	rec-HCT	34,40
HGB	11,2			rec-MCH-O	26,99
HCT	8,5			rec-MCHC-O	32,55
MCV	95,5			rec-MCV	82,90
MCH	125,8			rec-RET	0,10
MCHC	131,8			rec-FRC	0,08
RET	21.9000				
FRC	0,0167				

Рис. 2

Результаты, полученные в ретикулоцитарном канале; измерение выполнено на анализаторе Sysmex XN-2000. В правой части – рекомендуемые программой к выдаче показатели оптического канала.

No Yes

Patient not known for visible plasma abnormality and increased RBC score

- Check smear for confirmation of RBC morphology
- Inform clinician
- Report recommended parameters

OBTAINED PARAMETERS		PARAMETERS RECOMMENDED TO REPORT		CALCULATED PARAMETERS RECOMMENDED TO REPORT	
RBC	3,97	HGB-O	12,3	rec-MCH-O	30,98
HGB	12,2			rec-MCHC-O	36,94
HCT	33,3				
MCV	83,9				
MCH	30,7				
MCHC	36,6				

Select to Report Select to Report

Рис. 5

Результаты, полученные в ретикулоцитарном канале; измерение выполнено на анализаторе Sysmex XN-2000. В правой части – рекомендуемые программой к выдаче показатели оптического канала.

ЖЕНЩИНА, 1931 ГОДА РОЖДЕНИЯ.

Видимая глазом агглютинация эритроцитов в пробирке. Результат, полученный при подсчете в импедансном канале представлен на рис. 1.

В автоматическом режиме, без дополнительных действий со стороны оператора, для образца было назначено повторное измерение в ретикулоцитарном канале. Альтернативные показатели оптического канала представлены на рис. 2.

При валидации были выбраны параметры, полученные при измерении в ретикулоцитарном канале; в итоге пациентка получила корректные результаты, представленные на рис. 3.

При этом временной промежуток между поступлением образца в работу и исследованием врачом окрашенного мазка с последующей выдачей результата составил около двух часов.

МУЖЧИНА, 1970 ГОДА РОЖДЕНИЯ.

При первоначальном измерении в импедансном канале МСНС – 37,7 г/дл. Эритроцитарные показатели представлены на рис. 4.

Согласно СВС-О concept, назначено дополнительное исследование образца в ретикулоцитарном канале. Результаты представлены на рис. 5.

Значение МСНС, вычисленное из параметров, полученных при измерении в ретикулоцитарном канале, значимо не отличается от полученного первоначально, и по-прежнему находится выше верхней границы референсных значений. Возможная причина повышения МСНС – наследственная или приобретенная патология эритроцитов.

В целом, на измеренных тысячу образцов приходится, в среднем, восемь, для которых срабатывает алгоритм СВС-О concept, при этом дополнительных действий, обеспечивающих возможность корректного выполнения исследования, от персонала не требуется. Себестоимость выполнения измерения в ретикулоцитарном канале сравнимо ниже, чем себестоимость нескольких дополнительных исследований в импедансном канале, с учетом больших трудовых и временных затрат на их проведение.

Таким образом, для крупных и средних лабораторий, уже имеющих в арсенале ретикулоцитарный измерительный канал на анализаторе Sysmex XN-серии, и использующих программное обеспечение Extended IPU, применение этого алгоритма может существенно ускорить и облегчить работу с образцами, в которых подозревается эритроцитарная агглютинация, вызванная присутствием холодных антител, или изменение оптических свойств плазмы за счет липемии, иктеричности и гемолиза. ■

Параметр	Результат		
WBC	3,75	3,75	3,75
RBC	3,97	3,97	3,93
HGB	12,2	12,2	12,4
HCT	33,3	33,3	32,9
MCV	83,9	83,9	83,7
MCH	30,7	30,7	31,6
MCHC	36,6	36,6	37,7

Рис. 4

Эритроцитарные показатели, измеренные импедансным методом на анализаторе Sysmex XN-2000.

Список использованной литературы.

1. Coulter, W. H. „US Pat. US2656508A“
2. Nikousefat, Zahra, et al. „Cold agglutinin disease; a laboratory challenge.“ Iranian Red Crescent Medical Journal 17.10 (2015).
3. Finland, Maxwell, et al. „Cold agglutinins. I. Occurrence of cold isohemagglutinins in various conditions.“ The Journal of clinical investigation 24.4 (1945): 451-457.
4. Lippi, G., et al. „Development of simple equations for effective screening of spurious hemolysis in whole-blood specimens.“ International journal of laboratory hematology 37.2 (2015): 253-258.
5. Ercan, Şerif, Mustafa Çalişkan, and Erhan Koptur. „70-year old female patient with mismatch between hematocrit and hemoglobin values: the effects of cold agglutinin on complete blood count.“ Biochemia medica: Biochemia medica 24.3 (2014): 391-395.
6. Berentsen, Sigbjørn. „How I manage patients with cold agglutinin disease.“ British journal of haematology 181.3 (2018): 320-330.
7. ГОСТ Р 53079.3-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований.

CBC-O

Узнайте причину повышения MCHC

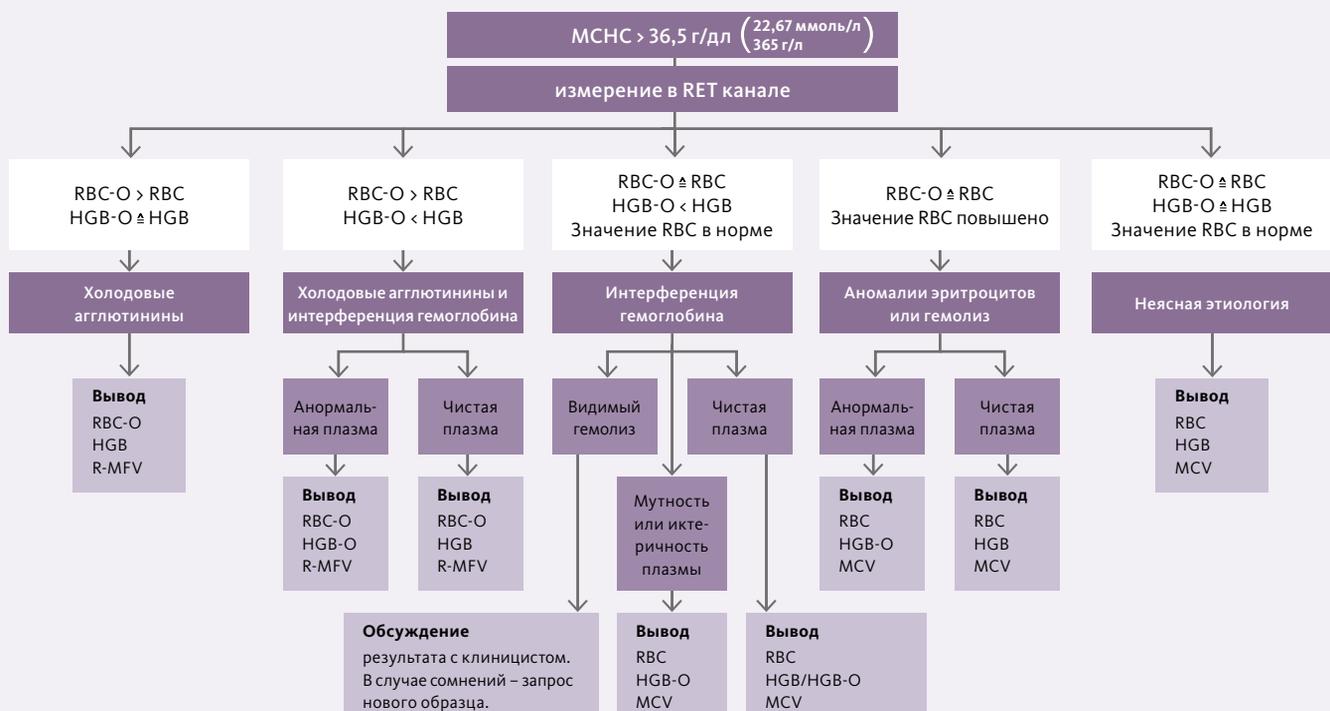
Из-за чего происходит повышение MCHC?

Импедансное измерение эритроцитов и оптической плотности гемоглобина подвержены влиянию различных факторов, отражающихся на результатах анализа эритроцитарных индексов. Задача лаборатории состоит в том, чтобы определить причину повышенного значения MCHC и предпринять соответствующие меры для корректировки результатов. Некоторые причины и связанные с их устранением стандартные процедуры приведены ниже.



CBC-O – RET канал дает вам ответы

Концепция CBC-O помогает в решении проблем, вызванных вышеупомянутыми интерференциями в традиционных методах измерения. При повышении MCHC, CBC-O выясняет причину и автоматически предлагает соответствующие меры для выяснения причин с использованием технологий RET канала и специального алгоритма анализа. Это обеспечивает получение оптимального результата ОАК для каждого образца. Алгоритм CBC-O, интегрированный в Extended IPU, основан на публикации Berda-Haddad Y *et al.* (2016) «Increased mean corpuscular haemoglobin concentration: artefact or pathological condition?».



Лабораторная оценка тромбофилии

Составитель доктор Марион Мюнстер

ЧТО ТАКОЕ ТРОМБОФИЛИЯ?

Самым простым определением тромбофилии можно назвать повышенную тенденцию к формированию кровяных сгустков в венах или артериях. Термин тромбофилия не следует рассматривать как болезнь, он скорее относится к факторам риска развития тромбоза.

Таким образом, тромбофилия - группа наследственных или приобретенных нарушений, которые увеличивают риск тромбоза. Тромбоз может проявляться в результате взаимодействия генетических и экологических факторов риска, которые нарушают гемостатическое равновесие в сторону свертывания крови. Эту склонность к тромбозу также называют повышенной свертываемостью крови или состоянием гиперкоагуляции.

В ЧЕМ ОТЛИЧИЕ МЕЖДУ ТРОМБОФИЛИЕЙ И ТРОМБОЗОМ?

Тромбоз связан с наличием патологического кровяного сгустка, который закупоривает кровеносный сосуд. Этот сгусток может образоваться либо венозном, либо в артериальном кровотоке. Термин тромбофилия относится к повышенному риску или склонности к тромбозам.

Тем не менее, тот простой факт, что у человека есть тромбофилия, и он, соответственно, больше подвержен вероятности развития нарушения свертывания крови, чем лица, не страдающие тромбофилией, не означает, что у первого когда-либо возникнет тромбоз. К счастью, не у всех людей, страдающих тромбофилией, возникают тромботические эпизоды, и, к сожалению, у многих пациентов без тромбофилии встречается тромбообразование (например, тромбоз глубоких вен).

Тромбофилии могут быть наследственными, приобретенными, либо теми и другими одновременно. Гемостатическая система – высокоорганизованное точное взаимодействие ряда процессов, затрагивающих стенки кровеносных сосудов, главным образом, эндотелий, тромбоциты и неклеточные компоненты крови. Некле-

точные компоненты крови состоят из прокоагулянтных белков (факторы свертывания) и антикоагулянтных белков, которые ограничивают свертывание только участками сосудистых повреждений и защищают сосуды от полной закупорки в результате формирования сгустка. Дефицит этих так называемых природных (естественных) антикоагулянтов, а именно протеина С (РС), протеина S (PS) и антитромбина (АТ, который по-прежнему иногда называют АТIII) связан с классическими наследственными причинами тромбофилии. К прочим гораздо более распространенным наследственным причинам тромбофилии относится фактор V Лейдена (FVL) и мута-

1. Нарушения в прокоагулянтном белке	<ul style="list-style-type: none"> a) Нарушение в связи с фактором V Лейдена (активирована резистентность протеина С) b) Мутация протромбина 20210A c) Повышенные уровни факторов свертывания (FII, FVIII, FIX, FXI) и фибриногена d) Некоторые варианты дисфибриногенемии (редко) e) Полиморфизм фактора XIII (редко)
2. Нарушения в антикоагулянтном белке	<ul style="list-style-type: none"> a) Дефицит антитромбина b) Дефицит протеина С c) Дефицит протеина S
3. Прочее	<ul style="list-style-type: none"> a) Повышенные концентрации гомоцистеина

Табл. 1 Наследственные причины тромбофилии

ция 20210A протромбина (Таблица 1):
 Примеров приобретенной тромбофилии великое множество. Самое лучшее описание приобретенной причины тромбофилии, для которой были разработаны >

1. Аутоиммунные заболевания	а) Антифосфолипидный синдром
2. Эстроген	а) Беременность и послеродовой период б) Использование оральных контрацептивов в) Гормональная заместительная терапия
3. Злокачественное новообразование	а) Миелопролиферативные заболевания б) Пароксизмальная ночная гемоглобинурия в) Солидные опухоли
4. Лекарственные средства	а) Гепарин-индуцированная тромбоцитопения б) Некоторые химиотерапевтические вещества
3. Прочее	а) Нефротический синдром б) Серповидноклеточная анемия в) ВИЧ-инфекция г) Туберкулез

Табл. 2 Причины приобретенной тромбофилии

диагностические лабораторные тесты, получил так называемый антифосфолипидный синдром. Эти антифосфолипидные антитела являются прокоагулянтами, которые также называют волчаночными антикоагулянтами.

Остальные виды приобретенной тромбофилии, перечисленные в Таблице 2, не связаны с конкретными отклонениями свертывания крови, для определения которых существуют точные лабораторные испытания.

В связи с тем, что тромбофилия, в самом широком смысле, означает всего лишь склонность к тромбозу, она может проявляться в таких состояниях, как диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, при которой широко распространено образование тромбов в микроциркуляторном русле. Тем не менее, в данной публикации описываются только те состояния, которые сопровождаются локализованными окклюзионными тромбами.

Имеет место определенное наложение понятий приобретенной тромбофилии и фактора риска развития тромбоза. Все факторы, склоняющие гемостатическое равновесие в пользу свертывания крови, являются фактором риска и также относятся к тромбофилии. Однако, как правило, термин тромбофилия ограничивается

состояниями, коагуляционные отклонения которых поддаются измерению и могут быть подтверждены с помощью лабораторных исследований. К наиболее распространенным факторам риска, не связанным с отклонениями, поддающимися лабораторному измерению, относятся хирургическая операция и любой из периодов длительной неподвижности, включая поездки на дальние расстояния. В этом случае первичное прокоагулянтное воздействие определяется веностазом. Во время операции важное значение имеет высвобождение в кровоток прокоагулянтного вещества, которое наиболее ярко выражено в ортопедической хирургии с применением большого количества манипуляций, например, при замене тазобедренных и коленных суставов. Чем больше факторов риска у пациента, тем выше вероятность развития тромбоза. Кроме того, у большинства пациентов с наследственной патологией, за исключением тяжелой формы дефицита АТ, РС или PS, это состояние протекает бессимптомно до тех пор, пока не подвергается воздействию фактора риска, связанного с окружающей средой, или тромбофилическим состоянием, например, в результате беременности или хирургического вмешательства.

Согласно расчетам, приблизительно 5% населения всего мира имеет тромбофилию в качестве основного заболевания. Кроме того, примерно у 50% населения, страдающего от гипертонического тромбоза, в качестве основного заболевания также наблюдаются тромбофилические состояния. Большинство условий, перечисленных в Таблицах 1 и 2, предрасполагают к венозному тромбозу, при котором отклонения компонентов крови играют намного большую роль. Антифосфолипидные антитела и повышенные уровни гомоцистеина связаны одновременно с артериальным и венозным тромбозом, потому что они могут вызвать повреждение эндотелия, основным условием развития артериального тромбоза.

ПРИРОДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КОАГУЛЯЦИИ

Природные ингибиторы коагуляции (Рис. 1) ограничивают действие тромбина участком повреждения сосудов и, наряду с фибринолитической системой, защищают кровеносные сосуды от окклюзии. Первый ингибитор играет роль ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ). Он синтезируется эндотелиальными клетками и может быть обнаружен в плазме и тромбоцитах. ИПТФ концентрируется в участках повреждения тканей в результате высвобождения из активированных тромбоцитов по мере их агрегации, и образуют первичную тромбоцитарную пробку. ИПТФ ингибирует комплекс TF/ FVIIa, изолируя таким образом внешний путь системы свертывания. Поскольку отсутствие ИПТФ несовместимо с жизнью, дефицитные состояния не являются общепризнанной

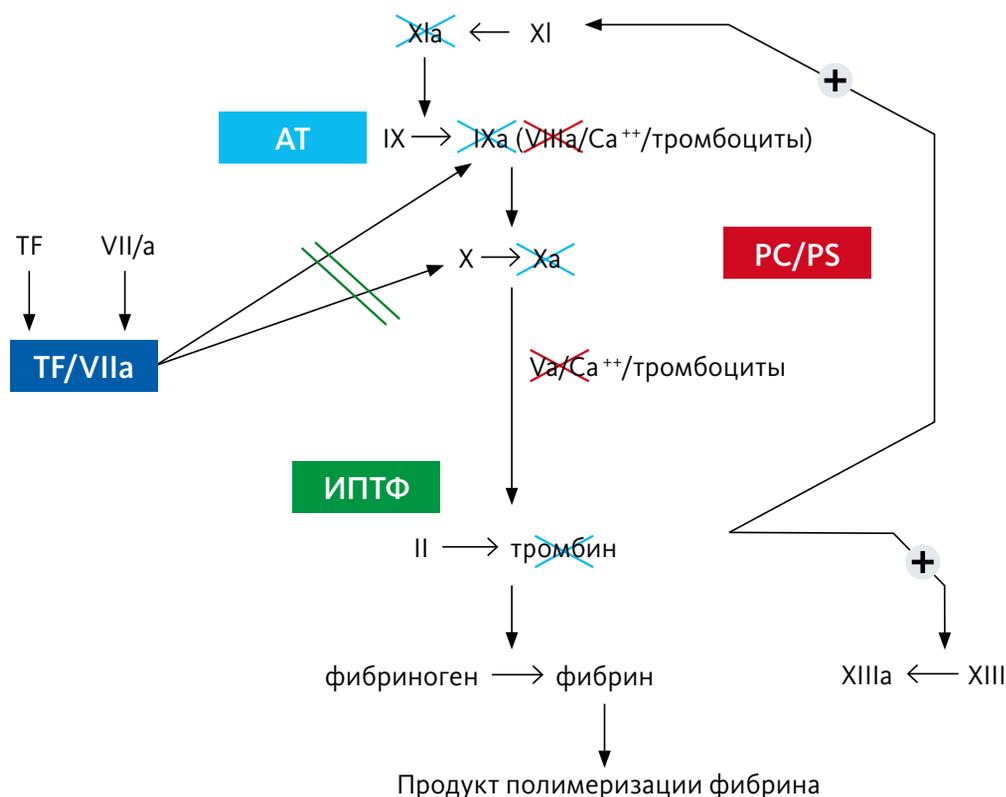


Рис. 1

Схематическое изображение центров ингибирования системы свертывания природных антикоагулянтов. ИПТФ = ингибитор пути тканевого фактора; АТ = антитромбин; РС = протеин С; PS = протеин S; TF/VIIa = тканевый фактор/комплекс активированного фактора VII, II = протромбин. Римские цифры обозначают соответствующие факторы свертывания крови. Римские цифры, после которых стоит буква 'a' (например, Xa), обозначают соответствующие активированные факторы свертывания крови.

причиной клинического тромбоза.

Антитромбин (АТ) является циркулирующим ингибитором, активирующим серин-протеазы, прежде всего тромбин, а также активированные факторы свертывания крови FXa, FIXa и FXIa. Ингибирование происходит путем прямого связывания с активным центром этих молекул. Это действие заметно усиливается в присутствии гепарина.

Протеин С (РС) и протеин S (PS) являются ингибиторами FVa и FVIIIa, кофакторами коагуляции. РС и PS относятся к белкам, зависимым от витамина К. При контакте тромбина с интактным эндотелием, он связывается с поверхностным рецептором, тромбомодулином. Этот комплекс активирует РС, который достигает непосредственной близости с тромбином: тромбомодулиновый комплекс, благодаря самостоятельному связыванию с эндотелиальным рецептором протеина С (ЕРСR), также является поверхностным рецептором эндотелиальной

клетки. Активированный РС, с помощью PS в качестве кофактора, определяющего расположение поверхности активированных тромбоцитов, где собраны активные комплексы коагулирующих ферментов, в свою очередь, ингибирует FVa и FVIIIa. При этом, он препятствует дальнейшему выделению тромбина, блокируя «внутренний» путь системы свертывания. Активированный РС также усиливает фибринолиз путем ингибирования ингибитора активатора плазминогена ткани (t-PAI).

АНАЛИЗЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРОМБОФИЛИИ

а) Клинические анализы

Оценку возможности тромбофилии в качестве основного заболевания следует начинать с подробного анамнеза. Важно изучить все возможные факторы риска, в том числе тромбоз в анамнезе отдельных лиц или в семейном анамнезе, любые сопутствующие заболевания, клинические случаи (например, операции в про- >

шлом) и применение лекарственных средств. Не меньшую роль играет полный медицинский осмотр. Поскольку определение тромбофилии, как правило, выполняется только в случае тромбоза у пациента в настоящий момент, либо при наличии рецидивирующего тромбоза в анамнезе, прежде чем приступать к всесторонним лабораторным исследованиям, следует объективно подтвердить тромбоэмболическое событие.

б) Скрининговое обследование для определения скрытого рака

Несмотря на неоспоримые доказательства того факта, что рак является фактором риска развития тромбоза, всесторонние лабораторные исследования для выявления скрытого рака у пациентов с идиопатической тромбоэмболией не оправданы. Не доказано, что такой подход повышает выживаемость пациентов. Все проводимые исследования должны ограничиваться возрастным скринингом.

с) Лабораторные исследования

Характер проводимых лабораторных исследований зависит от клинической ситуации. В том случае, если у пациента имел место острый тромбоз, прежде чем назначать антикоагулянты, с целью мониторинга эффективности, необходимо выполнить базовый тест на свертываемость крови. Этот тест включает в себя активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ). Также состоит из серии тестов для определения как наследственных, так и приобретенных состояний. Тем не менее, поскольку такие

тесты являются дорогостоящими и не всегда доступны, может потребоваться направление в специализированное медицинское учреждение. Следовательно, целесообразно начинать с тестирования тех состояний, при наличии которых чаще всего возникают тромботические события. Кроме того, крайне важно, чтобы тестирование проводилось в оптимальных условиях, так как к ошибочной интерпретации результатов может привести ряд факторов (Таблица 3).

I. ФАКТОР V ЛЕЙДЕНА

Наличие единичной точечной мутации приводит к наличию глутамина вместо аргинина в факторе свертывания крови V, называемом фактором V Лейдена (FVL). Эта мутация возникает в позиции 506, участке, в котором активированный PC расщепляет и деактивирует FVa. Наличие этой мутации в хромосоме 1 делает молекулу FVa устойчивой к инактивации - отсюда термин - резистентность активированного протеина C (APCR). Поскольку активность FVa сохраняется дольше, чем без FVL, она продолжает поддерживать высвобождение тромбина и, следовательно, повышает риск тромбоза. На сегодняшний день FVL является самой распространенной причиной наследственных причин тромбоза, поскольку носителями этого фактора является приблизительно 5% европейцев, но отсутствует у афроамериканцев. В связи с этим, было бы нерационально проверять на FVL афроамериканцев, потому что результаты заведомо будут отрицательными.

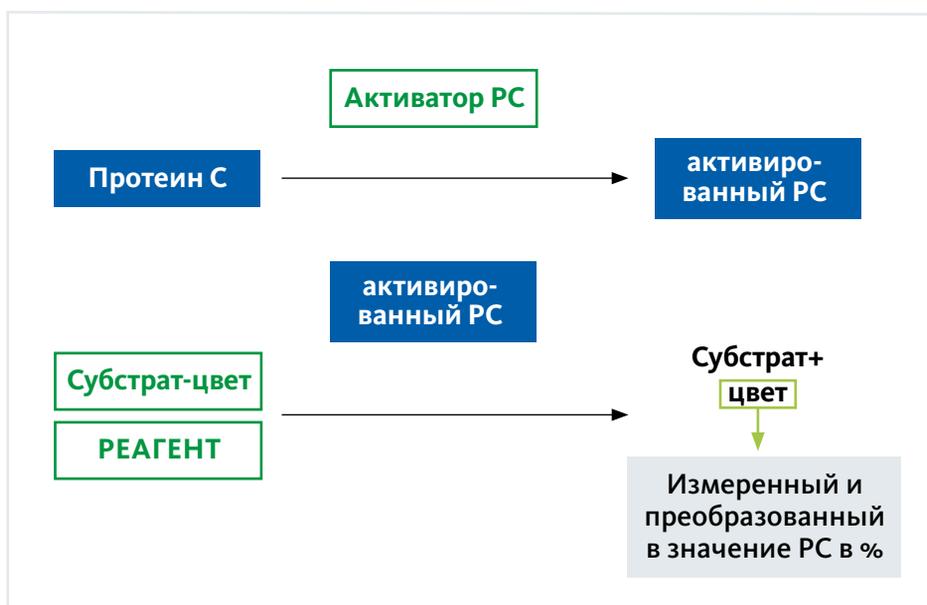


Рис. 2

Принцип хромогенного анализа PC. Реагент содержит активатор PC, активирующий все PC, присутствующие в плазме образца. Этот процесс, в свою очередь, воздействует на цветной субстрат, что приводит к высвобождению хромофора. Степень изменения окраски прямо пропорциональна активности PC в плазме. Изменение цвета измеряют и преобразуют в значение PC, выраженное в процентах.

Риск тромбоза среди гетерозиготных (при повреждении одного гена) носителей увеличивается от 4 до 8 раз, а гомозиготные носители подвержены гораздо более высокому риску (~ до 80 раз). Риск возрастает у беременных женщин и лиц, принимающих оральные контрацептивы на основе эстрогена. FVL практически всегда приводит к венозной тромбоэмболии.

Анализ APCR представляет собой анализ с использованием густка, предназначенный для обнаружения функциональной резистентности APC. По сути, он состоит из двух тестов АЧТВ; в одном из которых реагент содержит активированный протеин С (APC), а второй нет. Принцип теста предполагает, что в присутствии FVL не будет наблюдаться ожидаемое увеличение времени свертывания АЧТВ в результате добавления APC. Следовательно, отношение APCR (АЧТВ с APC/ АЧТВ без APC) будет меньшим. Несмотря на то, что FVL является наиболее частой причиной APCR, существуют и другие факторы. С тех пор встречались и были описаны более редкие мутации в молекуле фактора V. Пониженное отношение APCR также может периодически отмечаться в случае значимого повышения FVIII в присутствии волчаночного антикоагулянта (LAC), а также физиологически во время беременности.

Для проведения функционального анализа APCR, более специфичного к FVL, его, как правило, выполняют с использованием плазмы пациентов, разбавленной плазмой с дефицитом FV.

При этом, единственной переменной, влияющей на конечный результат, является собственный FV пациента. Положительные результаты могут быть селективно под-

тверждены путем анализа ДНК - чаще всего с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

II. МУТАЦИЯ ПРОТРОМБИНА 20210A

Мутация протромбина 20210 представляет собой точечную мутацию в 3' нетранслируемой области гена протромбина, благодаря которой увеличивается концентрация протромбина в плазме. Как и FVL, эта мутация относительно распространена, встречается у ~ 2% населения и ограничивается лицами европейского происхождения. Риск венозного тромбоза возрастает у гетерозиготных носителей приблизительно в 3 раза, а во время беременности это число возрастает еще в несколько раз. Тесты на основе ДНК необходимы для обнаружения мутации 20210A протромбина.

III. ПРОТЕИН С

Дефицит протеина С наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это заболевание наблюдается среди 0,5% всех слоев населения. Эти нарушения могут проявляться либо в виде количественного отклонения (пониженное выделение или нестабильность белка), либо в виде качественного отклонения, при котором нарушена функция самого белка (например, аномальное связывание с участками-мишенями на FV или FVIII). Уровень серьезности зависит от характера мутации и от того, проявляются ли отклонения в одной или обеих копиях гена. Несмотря на то, что гемостатические отклонения у разных пациентов сильно отличаются, в среднем дефицит PC повышает риск венозного тромбоза приблизительно в 8-10 раз. Случаи артериального тромбоза описываются редко.

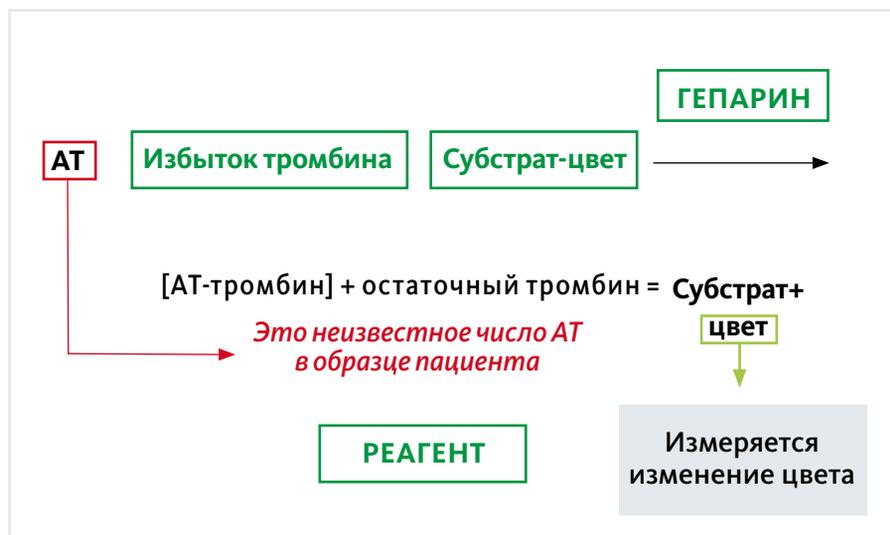


Рис. 3

Принцип хромогенного функционального анализа АТ. Реагент содержит избыток тромбина (или FXa), гепарина и хромогенного субстрата. АТ в образце плазмы связывает гепарин и ингибирует тромбин. Остаточный тромбин расщепляет хромогенный субстрат. Чем ниже концентрация АТ, тем меньше он способен ингибировать избыточный тромбин, поэтому становится доступным большее количество тромбина (или FXa), который может воздействовать и способствует выделению хромофора из искусственного субстрата. Изменение цвета измеряют и преобразуют в значение АТ, выраженное в процентах.

ПЕРЕМЕННАЯ	ВОЗДЕЙСТВИЕ	МЕРА ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ
ВАРФАРИНОВАЯ ТЕРАПИЯ	Низкими будут как значения PC, так и значения PS.	Может привести к ложной диагностике дефицита PC или PS.
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА К	Низкими будут как значения PC, так и значения PS.	Может привести к ложной диагностике дефицита PC или PS.
БЕРЕМЕННОСТЬ	Физиологический дефицит PS и резистентность к активированному протеину С (APC)	Может привести к ложной диагностике дефицита PC или PS.
ВОЗРАСТ < 12 МЕСЯЦЕВ	Гемостатическая система еще не созрела, уровни PC, PS и AT значительно ниже, чем у взрослых людей.	Может привести к ложной диагностике дефицита PC, PS или AT. Всегда интерпретируйте результаты с учетом референсных диапазонов для конкретного возраста.
ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ	PC, PS и AT вырабатываются печенью. Все показатели могут быть низкими.	Вероятность ложной интерпретации низких результатов как «наследственный дефицит».
ОСТРЫЙ ТРОМБОЗ	Истощение запасов PC, PS и AT при остром нарушении.	Вероятность ложной интерпретации низких результатов как «наследственный дефицит». При подозрении на тромбофилию лучше всего отложить тестирование на более поздний срок.
ГЕПАРИНОВАЯ ТЕРАПИЯ	Продлевает все тесты на основе сгустка. Степень воздействия зависит от конкретного теста. (В состав некоторых реагентов входят ингибиторы гепарина и, следовательно, концентрация, при которой гепарин может стать причиной получения ложных результатов, может быть различной).	Может дать ложное представление о резистентности APC и низком уровне PS. Тесты LAC не всегда поддаются интерпретации.
ГЕМОЛИЗИРОВАННЫЙ ОБРАЗЕЦ	Может воздействовать на результаты хромогенных анализов. Степень воздействия зависит от используемого анализа. Свободный плазменный гемоглобин может быть включен в общее измерение «цвета», что приведет к получению ложных результатов. Результаты анализов, в которых активность параметра измерения прямо пропорциональна изменению окраски, например PC, будут ложно завышенными. Результаты анализов, в которых активность параметра измерения обратно пропорциональна изменению окраски, например AT, будут ложно заниженными.	Результаты могут быть ложно завышенными (PC) или ложно заниженными (AT). В большинстве случаев гемолиз обусловлен травматическим скоплением крови или задержкой в выполнении анализа. В этом случае следует отправить запрос на проведение повторного анализа, поскольку могут быть затронуты другие переменные. Если у пациента отмечается активный гемолиз и возникает потребность в проведении анализа, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. В инструкции по применению или в справочном руководстве по использованию теста на анализаторе, указана концентрация, превышение которой может влиять на результаты. Чтобы снизить концентрацию гемоглобина (HGB) ниже порогового значения, плазменный гемоглобин можно измерить, а образец разбавить. После этого, для получения результата, образец можно проанализировать, а результат умножить на коэффициент разбавления.
ИКТЕРИЧЕСКИЙ (ЖЕЛТУШНЫЙ) ОБРАЗЕЦ	См. выше. Свободный билирубин будет усиливать измеренный «цвет».	См. выше. Для оценки можно измерить билирубин в плазме, развести и проанализировать образец, а полученный результат умножить на коэффициент разведения.

Таб. 3 Меры предосторожности при интерпретации результатов коагуляционных исследований

PC – белок, зависимый от витамина К, с крайне малым периодом полураспада. В связи с этим, его концентрация быстро снижается вскоре после начала варфариновой терапии (антагонист витамина К). Анализ на PC после того, как пациенты начали принимать варфарин (даже в том случае, если МНО все еще находится на субтерапевтическом уровне), приведет к снижению концентрации, и, следовательно, может стать причиной постановки ложного диагноза «дефицит PC». Поэтому тестирование необходимо отложить до тех пор, пока лечение варфарином не будет прекращено.

Лабораторные тесты для определения PC, как правило, являются функциональными тестами. Несмотря на доступность обоих анализов, на основе сгустка и хромогенного, последний считается более надежным. Принцип анализа показан на Рис. 2

IV. ПРОТЕИНС

Протеин S является зависимым от витамина К естественным антикоагулянтом, выступающим в качестве кофактора для PC. Это облегчает колокализацию комплекса PC/PS на поверхности активированных тромбоцитов, находящихся в непосредственной близости к ферментным комплексам фактора свертывания, что обеспечивает взаимодействие PC с субстратом, FVa и FVIIIa. Приблизительно 60% общего PS связывается с белком, называемым C4В связывающим белком. Активность PC способен поддерживать только свободный PS.

Дефицит протеина S наследуется по аутосомно-доминантному типу. Отклонение может проявляться в виде снижения уровня антигена функционально нормального PS, или в виде функционального нарушения; и то и другое приводит к уменьшению распада FVa и FVIIIa, и, соответственно, увеличивает риск тромбоза. Приблизительно 1:500 человек имеют умеренный дефицит PS. Тяжелый дефицит встречается редко, несмотря на то, что точная информация об уровне распространения отсутствует.

Тесты на PS включают в себя определение количества свободного и общего PS, либо путем обнаружения антигена, либо путем функционального анализа. Тестирование на антигены, как правило, выполняют посредством методов ELISA (иммуноферментный анализ). За исключением специализированных центров гемостаза, большинство лабораторий ограничиваются проведением функциональных тестов для определения свободного PS, поскольку с их помощью может быть получена наиболее значимая клиническая информация. Функциональный тест PS основан на анализе сгустка. Большая часть коммерческих тестов включает в себя этап, на котором образец плазмы разводят в плазме с дефицитом PS, тем самым сводя к минимуму воздействие на результаты других факторов, кроме собственного PS пациента.

Что касается PC, варфарин вызывает функциональный дефицит PS. Таким образом, тестирование следует проводить до начала антикоагулянтной терапии, либо после прекращения лечения. Также следует отметить, что физиологический уровень PS во время беременности является низким. Поэтому тестирование следует проводить, как минимум, через 6 недель после родов.

V. АНТИТРОМБИН

Антитромбин - самый мощный ингибитор коагуляции, действующий путем ингибирования активированных факторов свертывания крови FIIA, FXa, FXIa, FIXa путем отщепления части молекулы. Действие антитромбина резко усиливается в присутствии гепарина.

Врожденный дефицит антитромбина встречается редко, в литературных источниках сообщается о том, что коэффициент его распространенности составляет от 1:500 и 1:5000. Риск тромбоза сильно варьируется (от 5 до 50 раз) в зависимости от характера генетического отклонения. Дефицит классифицируется как тип I (количественный), либо как тип II (качественный). В большинстве случаев это отклонение наблюдается у гетерозиготных пациентов. Гомозиготные случаи дефицита АТ встречаются редко, поскольку практически во всех случаях приводят к гибели плода. Дефицит ассоциируется с венозной тромбоземболией и смертью плода во время беременности, но артериальные события являются нетипичными.

Характер функциональных нарушений сильно отличается. Следовательно, с помощью различных анализов АТ одинаково хорошо определяются не все варианты. Этим может объясняться широкий разброс в опубликованных коэффициентах распространенности. Существуют тесты для определения антигена и функциональные тесты. В качестве первого теста для обнаружения дефицита АТ следует выполнять функциональный анализ. В том случае, если активность находится в пределах нормы, нет необходимости проводить антигенные тесты, как скрининговые, так и вторичные. Если уровень антигена находится в пределах нормы, это не исключает дефицит II типа, более того, дефицит II типа встречается гораздо чаще. Если для скрининговых целей будут использоваться только антигенные анализы, это приведет к тому, что будет пропущено большое количество случаев дефицита АТ.

Активность АТ измеряют с использованием хромогенного анализа. Этот анализ оценивает способность АТ, в присутствии гепарина, расщеплять его целевой субстрат. В связи с тем, что активированные факторы свертывания крови нестабильны, для их замены в анализе используется искусственный субстрат. Степень изменения окраски обратно пропорциональна количеству АТ в образце. Принцип анализа показан на Рис. 3.

К причинам приобретенного дефицита АТ относятся диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, микроангиопатии, связанные с беременностью, заболевания печени, тяжелая форма сепсиса, нефротический синдром, а также носит физиологический характер у новорожденных и детей раннего возраста.

VI. ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ

Волчаночный антикоагулянт (LAC) представляет собой семейство нескольких различных антител, которые могут приводить к тромбозу и/или выкидышу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие наследственной тромбофилии не влияет на управление острым тромботическим осложнением, и поэтому тестирование лучше отложить на 6 месяцев после острого события и только после двухнедельного прекращения приема антикоагулянтов. Вероятность обнаружения отклонения зависит от сопутствующих факторов риска, этнической принадлежности, коэффициента распространенности и относительного риска тромбоза, связанного с каждым отклонением. Несмотря на то, что относительные риски исследованы не полностью, они варьируются от дефицита АТ (наиболее тяжелой формы) до дефицита PC/PS (промежуточной формы) и мутации FVL, G20210A в гене протромбина, самой легкой формы.

Тесты на тромбофилию показаны не для всех пациентов, особенно если известна причина венозной тромбозии. Тем не менее, если у пациента возникает необъяснимый тромбоз или рецидив, такое исследование может быть полезным. Идентификация тромбофилии позволит врачу определить риск рецидива и, благодаря этому, определить продолжительность лечения, а также обеспечить профилактические меры для всех серьезных ситуаций в будущем (например, хирургическое вмешательство, иммобилизация или беременность). Родственникам первой степени, которые могут быть носителями без проявления симптомов, также может быть предложено скрининговое обследование для определения конкретного отклонения. Таким образом и родственники могут получить пользу от консультации и возможной первичной профилактики в ситуациях повышенного риска.

Параметр LAC следует определять у всех пациентов, поскольку его наличие может привести к пролонгации АЧТВ и, следовательно, помешать мониторингу гепарина. Аналогичным образом, на начальном этапе лечения оправданным является анализ на дефицит АТ, поскольку эффективная антикоагуляция гепарином (и НМГ) зависит от присутствия нужных уровней АТ. ■

Ключевые моменты

- Не существует убедительных доказательств того, что наследственные отклонения связаны с артериальным тромбозом - поэтому исследование с целью определения артериального тромбоза следует ограничить анализом LAC. В некоторых лабораториях также выполняют тесты для определения уровней гомоцистеина.
- Рутинные тесты для определения тромбофилии не показаны для всех пациентов с венозным тромбозом - они должны выполняться с учетом индивидуальных показателей.
- Пациентам с неоднократным невынашиванием беременности, с тромботическими эпизодами или без них, показан анализ на АТ и LAC.
- Если было принято решение о проведении анализа на тромбофилию, необходимо выполнить всю серию тестов, поскольку часто сообщалось о сопутствующих отклонениях, связанных с еще большим риском.
- Скрининговое исследование на тромбофилию должно включать в себя тесты на LAC, АТ, PC, PS, APCR (FVL) и мутацию 20210A протромбина. Тестирование на FVL и мутацию 20210A протромбина следует выполнять только для представителей белой европеоидной расы, поскольку среди афроамериканцев эти мутации отсутствуют. В некоторых лабораториях также выполняют тесты для определения уровней FVIII и гомоцистеина.
- Результаты необходимо интерпретировать с учетом возрастных диапазонов нормальных значений. Значения PC, PS и АТ у младенцев значительно ниже, и достигают уровня взрослых в возрасте приблизительно 6 месяцев.
- При интерпретации результатов следует учитывать переменные, которые влияют на результаты.
- Прежде чем ставить диагноз «наследственная тромбофилия» всегда исключайте приобретенные причины.

Список использованной литературы:

1. Pruthi RK and Heit JA. (2009): Laboratory evaluation of thrombophilia. Practical Hemostasis and Thrombosis, 2nd ed, editors Key, Makris, O'Shaughnessy and Lilicrap, Chapter 3, pages 17-24.
2. Tripodi A and Mannucci PM. (2001): Laboratory investigation of thrombophilia. Clinical Chemistry 47(9): 1597-1606.



Гликозурия и кетонурия

В поликлинику обратилась 42-летняя женщина с диабетическим кетоацидозом (ДКА)

Анамнез

Болеет сахарным диабетом 1-го типа. С 22 лет, т. е. на протяжении 20 лет, состоит на поликлиническом учете и периодически получает амбулаторное лечение. За последние 10 лет у пациентки трижды развивался диабетический кетоацидоз. Жалобы: сухость во рту, общая слабость в течение нескольких дней. >

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

РЕЗУЛЬТАТЫ СУХОЙ ХИМИИ

Цвет	Желтый
Прозрачность	(+)
pH	6,5
Плотность	1,017
Белок	(-)
Глюкоза	(4+)
Кровь	(-)
Кетоновые тела	(2+)
Нитриты	(-)
Лейкоциты	(-)
Билирубин	(-)
Уробилиноген	(-)

БИОХИМИЯ (МОЧА)

Na	48 ммоль/л
K	39,8 ммоль/л
Cl	87 ммоль/л
UN	851 мг/дл
Cre	59,1 мг/дл
2MG	132 мкг/л
NAG	10,4 ед/л

РЕЗУЛЬТАТ АНАЛИЗА ОСАДКА МОЧИ

Эритроциты	6,3/мкл
Лейкоциты	8,7/мкл
Плоский эпителий	17,5/мкл
Патологические цилиндры	10,0/мкл
Неплоский эпителий	28,0/мкл
Бактерии	31,2/мкл

ГЕМАТОЛОГИЯ

RBC	424 x 10 ⁴ /мкл
WBC	10,5 x 10 ³ /мкл
Neutro	56,9 %
Lymph	35,5 %
Mono	5,6 %
Hb	14,3 г/дл
Ht	42,1 %
Plt	23,5 x 10 ⁴ /мкл

БИОХИМИЯ (СЫВОРОТКА)

TP	7,6 г/дл
T-bil	0,6 мг/дл
AST	20 ед/л
ALT	14 ед/л
LD	189 ед/л
ALP	454 ед/л
GTP	30 ед/л
UN	22,3 мг/дл
Cre	0,67 мг/дл
e-GFR	76,0 мл/мин
Cys-C	0,55 мг/л
Na	138 ммоль/л
K	4,2 ммоль/л
Cl	96 ммоль/л
TG	397 мг/дл
TCHO	213 мг/дл
CRP	0,12 мг/дл
Глюкоза	398 мг/дл
HbA1c (NGSP)	10,7%
T-keton	12360 мкмоль/л
AcAc	1820 мкмоль/л
3-ОНВА	10540 мг/дл

Пациентке назначен комплекс лабораторных исследований. В лаборатории было выполнено исследование мочи методами:

- 1) сухой химии;
- 2) проточной цитофлуориметрии.

ШАГ1

По результатам сухой химии (исследование мочи) выявлено увеличение уровня глюкозы (4+) и кетонов (2+). Как интерпретировать данные результаты исследований?

Резко положительный результат на глюкозу может свидетельствовать о:

- а) Высоком уровне глюкозы в крови
- б) Снижении реабсорбционной способности почечных канальцев

Положительный тест на кетоны выявляется в случаях:

- а) Недостаточного использования глюкозы (плохо контролируемый диабет, ДКА)
- б) Относительного или абсолютного отсутствия потребления глюкозы (обезвоживание, голодание, синдром

циклической рвоты и т. д.)

Сочетание кетонурии и глюкозурии встречается у 0,05% амбулаторных пациентов и может быть признаком:

- а) ДКА, кетоза
- б) Фульминантного диабета 1 типа (значение HbA1c)

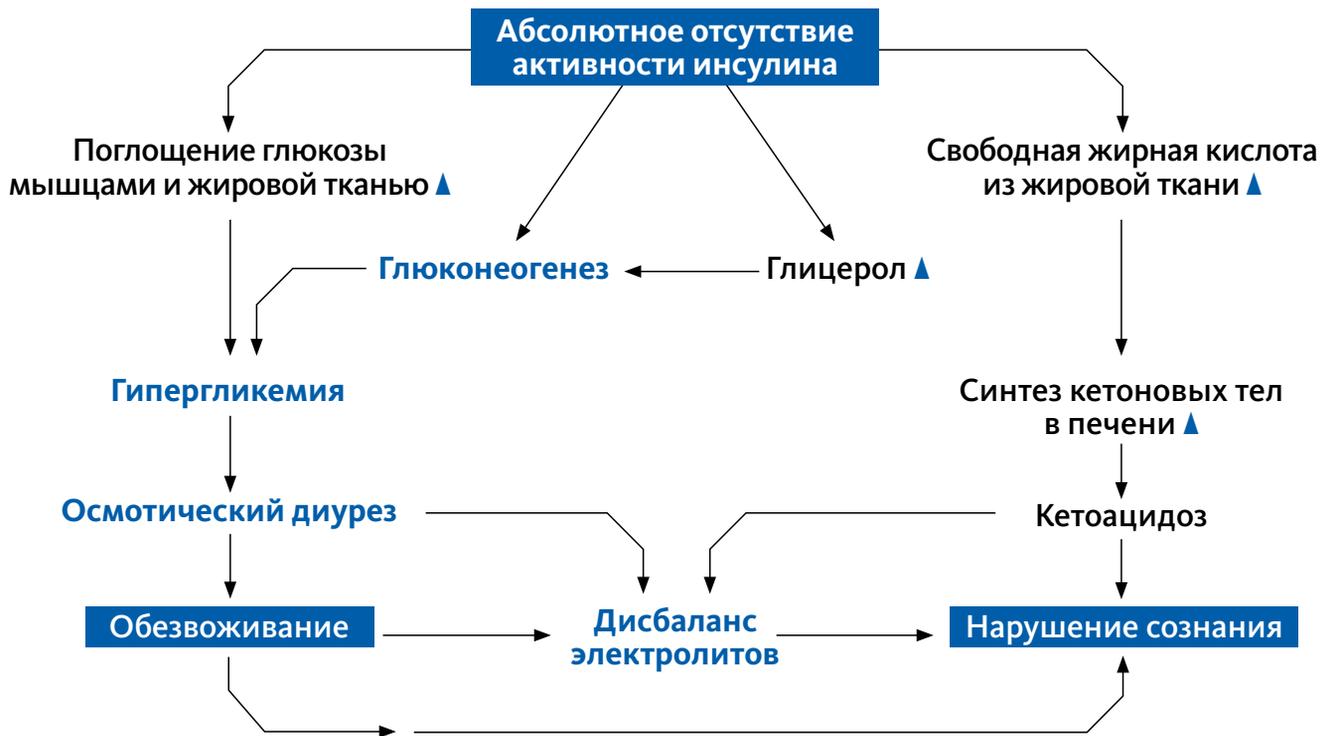
ШАГ2

В ходе проведения проточной цитометрии на анализаторе UF обнаружили большое количество неплоского эпителия и патологических цилиндров.

ШАГ3

В дальнейшем при микропировании образца были обнаружены почечный клубочковый эпителий и эпителиальные цилиндры.

Наличие почечного эпителия и патологических цилиндров в моче, является следствием обезвоживания, ввиду снижения потребления воды во время простуды и полиурии, вызванной ДКА. Сообщается, что при тяжёлом течении ДКА могут появляться даже кри-



сталлы урата аммония.

На основании данных из лаборатории, пациентке был поставлен диагноз: диабетический кетоацидоз.

Справочная информация

ДКА- острое осложнение, наблюдаемое у пациентов с диабетом, вызванное абсолютным отсутствием инсулина. Он характеризуется высоким уровнем глюкозы в крови, гиперкетонемией и метаболическим ацидозом (Схема). ДКА развивается в основном у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Основной причиной абсолютного отсутствия инсулина является начало сахарного диабета 1 типа, когда производящие инсулин клетки поджелудочной железы в островках Лангерганса разрушаются, что приводит к кетоацидозу. Сахарный диабет 1 типа, который показывает быстрое развитие симптомов, классифицируется как fulminantный сахарный диабет 1 типа, и его не следует упускать из виду (таблица). Вторая причина - временное прекращение инъекций инсулина, вводимых самостоятельно больными сахарным диабетом 1 типа, по какой-либо причине. ■

ПРИЗНАКИ МОЛНИЕНОСНОГО РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Выявляется приблизительно у 20% пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Пациенты без связанных с сахарным диабетом антител

Развитие заболевания, сопровождающееся кетоацидозом

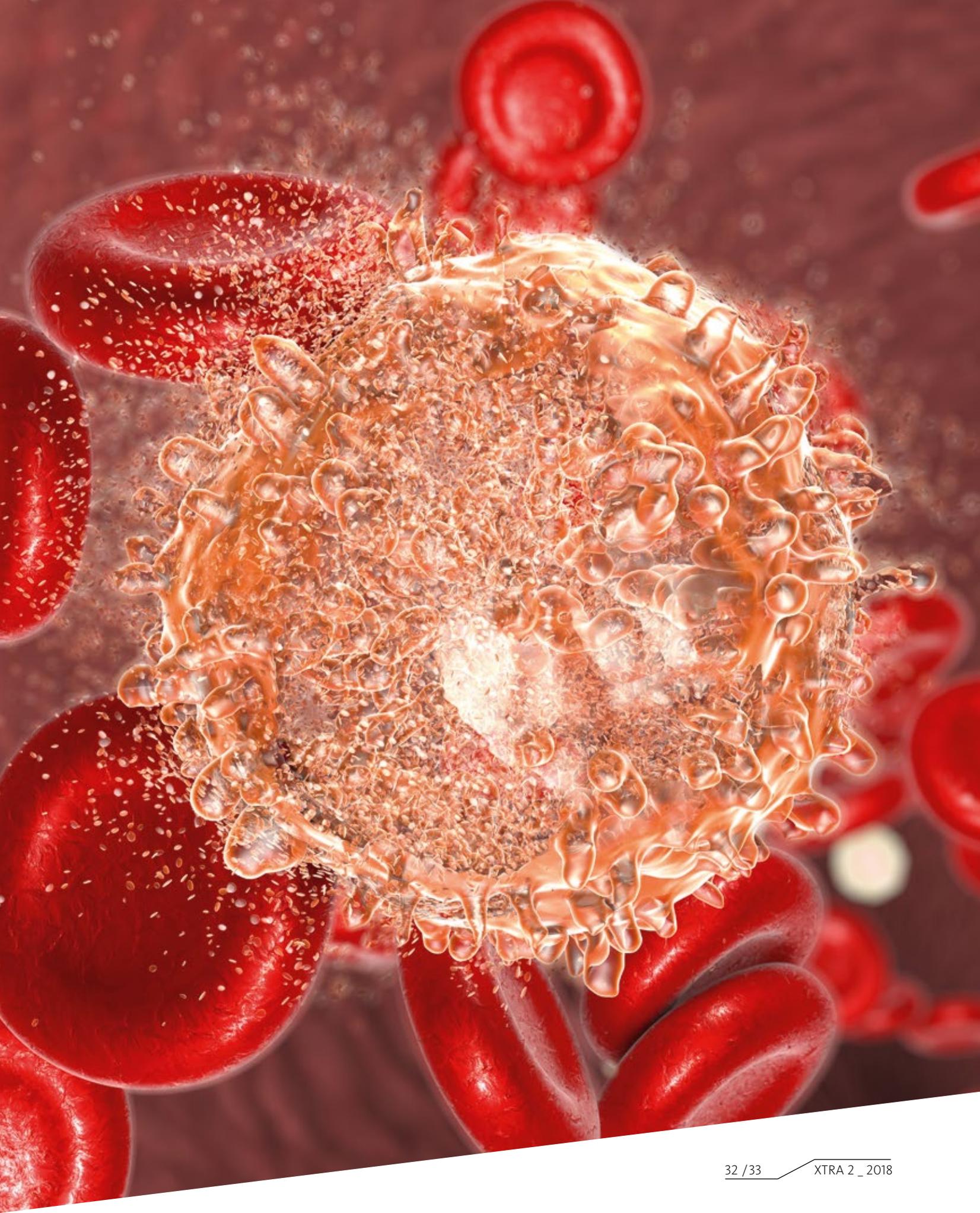
Нормальный или слегка повышенный HbA1c в начале заболевания, несмотря на значительно высокий уровень глюкозы в крови

Прекращение/остановка секреции инсулина при наступлении болезни, прекращение/остановка секреции инсулина в моче не более 10 мг/сут

Повышение экзокринной функции поджелудочной железы в крови при наступлении болезни

Отсутствие симптомов инсулита

Инфильтрация мононуклеарных клеток, главным образом Т-лимфоцитов, в экзокринную часть поджелудочной железы



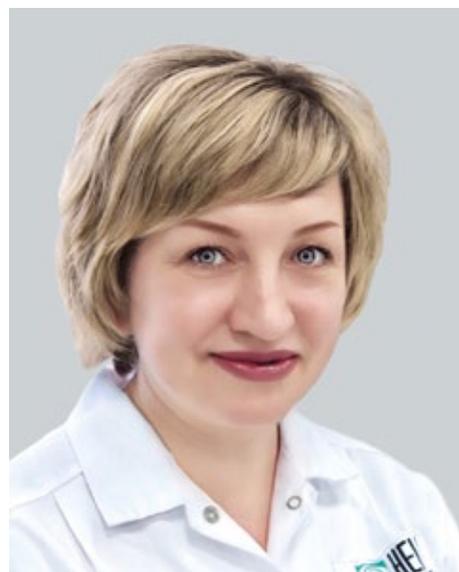
Волосатоклеточный лейкоз

Хроническое В-клеточное лимфопрлиферативное заболевание, которое сопровождается появлением в крови лимфоидных клеток с характерными цитоплазматическими выростами (так называемых «волосатых» клеток). Чаще оно имеет индолентное, но неуклонно прогрессирующее течение, наряду с развитием панцитопении, спленомегалии и рецидивирующих инфекций.

Это заболевание впервые описали В. Bouroncle и соавторы в 1958 г., под названием лейкоемический ретикулоэндотелиоз. ВКЛ составляет около 2% всех лимфоидных лейкозов. Чаще болеют мужчины старше 50 лет.

Мужчина 81 года с диагнозом волосатоклеточный лейкоз, лейкоемический ретикулоэндотелиоз регулярно сдает анализы крови в одном из ДЦ ООО «НПФ «Хеликс» с 2015 г. Диагноз ВКЛ поставлен в 2009 г. Рассмотрим результаты исследования, проведенного на анализаторе Sysmex XN-9000 (см. рис. 1).

Для ВКЛ в периферической крови характерна анемия, тромбоцитопения, нейтропения и моноцитопения, что и наблюдается у данного пациента. При DIFF подсчете генерировался флаг «Blasts/Abn Lympho?» (обнаружены бласты или аномальные лимфоциты). При появлении этого флага образец автоматически проходит рефлексное тестирование в WPC канале. В канале WPC (присутствует только на анализаторах >



**Галина Юрьевна
Ухова**
Биолог, ООО
«НПФ Хеликс»
(Санкт-Петербург)

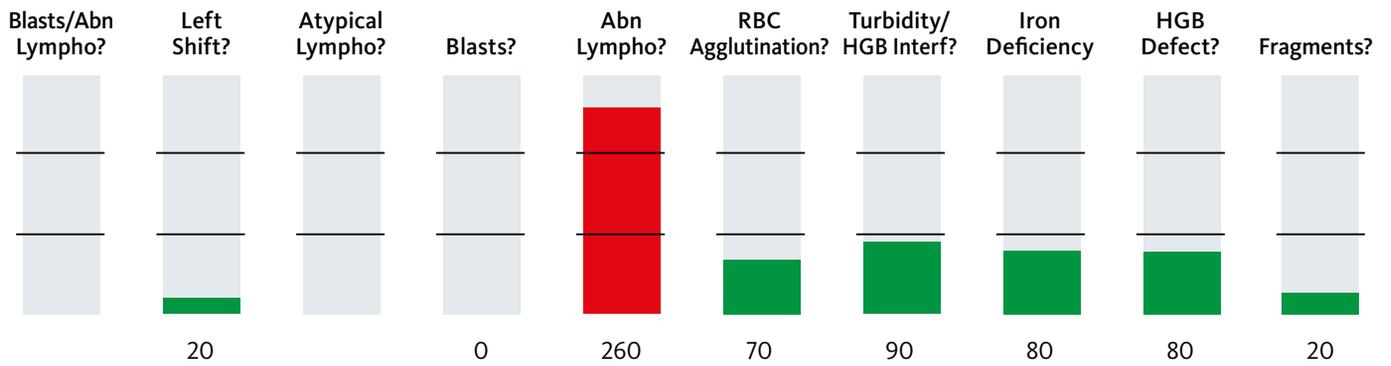


Рис. 3
 Высокий уровень Q-флага «Abn Lympho?» свидетельствует о повышенном количестве злокачественных лимфоцитов.

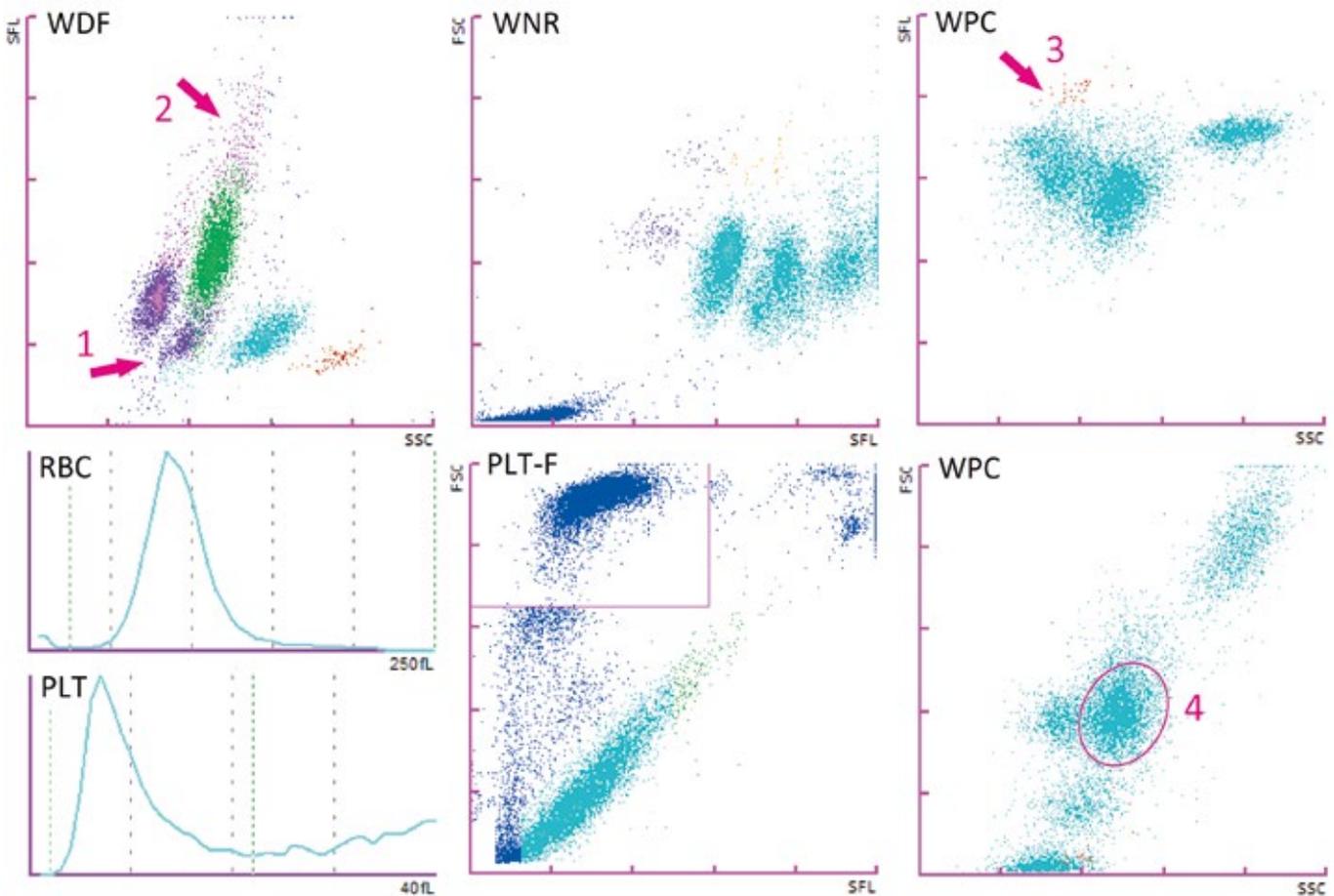


Рис. 2
 Скатерограммы с анализатора XN. На диаграмме рассеивания WDF отчетливо прослеживается наличие трех популяций лимфоцитов. Нормальная популяция располагается в «родной зоне», а две другие аномальные популяции (отмечены стрелками 1 и 2), располагаются в районе кластера моноцитов (под и над ними). На скатерограмме WPC (SFLL-боковая флуоресценция и FSC-прямое светорассеивание) отчетливо прослеживается скопление клеток в области аномальных лимфоцитов (выделены красным цветом и отмечены стрелкой 3). Кроме этого на нижней скатерограмме WPC (SSC-боковое светорассеивание и FSC-прямое светорассеивание) хорошо виден кластер аномальных клеток, располагающийся правее популяции больших лимфоцитов (отмечен овалом 4).

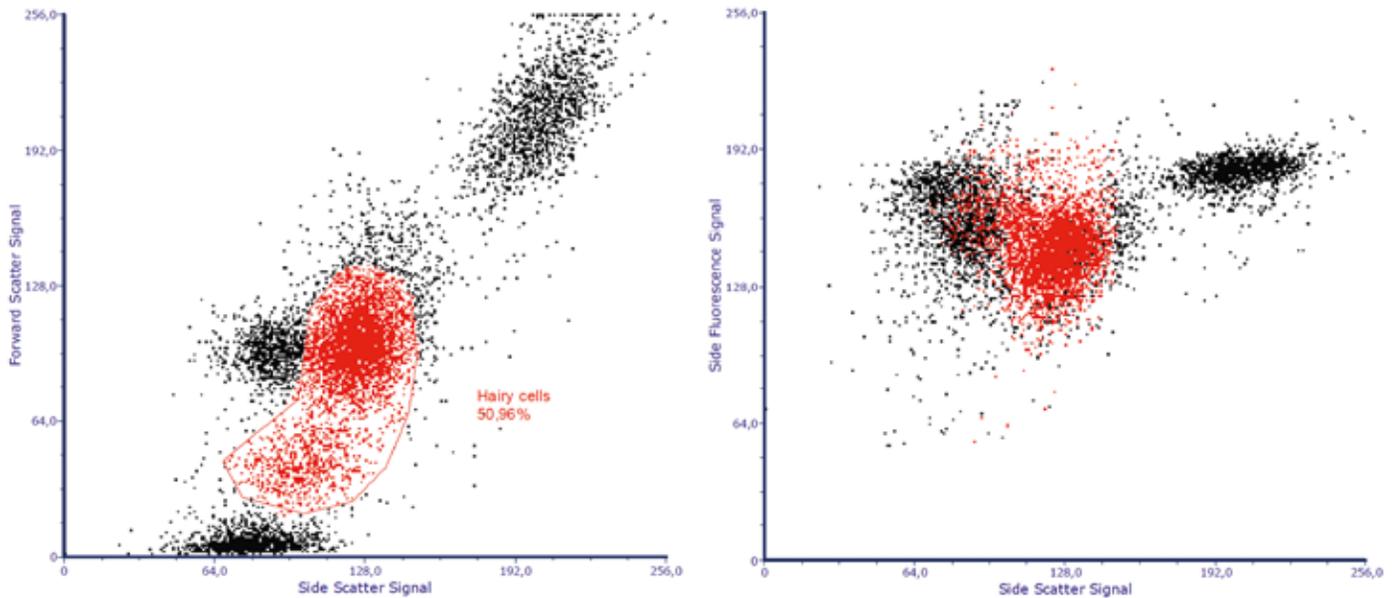


Рис. 4

Логика ручного гейтирования в WPC канале. На правом графике хорошо видно, что выделенная популяция отличается от остальных клеток низкой степенью флуоресцентного сигнала.

Таким образом, полученные на анализаторе XN скатерограммы и флаги о возможном присутствии аномальных лимфоцитов, были подтверждены при микроскопии мазка. Высокое количество атипичных лимфоцитов («волосатых» клеток), наличие нормобластов, низкое количество тромбоцитов может говорить об отрицательной динамике и, возможно, рецидиве болезни.

При визуальном подсчете имеет место нейтропения, моноцитопения, лимфоцитоз с наличием атипичных лимфоцитов с отросчатой цитоплазмой («волосатые» клетки), наличие нормобластов. «Волосатые» лимфоциты представляют собой клетки среднего размера с гомогенной, сглаженной структурой хроматина, нуклеолы отсутствуют или видны неотчетливо, цитоплазма обильная, светло-голубого цвета с отростками (рис. 5, 7). Для сравнения ниже приведены фотографии нормальных лимфоцитов (рис. 6). При описании морфологии эритроцитов отмечается незначительный анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихромазия.

В литературе при описании ВКЛ некоторые авторы связывают «волосатые» клетки с В-моноцитоидными клетками маргинальной зоны коры лимфатического узла и с центроцит-подобными клетками MALT-ткани. В очень редких случаях «волосатые» клетки имеют харак-

теристики Т-клеток или даже моноцитарный фенотип. Возможно, этим можно объяснить то, что злокачественные лимфоциты практически полностью попали в кластер моноцитов в канале WDF (рис. 2). Кроме этого дополнительно было проведено ручное гейтирование. Файл с анализатора XN был сохранён в формате FCS (Flow Cytometry Standard) и анализировался в программе FCS Express 6.0. На рис. 4 показан процесс гейтирования злокачественной популяции лимфоцитов по результатам измерения в WPC-канале. Как мы видим, результат практически полностью сходится с результатами визуального подсчёта лимфоцитов. Стоит отметить тот факт, что в системе XN лейкоциты при обнаружении подозрения на малигнизацию проходят сканирование в двух разных каналах с разными красителями, что обеспечивает высокую чувствительность и специфичность при выявлении таких патологий. ■

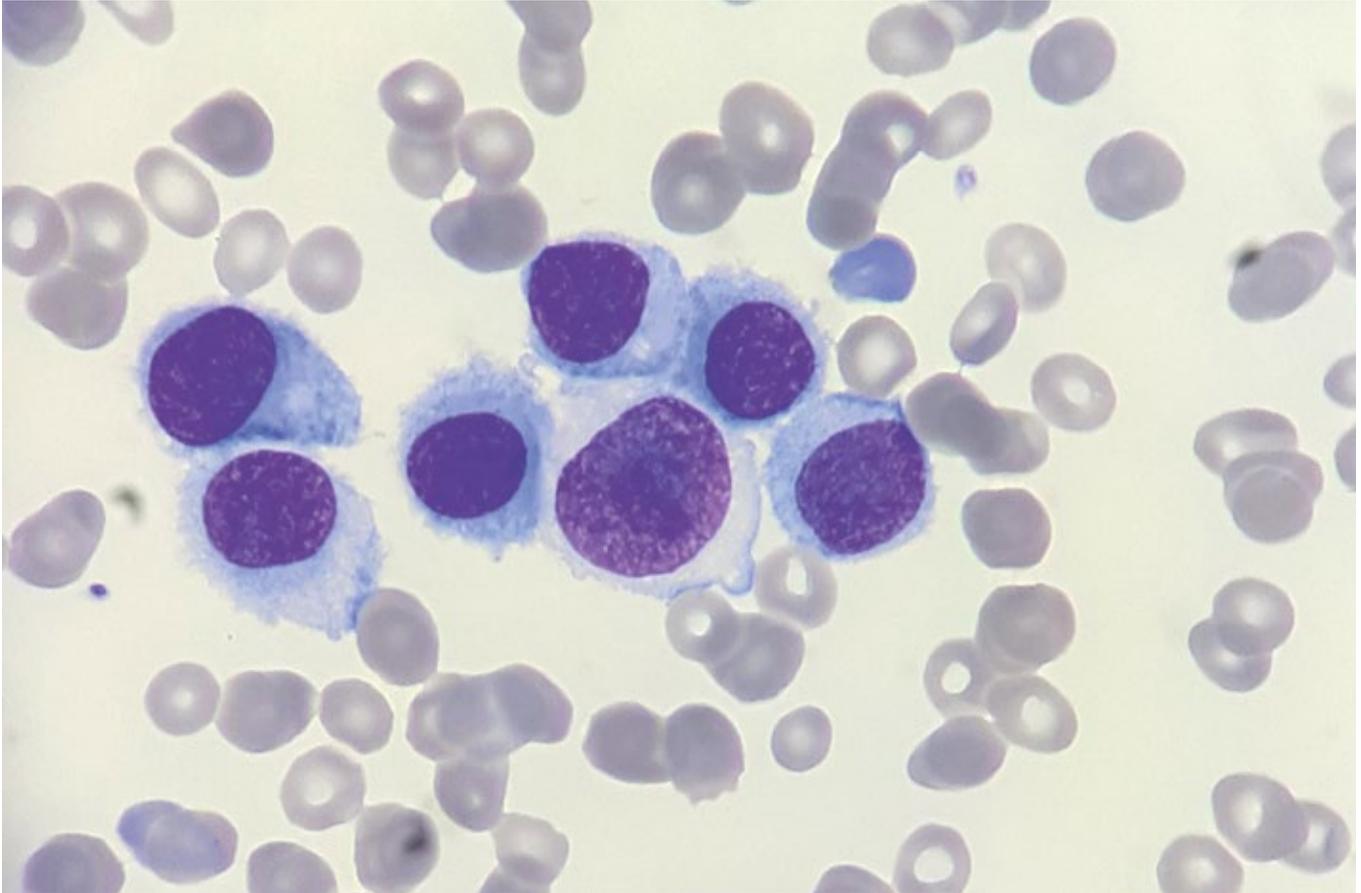


Рис. 5
Периферическая кровь. Скопление «волосатых лимфоцитов» (увеличение $\times 1000$)

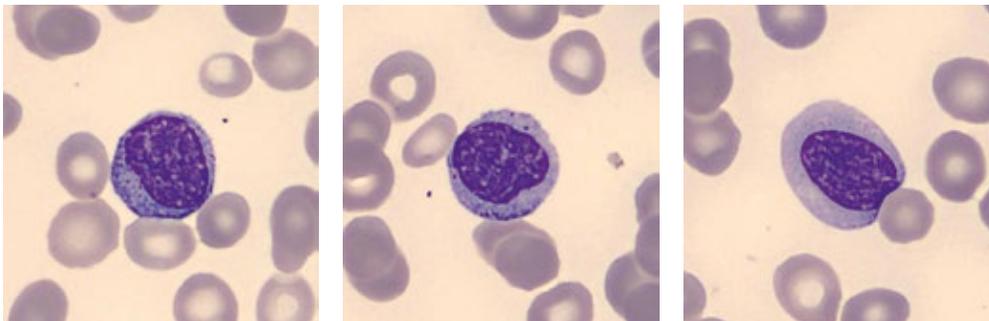


Рис. 6
Периферическая кровь.
Нормальные лимфоциты
(увеличение $\times 1000$)

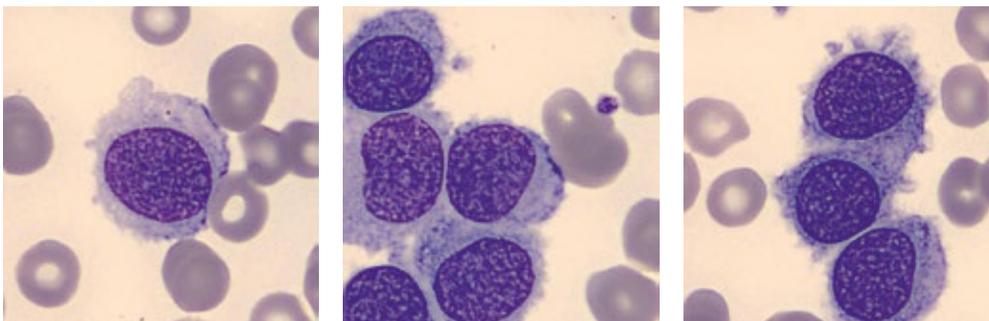
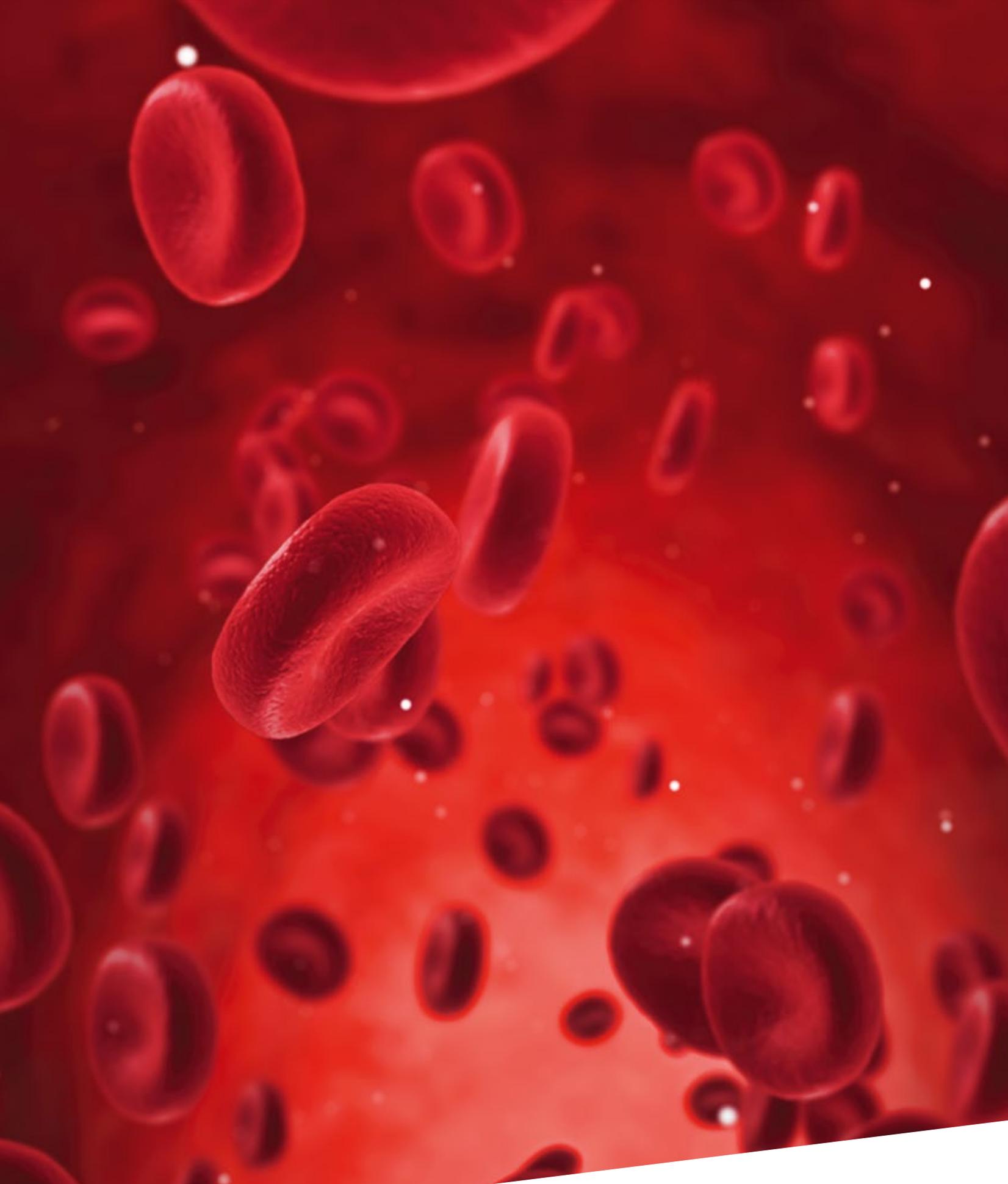


Рис. 7
Периферическая кровь.
«Волосатые лимфоциты»
(увеличение $\times 1000$)



Трансформация миелофиброза в острый лейкоз

Первичный миелофиброз – это хроническое поликлональное миелопролиферативное заболевание, возникающее вследствие трансформации клеток-предшественников миелопоэза.

Заболевание чаще встречается в пожилом возрасте

ВЫДЕЛЯЮТ СЛЕДУЮЩИЕ СТАДИИ РАЗВИТИЯ МИЕЛОФИБРОЗА:

1. Прролиферативная (префибротическая, ранняя) стадия характеризуется умеренным лейкоцитозом, в лейкограмме отмечается сдвиг до миелоцитов, анизоцитоз нейтрофилов, эритроцитов; пойкилоцитоз с преобладанием каплевидных эритроцитов (дакриоциты), нормобласты, невысокий ретикулоцитоз.
2. При фибротической стадии чаще диагностируется заболевание. В периферической крови наблюдаются многочисленные дакриоциты, количество лейкоцитов варьирует от нормального, сниженного до выраженного лейкоцитоза. В лейкоцитарной формуле возможно наличие единичных бластов. Отмечается анизоцитоз тромбоцитов.
3. Трансформация в острый лейкоз наблюдается как в случаях с лейкоцитозом, так и лейкопенией. Обнаружение в крови от 10 до 19% бластов свидетельствует о переходе заболевания в прогрессирующую фазу, более 20% - о трансформации в острый лейкоз.

ПАЦИЕНТ 3.

01.06.1940 г. р. (полных лет 77), поступил в ГКОД 22.01.18 г. **Диагноз:** базалиома кожи левой сосцевидной области, T2N0M0 II ст. Сопутствующий диагноз: ИБС, полная блокада левой ножки пучка Гиса, АН-2 ст., МН-2 ст. Хронический миелофиброз от 10.09.2014 г. Жалобы при поступлении на наличие образования шеи задней области. При осмотре выявлена гепатоспленомегалия.

В клиническом анализе крови при поступлении от 05.12.2017г. (выполненном в поликлинике по месту жительства) выявлен лейкоцитоз со сдвигом влево, нормохромная анемия, тромбоцитопения. >



Татьяна Александровна Алексеева
врач КДЛ, ГКОД
(Санкт-Петербург)

ВИЗУАЛЬНЫЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДСЧЕТ



ПОКАЗАТЕЛИ КАК ОТ 05.12.2017:

WBC = $19,0 \times 10^9$ кл/л, RBC = $4,0 \times 10^{12}$ кл/л, HGB = 119,5 г/л, MCV = 96,6 фл, MCH = 30,3 пг, MCHC = 310,9 г/л, PLT = 82×10^9 кл/л.

Лейкоцитарная формула: бласты – 19%, миелоциты – 3%, промиелоциты – 3%, палочкоядерные нейтрофилы – 9%, сегментоядерные нейтрофилы – 44%, эозинофилы – 0%, базофилы – 2%, моноциты – 5%, лимфоциты – 15%.

В стационаре выполнены следующие исследования (рис. 1):

При микроскопическом исследовании мазка крови (рис. 4) обнаруживаются бласты в большом количестве. Бласты представлены клетками мезо- и макрогенерации с округлым, неправильным ядром, нежносетчатой структурой хроматина, узкой голубой цитоплазмой, в ядре контурируются 1-2 ядрышка. Со стороны красной крови отмечается анизоцитоз, пойкилоцитоз с преобладанием дакриоцитов (рис. 5).

В связи с обострением гематологического заболевания пациента (обнаружение в крови 52% бластных клеток говорит о трансформации гематологического заболевания (миелофиброз) в острый лейкоз), в настоящее время хирургическое лечение невозможно.

Пациент выписывается с рекомендациями:

- Лечение у гематолога – начать сразу после выписки.
- Лечение у терапевта по сопутствующей патологии.
- После прохождения эффективного лечения у гематолога возможна повторная госпитализация для лечения в ГКОД.
- Наблюдение районного онколога в поликлинике ГКОД.

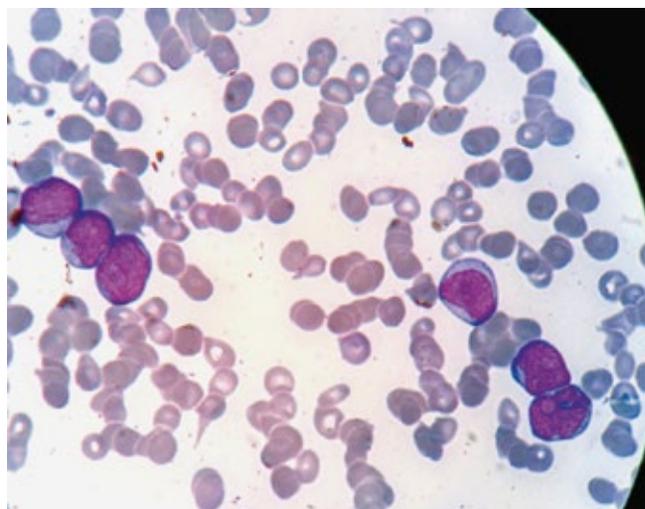


Рис. 4 Бластные клетки, обнаруженные при микроскопии.

Клинический анализ крови — одно из базовых исследований, проводимых в стационаре, и отправная точка в постановке такого серьезного диагноза как трансформация миелофиброза в острый лейкоз.

Благодаря гематологическому анализатору XN, который использует технологию флуоресцентной проточной цитометрии можно быть уверенным в правильности и точности выдаваемого результата. ■

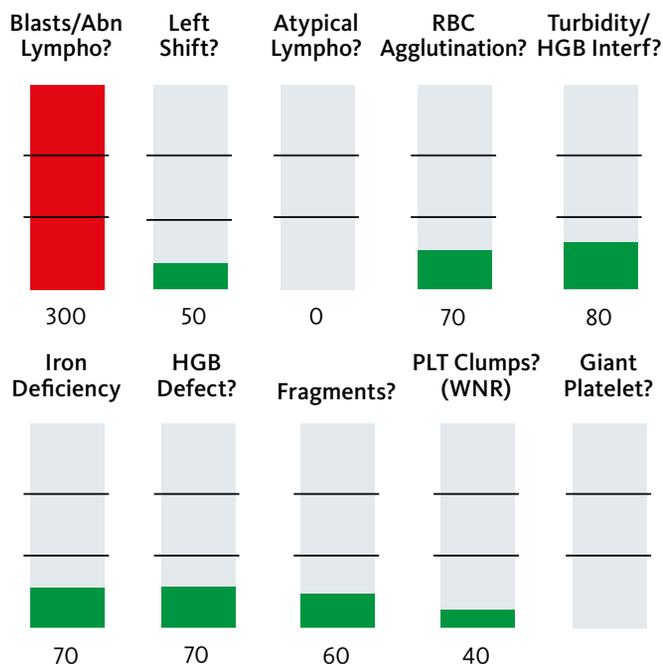


Рис. 3 Q-флаги, полученные с прибора XN – 1000, указывали на наличие аномальных лимфоцитов или бластов: «Blasts/Abn Lympho?»

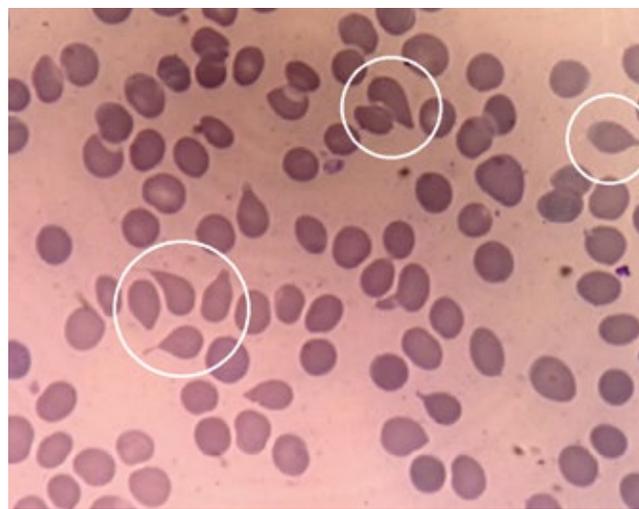


Рис. 5 Морфология эритроцитов. Белыми овалами отмечены дакриоциты.

Система знаний и профессионального роста

Прошедшие вебинары ONLINE!

На портале My Sysmex вы можете прослушать записи уже состоявшихся вебинаров. Новые медицинские знания доступны вам в любое удобное время.

Зарегистрируйтесь на сайте www.sysmex.ru. Откройте вкладку «My Sysmex», перейдите на страницу регистрации и нажмите «Зарегистрироваться сейчас».

В 2018 году мы поделились с вами информацией по следующим темам:

- Актуальность определения палочкоядерных нейтрофилов и роль автоматического подсчета в диагностике воспалительных и инфекционных заболеваний
- Клиническая интерпретация результатов общего анализа мочи
- Обзор литературы. NRBC - от науки до практики
- Ошибки кривых реакций на коагулометрах. Причины, последствия и методы коррекции
- Автоматический анализ биологических жидкостей на анализаторах XN

СПЕЦИАЛИСТЫ АКАДЕМИИ SYSMEX
ВСЕГДА РАДЫ ВИДЕТЬ ВАС НА СВОИХ ВЕБИНАРАХ
И ДЕЛИТЬСЯ ЗНАНИЯМИ!



Людмила Никитина
специалист по
продукции и
обучению



Данила Кучеров
региональный
специалист по
продукции и
обучению



Валерия Туманова
специалист по
продукции,
обучению и
поддержке

Выйди на новый уровень в гемостазе!

Дорогие пользователи анализаторов Sysmex, мы рады сообщить вам об открытии нового тренинга по гемостазу – АНСТ. Этот тренинг предназначен для тех, кто уже прошел базовый тренинг CSCT и хочет получить более глубокие знания в области работы на коагулометрах серий CA и CS.

Однодневный тренинг позволяет получить дополнительные знания об алгоритмах интерпретации результатов, необходимых для ежедневной работы в лаборатории.



В ходе тренинга АНСТ вы узнаете о причинах межлабораторных различий результатов коагулограмм, о влиянии различных лекарственных препаратов на рутинные тесты и возможностях ваших анализаторов при диагностике плазменных нарушений гемостаза. Также вы

получите полезные алгоритмы исследования волчаночных и естественных антикоагулянтов.

ПРОГРАММА ТРЕНИНГА:

- тромбозы и терапия тромботических состояний;
- практическое задание: «Влияние антитромботических препаратов на лабораторные показатели»;
- гемофилии и терапия геморрагических состояний;
- практическое задание: «Лабораторный дифференциальный диагноз плазменных нарушений гемостаза (гемофилий)»;
- антифосфолипидный синдром;
- лабораторная диагностика ВА;
- D-димер;
- естественные антикоагулянты (АТ III, РС, PS).

Ждем
вас на
тренингах
Академии
Sysmex!



Елена Заболотная
специалист-эксперт
по продукции и
обучению

ПОСЕТИТЕ НАШ САЙТ: [WWW.SYSMEX.RU!](http://WWW.SYSMEX.RU)



Максим Пименов,
Старший менеджер по
продукции по направлению
гемостаз и анализ мочи,
[Pimenov.Maxim@sysmex-
europe.com](mailto:Pimenov.Maxim@sysmex-europe.com)



Мария Ухова,
Менеджер по маркетингу
[Ukhova.Marya@sysmex-
europe.com](mailto:Ukhova.Marya@sysmex-europe.com)



Наталья Козлова,
Старший менеджер по
маркетинговым коммуника-
циям,
[Kozlova.Natalya@sysmex-
europe.com](mailto:Kozlova.Natalya@sysmex-europe.com)



Вячеслав Касторный,
Менеджер по маркетинговым
коммуникациям,
[Kastorny.Vyacheslav@sysmex-
europe.com](mailto:Kastorny.Vyacheslav@sysmex-europe.com)



Елена Кинаш,
Менеджер по маркетингу и
развитию проектов,
[Kinash.Elena@sysmex-europe.
com](mailto:Kinash.Elena@sysmex-europe.com)



Артем Москаленко,
Старший менеджер по
продукции по направлению
гематология,
[Moskalenko.Artem@sysmex-
europe.com](mailto:Moskalenko.Artem@sysmex-europe.com)



Мария Голикова,
Специалист по продукции по
направлению гематология,
[Golikova.Maria@sysmex-europe.
com](mailto:Golikova.Maria@sysmex-europe.com)



Лариса Шибина,
Менеджер по научным и
медицинским проектам,
[Shibina.Larisa@sysmex-
europe.com](mailto:Shibina.Larisa@sysmex-europe.com)

На сайте Вы всегда найдете актуальную информацию о продукции Сисмекс – раздел «Продукты», новостях компании и предстоящих, а также прошедших мероприятиях – раздел «Новости и события», а также зарубежные и русскоязычные статьи – разделы «Публикации» и «Медиа-центр».

СИСМЕКС В СОЦИАЛЬНЫХ СЕТЯХ:

- [страница Сисмекс РУС](#)
- [Sysmex Rus Official](#)
- [канал Сисмекс РУС](#)

ПРИМИТЕ УЧАСТИЕ В ВЕБИНАРАХ:

Сисмекс РУС на регулярной основе проводит вебинары по продукции, посвященные как особенностям технологии, так и вопросам интерпретации результатов и другим прикладным вопросам. Вебинары анонсируются на сайте в разделе «Новости и события», а также путем извещения по электронной почте. Если Вы хотите записаться на ближайший вебинар – направьте Вашу заявку на адрес marketing.srus@sysmex-europe.com

СТАНЬТЕ УЧАСТНИКОМ ПРОЕКТА «ДОМ УЧЕНЫХ СИСМЕКС РУС»:

Если у Вас есть научные наработки с использованием оборудования Сисмекс, либо желание начать такую работу - команда маркетинга приглашает Вас присоединиться к проекту, уже объединившему ведущих специалистов лабораторной диагностики из разных уголков нашей страны. На ежегодных сессиях, проходящих осенью, Вы сможете не только поделиться Вашим ценным опытом, но также узнать о последних результатах исследований не только российских, но и зарубежных коллег. В случае заинтересованности направьте Вашу заявку на адрес: marketing.srus@sysmex-europe.com

- Подпишитесь на журнал Сисмекс XTRA и получайте первыми все наши самые свежие новости!
Отправить заявку необходимо на адрес: marketing.srus@sysmex-europe.com
- Архив журналов XTRA: Читай все предыдущие выпуски журнала XTRA на нашем официальном сайте по адресу разделов: Академия-Библиотека-Сисмекс XTRA

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

ИЗДАТЕЛЬ

ООО Системкс РУС

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Козырева Е.А.
Пименов М.С.
Москаленко А.А.
Ухова М.В.
Козлова Н.А.
Кинаш Е.А.
Голикова М.А.
Шибина Л.В.
Касторный В.Ю.

ПРИ РЕДАКЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКЕ

М.Хопп., Э. Френц

КОНТАКТЫ

marketing.srus@systemx-europe.com

ДИЗАЙН

«Hopp und Frenz Content House»
А. Карабут, А. Тайхман

ПЕЧАТЬ

ООО «Корпоративные услуги»

ПЕРИОДИЧНОСТЬ ИЗДАНИЯ

1 раз в полугодие. Объем 44 страницы.
Тираж 600 экз.
Для подписки отправить заявку на
адрес:
marketing.srus@systemx-europe.com

Systemx RUS LLC

123290, г.Москва,
1 Магистральный тупик, 11, стр.10,
Бизнес-центр «Ярд», офис 1020
www.systemx.ru

Более 350 реагентов для тестирования
системы гемостаза.*



Получи каталог продукции
у представителя Sysmex
уже сейчас

www.systemx.ru

Hypnen-Biomed – эксперт в области глубокой
диагностики патологий системы гемостаза.

*Реагенты доступны только для научной практики.