

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

2018, том 7, № 4

Восточная
Европа

Laboratory diagnostics. Eastern Europe

International scientific journal

2018, volume 7, number 4

ПАРТНЕР НОМЕРА



Розазит с кальцитом – вторичный минерал из шахты Ojuela (Мапими, штат Дуранго, Мексика). Образуется в зоне окисления медно-цинковых месторождений и встречается очень редко. Свое название минерал получил от горнопромышленности.

Стр. 534-547

ISSN 2226-5392 (Print)
ISSN 2522-137X (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Диагностическое значение лейкоцитарного параметра LIC – идентификации больших незрелых клеток при выполнении общего анализа крови с использованием автоматических 6-diff гематологических анализаторов

Diagnostic value of leukocyte parameter LIC – identification of large immature cells when performing a general blood test using automatic 6-diff hematological analyzers

Резюме

В современной клинической лабораторной диагностике все большее значение приобретает такой лейкоцитарный параметр, как большие незрелые клетки (LIC), наличие которых расценивается как признак патологии. Автоматическое определение этих клеток признано более точным методом, нежели микроскопия. Способностью идентифицировать LIC обладают гематологические автоанализаторы системы 5-diff и более нового поколения. В Украине доступен 6-diff анализатор Yumizen H500 от Horiba Medical, который наделен функцией не только выявления, но и количественного определения трех субпопуляций больших незрелых клеток.

Ключевые слова: общий анализ крови, лейкоциты, большие незрелые клетки, 6-diff гемато-логический анализатор, гематологический анализатор Yumizen H500 (Horiba Medical).

Abstract

Such WBC parameter as LIC is becoming increasingly important in the modern laboratory diagnostics, because its presence is regarded as a sign of pathology. Automatic detection of these cells is recognized as more accurate method than microscopy. Among hematological analyzers, 5-diff and newer devices are able to identify LIC. The 6-diff Yumizen H500 analyzer from Horiba Medical is available in Ukraine. It not only reveals the presence of LIC, but also performs a quantitative calculation of three subpopulations of these cells.

Keywords: general blood analysis, WBC, large immature cells, 6-diff hematological analyzer, Yumizen H500 hematological analyzer (Horiba Medical).

ВВЕДЕНИЕ

Общий анализ крови (ОАК) является одним из самых востребованных исследований в клинико-диагностических лабораториях. Его постановка ориентирована на установление различных параметров эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, референсные значения которых могут варьировать в разных лабораториях [1]. Из трех основных типов клеток крови наибольшее число параметров ОАК приходится на лейкоциты. Не подлежит сомнению значительная роль этих клеток в формировании и поддержании иммунитета, поэтому изменение в количестве лейкоцитов непременно отражается на состоянии здоровья. Поскольку лейкоцитам различных субпопуляций присущи многочисленные специализированные функции, в клинико-диагностических лабораториях весьма важно не только проводить в автоматизированном режиме ОАК, но и обращать большое внимание на лейкоцитограмму [2].

При выполнении ОАК анализируются клетки периферической крови. Поскольку кровяные клетки-предшественники находятся в костном мозге, в норме они не должны попадать в кровотоки. Тем не менее в случае возникновения нарушений в организме незрелые предшественники клеток крови могут покинуть костный мозг и мигрировать в кровотоки, находясь в кровяном русле в недифференцированном виде. Наличие этих клеток в периферической крови расценивается как патология и подлежит тщательному исследованию [3]. Поскольку существует несколько субпопуляций лейкоцитов, незрелые формы этих клеток также могут быть представлены в кровяном русле в виде нескольких типов. На сегодняшний день существует лейкоцитарный параметр LIC, объединяющий несколько субпопуляций незрелых лейкоцитов [4].

В данной работе представлена информация о лейкоцитарном показателе LIC и его значении в клинико-диагностических лабораториях. Рассматриваются все возможные нюансы его применения и сложности интерпретации появления больших незрелых клеток в периферической крови. Кроме того, сравниваются диагностические возможности анализа лейкоцитов, включая LIC, с использованием различных автоматических систем. Акцентируется внимание на доступном в Украине автоматическом 6-diff анализаторе Yumizen H500 (Horiba Medical) для выполнения общего анализа крови по 27 параметрам с возможностью получения полных результатов по LIC (с идентификацией клеток, а также расчетом их абсолютного и относительного количества).

Показатель LIC в лейкоцитарной формуле крови и его значение

Лейкоциты являются наиболее разнообразными клетками крови как в морфологическом, так и функциональном отношении [5]. Эти клетки играют основную роль в иммунитете, поэтому лейкоцитарная формула очень важна для диагностики, главным образом, инфекций воспалительных процессов [6]. Помимо общеизвестных показателей лейкоцитарной формулы в современных клинико-диагностических лабораториях приобретает большое значение показатель LIC (англ. large immature cells) – большие незрелые клетки. Чаще всего показатель LIC включает следующие субпопуляции лейкоцитов:

- ◆ IMM (от англ. immature monocytes – незрелые моноциты),
- ◆ IML (от англ. immature lymphocytes – незрелые лимфоциты),
- ◆ IMG (от англ. immature granulocytes – незрелые гранулоциты) [7].

В разных источниках литературы могут встречаться и другие классификации субпопуляций больших незрелых клеток, а также интерпретация самих видов клеток.

норме IMM должны отсутствовать в кровотоке. Если незрелые клетки не успевают либо не способны дифференцироваться в моноциты с нормальной функцией, развивается моноцитарный лейкоз [8]. В зависимости от количественного содержания IMM в периферической крови выделяют тип лейкоза, ориентируясь на величины 5% и 20%, после чего назначают лечение. При отсутствии должного лечения в течение нескольких лет может развиваться миелоидный лейкоз, если число IMM превысит уровень 20% [9].

Обращено внимание на роль незрелых моноцитов в развитии легочных заболеваний, в частности, саркоидоза [10]. Наличие незрелых предшественников моноцитов может отмечаться при красной волчанке, ревматизме, гепатите, мононуклеозе и ряде бактериальных инфекций [11].

Другая субпопуляция больших незрелых клеток, имеющая диагностическое значение – IML, под которыми обычно подразумеваются предшественники лимфоцитов [12]. Будучи незрелыми, эти клетки проходят ряд трансформаций и в итоге превращаются в зрелые лимфоциты

В норме незрелые лимфоциты присутствуют в костном мозге и в небольшом количестве в лимфатических узлах и селезенке [14]. Повышенное количество незрелых форм лимфоцитов характерно для пуповинной крови [15].

При отдельных формах патологии (в частности, при остром лимфобластном лейкозе) эти клетки неконтролируемо делятся и выходят в кровоток [16]. Незрелые лимфоциты выявляются в периферической крови у пациентов с моноклональным В-клеточным лимфоцитозом, а также с хронической пролимфоцитарной и лимфоцитарной лейкемией. При этом постановка диагноза заболевания базируется на регистрации количества незрелых лимфоцитов: содержание этих клеток выше $5 \times 10^9/\text{л}$ расценивается как патология [17].

Наличие незрелых лимфоцитов в крови присуще пациентам с иммунодефицитом. В частности, получатели аллогенных трансплантатов костного мозга характеризуются иммунодефицитом различной выраженности и продолжительности. Установлено присутствие *in vivo* активированных супрессорных Т-лимфоцитов у пациентов с иммунодефицитом, с хронической болезнью трансплантата против хозяина. Исследователи пришли к выводу о том, что циркулирующие Т-лимфоциты реципиентов трансплантата являются фенотипически и функционально незрелыми и что их относительная незрелость вызывает иммунодефицит у реципиентов трансплантата [18].

Повышенное число незрелых лимфоцитов в основном связывается с наличием опухолей, однако эти клетки могут присутствовать и в крови людей, перенесших термические ожоги, другие травмы. При этом у пациентов с такими заболеваниями отмечалось повышенное содержание других незрелых форм лейкоцитов, таких как гранулоциты и моноциты [19].

Третья субпопуляция больших незрелых клеток, IMG, или также IG, подразделяются на промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты.

В норме незрелые гранулоциты отсутствуют в периферической крови. По другим данным, допускается количество этих клеток до 5%. Незначительное повышение числа IMG допустимо у беременных женщин и новорожденных детей [20].

В других группах населения увеличение количества незрелых гранулоцитов указывает на иммунную реакцию со стороны костного мозга вследствие целого ряда инфекционно-воспалительных процессов: дерматита, псориаза, гангрены, краснухи, сепсиса, малярии, холеры, подагры, ожогов, острых кровотечений, ангины, гриппа, пневмонии, туберкулеза, скарлатины, менингита, отита, инфаркта миокарда, аппендицита, гепатита, холецистита, перитонита, пиелонефрита, хронических миелопластических заболеваний [21]. Кроме того, повышение числа IMG наблюдается при интоксикациях вследствие укусов насекомых и отравлений химикатами. При приеме некоторых лекарственных средств, например, глюкокортикостероидов или литийсодержащих препаратов, также возможно увеличение в крови числа незрелых гранулоцитов [22].

Повышенное число незрелых гранулоцитов достаточно часто связывается с наличием сепсиса [23]. Заслуживает внимания исследование, в котором проводили оценку диагностического значения различного количества IMG у пациентов из кардиохирургического отделения. Отмечается, что количество IMG свыше 2% указывает на развитие сепсиса. Определение данного показателя у кардиохирургических пациентов позволило контролировать эффективность лечения, а также отслеживать степень тяжести состояния пациентов, а также особенности течения послеоперационного периода и исход заболевания [24]. Однако к интерпретации результатов по количеству незрелых гранулоцитов следует подходить с осторожностью, особенно при исследовании крови преждевременно рожденных детей или младенцев моложе семи дней, поскольку в силу незрелости их иммунной системы число IMG в циркулирующей крови будет повышенным [25].

В целом, независимо от типа LIC, наличие этих клеток в периферической крови чаще всего расценивается как признак патологии. В идеале они должны полностью отсутствовать в лейкоцитарной формуле или находиться в минимальном количестве. При этом точные диапазоны нормы могут различаться в каждой клинико-диагностической лаборатории, а также в зависимости от клинического случая.

Методы определения LIC

Изначально LIC определялись рутинными методами, однако в настоящее время большинство европейских лабораторий отдает предпочтение автоматическому определению данного показателя, что особенно важно при диагностике инфекционно-воспалительных процессов

Несмотря на то что микроскопия считается достаточно точным методом, существует ряд факторов, из-за которых возможно допущение ошибок при подсчете лейкоцитарной формулы:

- ◆ неравномерный характер распределения клеток в мазке крови, поскольку изготовление правильного препарата требует высокого уровня квалификации персонала лаборатории или применения автоматического прибора для растягивания крови [27];
- ◆ повышенная чувствительность большинства незрелых лейкоцитов
- ◆ малейшему механическому давлению при изготовлении препарата, способствующая их разрушению, в результате чего под микро-скопом они выглядят нечетко и размыто. Кроме того, при работе с «несвежими» образцами крови лейкоциты также могут подвергаться апоптозу и другим морфологическим изменениям, в связи с чем рекомендуется исследовать свежую кровь пациентов [28].
- ◆ субъективная интерпретация клеток является достаточно распространенным риском получения неверного результата, поскольку идентификация LIC требует специализированных навыков персонала [24];
- ◆ статистическая ошибка в связи с небольшим содержанием этих клеток в периферической крови по сравнению с другими субпопуляциями лейкоцитов, в то время как следует производить подсчет на 100 клеток крови [29, 30].

Однако в случае, если содержание LIC в периферической крови превосходит критический уровень, который устанавливается каждой лабораторией, рекомендуется провести микроскопию мазка крови [31]. В данном случае уже имеет значение не количество клеток, а именно их тип, что важно для постановки точного диагноза [32]. Кроме того, для точного определения заболевания и выбора терапии следует подходить к диагностике комплексно, учитывая результаты дополнительных исследований и принимая во внимание анамнез [33]. При этом для получения адекватных результатов весьма важно соблюдение соответствующих условий на преаналитическом этапе. В частности, не рекомендуется осуществлять забор крови у пациента непосредственно после приема пищи, интенсивной физической нагрузки или при стрессе. Данные факторы искажают результаты анализа, завышая показатели содержания незрелых лейкоцитов [34].

В целом, LIC являются патологическими клетками в лейкоцитарной формуле крови. При этом референсное значение этих клеток может различаться в разных источниках, однако во всех случаях оно стремится к нулю.

Возможности определения LIC в лейкоцитарной формуле с использованием гематологических анализаторов 3-diff, 5-diff и 6-diff

Современные гематологические анализаторы очень разнообразны по своим техническим возможностям. Они различаются по степени автоматизации, производительности, количеству определяемых параметров и другим характеристикам, в том числе по способности дифференцировать различные субпопуляции лейкоцитов, включая большие незрелые клетки [35].

Важной опцией гематологических анализаторов является разделение лейкоцитов на субпопуляции. Так, 3-diff системы выявляют гранулоциты (без разделения на субпопуляции) и различают 2 субпопуляции агранулоцитов (лимфоциты и моноциты) – всего 3 субпопуляции, осуществляя так называемую LMG-классификацию (от англ. lymphocytes, monocytes, granulocytes) лейкоцитов. Несмотря на распространенность этого типа анализаторов в лабораториях, данные приборы не способны определять LIC [36].

Усовершенствованные 5-diff анализаторы также встречаются в современных лабораториях. Они могут определять не только 2 субпопуляции гранулоцитов (лимфоциты и моноциты), но и дифференцируют 3 субпопуляции гранулоцитов (базофилы, эозинофилы, нейтрофилы) – всего 5 субпопуляций лейкоцитов. 5-diff анализаторы с расширенной классификацией определяют 5 субпопуляций лейкоцитов, включая LIC [37]. При этом достаточно часто под LIC понимается только одна субпопуляция лейкоцитов, а именно незрелые гранулоциты. Хотя 5-diff системы и могут определять эти клетки в пробе крови, данные анализаторы не содержат дополнительного diff-модуля для идентификации именно этого типа клеток, в связи с чем результаты исследования не достаточно точные [3]. Для получения более подробной информации необходимо изготовление мазка крови и микроскопический контроль данного препарата, а также последующий подсчет числа клеток вручную при необходимости [38].

Если 5-diff анализаторы определяют LIC в числе пяти субпопуляций лейкоцитов, то 6-diff приборы позволяют их отдельно идентифицировать, что существенно повышает качество получаемых результатов. Определение больших незрелых клеток базируется на специальной технологии, в которой учитываются размер, форма и другие характеристики, благодаря чему система разделяет их от зрелых лейкоцитов [39].

Таким образом, поколения гематологических анализаторов, начиная с 5-diff, способны определять большие незрелые клетки. При этом 5-diff анализаторы определяют этот тип клеток в составе 5 субпопуляций лейкоцитов, а 6-diff системы снабжены отдельным diff-модулем для идентификации LIC.

27 гематологических параметров с LIC на 6-diff анализаторе Yumizen H500

На сегодняшний день в Украине доступен 6-diff гематологический анализатор Yumizen H500 от Horiba Medical (Франция). ООО «ЛАБИКС» является эксклюзивным представителем Horiba Medical в Украине, поставщиком качественного лабораторного оборудования и расходных материалов, а также предоставляет обучение персоналу лабораторий и сервисное обслуживание всех приборов.

Анализатор Yumizen H500 является полностью автоматическим прибором, который представлен двумя моделями: ОТ (англ. open tube

– открытый проботборник) и СТ (англ. closed tube – закрытый проботборник). При работе на Yumizen H500 пробирку ОТ с кровью необходимо придерживать вручную, пока проботборная игла набирает кровь, после чего пробирку можно убрать. Модель Yumizen H500 СТ позволяет установить пробирку в специальный штатив соответствующего диаметра, не придерживая емкость с кровью. После установки пробирки камера закрывается прозрачной крышкой, предотвращая контакт персонала с пробой крови. Поэтому использование модели анализатора с закрытым проботборником предпочтительно в заведениях, где присутствует высокий риск контаминации [40].

Работа на анализаторе Yumizen H500 начинается со стандартных процедур включения прибора, установки контролей и реагентов, проведения калибровки, выбора всех необходимых опций для работы. Для ввода данных можно пользоваться встроенной электронной клавиатурой, внешней клавиатурой или подключить сканер штрих-кодов.

Для проведения анализа на Yumizen H500 необходимо 20 мкл цельной крови. Как отмечалось ранее, Yumizen H500 является 6-diff анализатором, поэтому он может идентифицировать 6 субпопуляций лейкоцитов, включая большие незрелые клетки. Прибор позволяет определить 13 параметров лейкоцитов, 8 параметров эритроцитов и 6 параметров тромбоцитов (табл. 1). Итого анализатор позволяет проанализировать кровь по 27 параметрам [4].

При этом важной особенностью анализатора Yumizen H500 в отношении LIC является способ расчета количества этих клеток. В данном анализаторе большие незрелые клетки включены в 6-diff-модуль прибора, что делает результаты исследования более точными. Также стоит отметить, что параметр LIC на Yumizen H500 включает 3 субпопуляции незрелых лейкоцитов, в то время как в большинстве анализаторов учитываются только незрелые гранулоциты [41].

Данный анализатор очень удобен для пользователя, в первую очередь благодаря своей компактности. Yumizen H500 весит 23 кг и имеет линейные параметры 48×40×48 см, что позволяет подобрать ему подходящее место в помещении. Прибор работает за счет электропитания: 100–240 В, 50–60 Гц.

Анализатор Yumizen H500 снабжен удобным сенсорным цветным ЖК-дисплеем 12,1 дюйма, на котором отображаются все необходимые инструкции по работе с пробой крови, а также результаты исследования. В случае возникновения технических ошибок или других неисправностей на экране анализатора появляются соответствующие оповещения, согласно которым персонал может выполнить необходимые действия для последующей работы.

Целевые значения по каждому параметру крови можно загрузить

USB-носителя. Предоставляя пользователю референсные значения, производитель отмечает, что они могут различаться в разных лабораториях [31]. Поэтому каждой лаборатории целесообразно пользоваться принятыми в данном заведении нормальными значениями, которые можно задать вручную. В случае выхода параметров за пределы нормы, Yumizen H500 маркирует их флагами. Результаты исследований и контроля качества можно визуализировать в виде графиков и распечатать, подключив к анализатору внешний принтер. Несмотря на то что данный прибор может выдавать результаты по 27 гематологическим параметрам, пользователи не всегда нуждаются в отображении и печати всех данных. В таком случае в настройках Yumizen H500 можно выбрать только определенные результаты, скрыв другие данные, что существенно экономит время на переработку документации в отдельных программах. Кроме того, достаточно удобной опцией прибора является хранение результатов, что позволяет персоналу лаборатории в любой момент вернуться к ним и в случае необходимости построить графики, независимо от того, как давно эти результаты были получены. Анализатор Yumizen H500 имеет память на 10000 результатов, включая графики [43].

Таблица 1

Гематологические параметры на анализаторе Yumizen H500 (Horiba Medical)

Параметр	Английское название	Русское название
Параметры эритроцитов		
RBC	Red Blood Cells	Эритроциты
HGB	Hemoglobin	Гемоглобин
HCT	Hematocrit	Гематокрит
MCV	Mean Corpuscular Volume	Средний объем эритроцита в кубических микрометрах (мкм) или фемтолитрах (фл)
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin	Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration	Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, а не в цельной крови
RDW-CV	Red Cell Distribution Width, Coefficient Of Variation	Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, коэффициент вариации
RDW-SD	Red Cell Distribution Width, Standard Deviation	Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение
Параметры лейкоцитов		
WBC	White Blood Cells	Лейкоциты
NEU # и NEU%	Neutrophils	Нейтрофилы, абсолютное # и относительное количество %
LYM # & LYM%	Lymphocytes	Лимфоциты, абсолютное # и относительное количество %
MON # и MON%	Monocytes	Моноциты, абсолютное # и относительное количество %
EOS # и EOS%	Eosinophils	Эозинофилы, абсолютное # и относительное количество %
BAS # & BAS%	Basophils	Базофилы, абсолютное # и относительное количество %
LIC # и LIC%	Large Immature Cells (immature monocytes + immature lymphocytes + immature granulocytes)	Большие незрелые клетки, абсолютное # и относительное количество % (незрелые моноциты + незрелые лимфоциты + незрелые гранулоциты)
Параметры тромбоцитов		
PLT	Platelets	Тромбоциты
MPV	Mean Platelet Volume	Средний объем тромбоцитов
PCT	Platelet Crit	Тромбокрит
PDW	Platelet Distribution Width	Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему
P-LCC	Platelet Large Cell Count	Количество больших тромбоцитов
P-LCR	Platelet Large Cell Ratio	Коэффициент больших тромбоцитов [42]

Высокое качество исследований на анализаторе Yumizen H500 Помимо удобства работы гематологический анализатор Yumizen H500 характеризуется высокой точностью исследований (табл. 2) [44]. Производительность анализатора составляет около 50 тестов в час, поэтому Yumizen H500 идеально подходит для средних и малых лабораторий, медицинских кабинетов и других медицинских заведений раз-ной специализации, где выполняется общий анализ крови [45].

На сегодняшний день анализатор Yumizen H500 прошел успешную апробацию во многих лабораториях мира. Данным прибором пользуются в медицинских заведениях различного профиля.

Таблица 2

Точность и линейность параметров на анализаторе Yumizen H500

Параметр	Точность (% CV)	Линейность
WBC	<3,0	0–300×10 ⁹ /л
RBC	<2,0	0–8×10 ¹² /л
HGB	<1,5	0–240 г/л
HCT	<2,0	0,67 л/л
PLT (цельная кровь)	<5,0	0–2500×10 ⁹ /л
PLT (концентрат тромбоцитов)	<5,0	0–4000×10 ⁹ /л

В частности, данный анализатор приемлем для онкологических отделений. Забор и непосредственный анализ крови у онкологических пациентов сопряжен со значительными сложностями. С одной стороны, пациенты не всегда имеют возможность покинуть больничное место и отправиться в гематологическую лабораторию, где осуществляется анализ крови. Поэтому предпочтительно осуществлять взятие крови прямо на месте. Другая сложность связана с особенностями крови онкопациентов, в частности, с наличием гемоглобинопатии, лейкоцитопении, анемии, тромбоцитопении и атипичных клеток крови. Поэтому весьма важно получить адекватные результаты анализа, несмотря на имеющиеся патологии.

Так, в Лондоне лаборатория Spire Bushey работает с образцами крови из онкоцентров Elstree Cancer Centre и Spire Harpenden Oncology Centre. Исследование было проведено в период с августа по сентябрь 2017 года. Был получен 61 образец крови онкопациентов с антикоагулянтом K₂ЭДТА. Анализ крови проводился на двух анализаторах: Yumizen H500 и Pentra DX Nexus (Horiba Medical). Полученные данные были статистически проанализированы для оценки корреляции. Также оценивалось удобство пользования и соблюдение требований стандарта ISO15189.

Результаты исследования показали отличную корреляцию между анализаторами Yumizen H500 и Pentra DX Nexus (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты корреляции различных показателей, получаемых с применением гематологических автоанализаторов Yumizen H500 и Pentra DX Nexus

Показатель	Коэффициент корреляции (r)
RBC	0,98
HGB	0,99
PLT	0,98
MCV	0,98
WBC	0,99
NEU	0,99
LYM	0,96

Отмечается, что программное обеспечение на Yumizen H500 удобно для пользователей. Журнал реагентов легко обновляется и позволяет точно подсчитать количество реагентов на борту. Обработка одного образца крови составляет около 1 минуты и сопровождается четкими инструкциями, что очень удобно для медсестер. Высокая скорость анализа и легкость пользования анализатором гарантируют, что лечение пациентов не задержится [46].

Итак, гематологический анализатор Yumizen H500 соответствует стандартам ISO 15189. Прибор использовал те же внутренние контроли качества, что и Pentra DX Nexus. У персонала не было сложностей при работе с контролем и диаграммами Леви-Дженнинга. Было принято решение, что данный анализатор может быть зарегистрирован для EQA.

Другое исследование было проведено лабораторией автоматизированной гематологии в Кардиффе (Уэльс). Данная лаборатория работает с кровью из отделений педиатрической онкологии. Исследование было проведено с января по март 2018 года на образцах крови с K₂ЭДТА от 200 пациентов. Анализ крови проводился на двух анализаторах: Yumizen H500 и Pentra DX Nexus (Horiba Medical). Полученные данные анализировались на наличие корреляции, а сам прибор оценивался на предмет простоты и удобства пользования, а также соответствия стандартам ISO 15189:2012 и ISO 22870:2016 (табл. 4) [47].

Таблица 4

Результаты исследования различных показателей крови на гематологических анализаторах Yumizen H500 и Pentra DX 120

Параметр	Линейность	R2	CV (%)
WBC	0,5–27,8	0,99	1,69
HGB	78–183	0,98	0,64
MCV	76–108	0,99	0,32
PLT	14–746	0,97	2,49
NEU	0,1–15,6	0,98	1,84

Результаты исследования показали, что Yumizen H500 демонстрирует исключительную корреляцию с Pentra DX120, а характеристики производительности и измерение неопределенности превышают требования производителя и местные приемлемые требования. Конструкция и функциональность анализатора удобны для пользователя в соответствии с применимыми стандартами ISO 15189:2012 и ISO 22870:2016 [48].

Итак, гематологический анализатор Yumizen H500 является полностью автоматизированным прибором, который определяет 27 параметров крови, разделяет 6 субпопуляций лейкоцитов, среди которых выделяет большие незрелые клетки. При этом LIC определяются отдельным diff-модулем анализатора, что существенно повышает качество получаемых результатов. Yumizen H500 очень удобен для пользователя отличается высокой точностью исследований, что делает его незаменимым во многих медицинских учреждениях мира, в том числе лабораториях, где исследуют кровь онкопациентов и ВИЧ-инфицированных пациентов [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лейкоциты являются наиболее разнообразными клетками крови, и наибольшее число параметров в общем анализе крови приходится на лейкоцитограмму. Наряду с общеизвестными параметрами лейкоцитов особого внимания заслуживают LIC (большие незрелые клетки). Эта группа клеток представлена тремя субпопуляциями предшественников лейкоцитов. Референсные значения по этому показателю могут варьировать в зависимости от разных факторов, однако в норме эти клетки вовсе не должны присутствовать в кровяном русле или их количество должно стремиться к нулю. Повышение числа LIC в периферической крови может свидетельствовать о ряде патологий.

Традиционно LIC определяются в мазке крови под микроскопом, однако этот метод не лишен ряда недостатков, в связи с чем в современных лабораториях эти клетки предпочитают определять автоматически, прибегая к микроскопическому контролю лишь в особых случаях.

Автоматические гематологические анализаторы 3-diff системы не способны определять LIC. 5-diff анализаторы могут идентифицировать наличие этих клеток в пробе крови, однако эти клетки не входят в отдельный diff-модуль анализатора, в связи с чем результаты определения их количества не всегда точные. 6-diff гематологические анализаторы позволяют не только определить наличие больших незрелых клеток, но и их относительное и абсолютное количество, при этом LIC входят в отдельный diff-модуль прибора, в связи с чем расчеты получаются более точные. Так анализаторы, начиная с поколения 6-diff, являются наиболее удобными для определения LIC.

Украине доступен автоматический гематологический 6-diff анализатор Yumizen H500 от французского производителя Horiba Medical, сконструированный по японским технологиям. Прибор позволяет определять 27 параметров крови, включая относительное и абсолютное количество LIC, а также 3 субпопуляции незрелых лейкоцитов. Yumizen H500 очень удобен в пользовании и позволяет выполнять одновременно быстрые и точные исследования. Данный прибор подходит для медицинских учреждений различного профиля, включая лаборатории, занимающиеся изучением патологии крови. Анализатор Yumizen H500 соответствует стандартам качества, что существенно упрощает внедрение данного оборудования в государственных учреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Ryan D.H. (2006) Examination of the blood. In: Lichtman MABE, Kipps T.J., Seligsohn U., Kaushansky K., Prchal J.T., eds. *Williams Hematology. 7th ed.* New York, NY: McGraw-Hill, pp. 11–19.
- 2) Safuan S.N., Tomari R., Wan Zakaria Wan N., Othman N. (2017) White blood cell counting analysis of blood smear images using various segmentation strategies. *AIP Conference Proceedings*, no 1, pp. 1–8.
- 3) van der Meer W., Scott C.S., de Keijzer M.H. (2004) Automated flagging influences the inconsistency and bias of band cell and atypical lymphocyte morphological differentials. *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 42, no 4, pp. 371–377.
- 4) Nerin P., Lefevre D. (2004) Blood Cell Biology, Optics and Related Technologies. *HORIBA Technical Reports, English Edition*, vol. 1, no 8, pp. 26–37.
- 5) Doig K., Thompson L.A. (2017) A Methodical Approach to Interpreting the White Blood Cell Parameters of the Complete Blood Count. *American Society for Clinical Laboratory Science*, vol. 30, no 3, pp. 186–193.
- 6) George E., Panos A. (2005) Does a high WBC count signal infection? *Nursing*, vol. 35, no 1, pp. 20–21.
- 7) Nerin P. (2012) HORIBA Medical in Europe: Evolution of Technologies for White Blood Cell Differential at HORIBA Medical. Readout. English Edition, vol. 1, no 39, pp. 1–33.
- 8) Goasguen J.E., Bennett J.M., Bain B.J., Vallespi T., Brunning R., Mufti G.J. (2009) Morphological evaluation of monocytes and their precursors. *Haematologica*, vol. 94, no 7, pp. 994–997.
- 9) Au W.Y., Ma S.K., Kwong Y.L. (2001) Disseminated hepatosplenic mycobacterial infection masking myeloproliferative diseases as leukemoid reaction: a diagnostic pitfall. *Leuk. Lymphoma*, vol. 42, no 4, pp. 805–808.
- 10) van Hal P.T., Wijkhuijs J.M., Mulder P.G., Hoogsteden H.C. (1995) Proliferation of mature and immature subpopulations of bronchoalveolar monocytes/macrophages and peripheral blood monocytes. *Cell Prolif.*, vol. 28, no 10, pp. 533–543.
- 11) Horwitz D.A. (1972) The development of macrophages from large mononuclear cells in the blood of patients with inflammatory disease. *J. Clin. Invest.*, vol. 51, no 4, pp. 760–768.
- 12) Rozenberg G. (2011) Microscopic Hematology: a Practical Guide for the Laboratory. *Elsevier Australia*, vol. 23, p. 106.
- 13) Bain B., Vas M.R., Lowenstein L. (1964) The development of large immature mononuclear cells in mixed leucocyte cultures. *Blood*, vol. 23, no 1, pp. 108–116.
- 14) Rodríguez Bustos H., Espinoza-Navarro O., Castro M.E. (2018) Effect of classical conditioning over immature and mature B lymphocytes regulation. *Microsc. Res. Tech.*, vol. 26, no 1, pp. 10–22.
- 15) Harris D.T., Schumacher M.J., Locascio J., Besencon F.J., Olson G.B., DeLuca D., Shenker L., Bard J., Boyse E.A. (1992) Phenotypic and functional immaturity of human umbilical cord blood T lymphocytes. *PNAS*, vol. 89, no 21, pp. 10006–10010.
- 16) Zhu Y., Cao X., Tao G., Xie W., Hu Z., Xu D. (2013) The lymph index: a potential hematological parameter for viral infection. *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 1, no 17, pp. 490–493.
- 17) Ghia P., Caligaris-Cappio F. (2012) Monoclonal B-cell lymphocytosis: right track or red herring? *Blood*, vol. 119, no 19, pp. 4358–4362.
- 18) Greinix H.T., Pohlreich D., Kouba M., Kormoczi U., Lohmann I., Feldmann K., Zielinski C., Pickl W.F. (2008) Elevated Numbers of Immature/Transitional CD21-B Lymphocytes and Deficiency of Memory CD271 B Cells Identify Patients with Active Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, vol. 14, pp. 208–219.
- 19) Wood J.J., O'Mahony J.B., Rodrick M.L., Mannick J.A. (1987) Immature T-lymphocytes after injury characterized by morphology and phenotypic markers. *Ann. Surg.*, vol. 206, no 5, pp. 564–571.
- 20) Yu L., Jin Y., Li M., Chen X., Zheng X. (2016) Changes and reference intervals of immature granulocytes in the peripheral blood of women according to pregnancy trimester. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 9, no 5, pp. 8169–8175.

- 21) Baranovskaia I.B., Zentsova O.A., Samokhina O.F., Demidchenko G.A., Ten F.P. (2013) The new indicators of total blood test in clinical practice. *Klin. Lab. Diagn.*, vol. no, pp. 19–23.
- 22) Cavalcanti D.M.H., Lotufo C. M. C., Borelli P., Ferreira Z.S., Markus R.P., Farsky S.H.P. (2007) Endogenous glucocorticoids control neutrophil mobilization from bone marrow to blood and tissues in non-inflammatory conditions. *Br. J. Pharmacol.*, vol. 152, no 8, pp. 1291–1300.
- 23) Nierhaus A., Klätte S., Linssen J., Eismann N. M., Wichmann D., Hedke J., Braune S.A., Kluge S. (2013) Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis – a prospective, observational study. *BMC Immunology*, vol. 14, no 8, pp. 1–8.
- 24) Petrova O.V., Shanin S.A., Tarasov D.G. (2014) Znachenie nezrelykh granulotsytov v diagnostike infektsionno-vospalitelnykh protsessov u kardiokhirurgicheskikh bolnykh [Significance of immature granulocytes in diagnostics of infectious-inflammatory processes in cardiac surgery patients]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, vol. 1, no 5, pp. 25–40.
- 25) Roehrl M.H.A., Lantz D., Sylvester C., Wang J.Y. (2011) Age-Dependent Reference Ranges for Automated Assessment of Immature Granulocytes and Clinical Significance in an Outpatient Setting. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, vol. 135, no 4, pp. 471–477.
- 26) Koepke J.A., Van Assendelft O.W., Brindza L.J. (2007) Reference Leukocyte (WBC) Differential Count (proportional) and Evaluation of Instrumental Methods: Approved Standard-Second Edition. *Wayne, PA: CSLI*, pp. 1–7.
- 27) Novis D.A., Walsh M., Wilkinson D., St Louis M., Ben-Ezra J. (2006) Laboratory productivity and the rate of manual peripheral blood smear review: a College of American Pathologists Q-Probes study of 95,141 complete blood count determinations performed in 263 institutions. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 130, no 5, pp. 596–601.
- 28) Cornbleet P.J. (2002) Clinical utility of the band count. *Clin. Lab. Med.*, vol. 22, no 1, pp. 101–136.
- 29) Kratz A., Bengtsson H.I., Casey J.E. (2005) Performance evaluation of the CellaVision DM96 system: WBC differentials by automated digital image analysis supported by an artificial neural network. *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 124, no 5, pp. 770–781.
- 30) Gulati G.L., Alomari M., Kochar W., Schwarting R. (2002) Criteria for blood smear review. *Lab. Med.*, vol. 33, no 5, pp. 374–377.
- 31) Pratumvinit B., Wongkrajang P., Reesukumal K., Klinbua C. (2013) Validation and Optimization of Criteria for Manual Smear Review Following Automated Blood Cell Analysis in a Large University Hospital. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 137, pp. 408–414.
- 32) Reznikoff P. (1929) Immature white blood cell counts in infectious diseases. *JAMA*, vol. 93, no 13, pp. 963–967.
- 33) Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.C. (2010) Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. *Philadelphia: Saunders*, p. 602.
- 34) Choi J. W., Ku Y., Yo B.W.o, Kim J.-A., Lee D.S., Chai Y.J., Kong H.-J., Kim H.C. (2017) White blood cell differential count of maturation stages in bone marrow smear using dual-stage convolutional neural networks. *PLoS One*, vol. 12, no 12, pp. 189–202.
- 35) Green R., Wachsmann-Hogiu S. (2015) Development, history, and future of automated cell counters. *Clin. Lab. Med.*, vol. 35, no 1, p. 1–10.
- 36) Chhabra G. (2018) Automated hematology analyzers: recent trends and applications. *J. Lab. Physicians.*, vol. 10, no, pp. 15–16.
- 37) Choccalingam C. (2018) Volume, conductance, and scatter parameters of neoplastic and non-neoplastic lymphocytes using Coulter LH780. *J. Lab. Physicians*, vol. 10, no 1, pp. 85–88.
- 38) Keohane E.M., Smith L.J., Walenga J.M., Longanbach S., Miers M.K. (2012) Automated blood cell analysis. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications*, 898 p.
- 39) Zhang L., Zhao X., Zhang Z., Zhao H., Chen W., Yuan L. (2016) Relation between clinical mature and immature lymphocyte cells in human peripheral blood and their spatial label free scattering patterns. *Rev. Sci. Instrum*, vol. 87, no 7, pp. 1063–1069.
- 40) Matvienko M.G., Yushchenko L.I. (2018) Kachestvennyi analiz krovi po 27 parametram na gematologicheskom 6-diff analizatore Yumizen H500 (Horiba Medical). *Aktualnyie voprosy nauki nauki i tekhnologii: LXII mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiia (Chernivtsi, 30-31.10.18)* [Qualitative blood test on 27 parameters with the help of hematological 6-diff analyzer Yumizen H500 (Horiba Medical). Topical issues of science and technology: LXII international scientific-practical conference (Chernivtsi, October 30-31, 2018)]. *Materialy konf. Kyiv: Laboratoriia dumky*, pp. 4–6.
- 41) Maenhout T.M., Marcelis L. (2014) Immature granulocyte count in peripheral blood by the Sysmex hematology XN series compared to microscopic differentiation. *J. Clin. Pathol.*, vol. 67, no 1, pp. 648–650.
- 42) Lassale C., Curtis A., Abete I., van der Schouw Y.T., Verschuren W.M.M., Lu Y., Bueno-de-Mesquita H.B. (2018) Elements of the complete blood count associated with cardiovascular disease incidence: Findings from the EPIC-NL cohort study. *Sci. Rep.*, vol. 1, no 8, p. 3290.
- 43) Bielawska L. (2016) New methodical solution in hematology analyzer (Yumizen 500 – Horiba Medical) and clinical practice. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, vol. 54, no 10, p. 1.
- 44) Lukova S., Boncheva M., Stefanova M. (2018) Evaluation of two new 5 differential hematology analyzers – Yumizen H500 and Yumizen H550 (Horiba Medical). *Balkan Journal of Clinical Laboratory*, vol. 26, no 1, pp. 91–92.
- 45) Horiba apresenta sua nova marca Yumizen (2016) *News Lab.*, vol. 23, no 135, p. 80.
- 46) Amin K., Gabiows K. (2018). An evaluation of the Yumizen H500 FBC analyzer for near-patient testing with oncology patients. *ISLH Symposium*, p. 1.
- 47) Woolley T., Davies B., Rutter E., Probert C. (2017). A comparison between the Horiba Yumizen H500 PoC Hematology analyzer with a 5-part cell differential and the Horiba Pentra 120. *Point of Care*, vol. 16, no 2, pp. 89–91.
- 48) Boyland D., Ingram L. (2018) Evaluation of the Yumizen H500 FBC analyzer and potential clinical improvements for point of care testing for pediatric patient groups. *ISLH Symposium*, p. 1.
- 49) Anto E.O., Obirikorang C., Acheampong E., Amankwaa B., Afranie B.O., Donkor S., Hope I., Jommo J., Osaah E. (2018) Evaluation of Individual and Combined Markers of Urine Dipstick Parameters and Total Lymphocyte Count as a Substitute for CD4 Count in Low-Resource Communities in Ghana. *Hindawi Disease Markers*, vol. 1, no 1, pp. 1–7.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗАТОР Yumizen H500 (Horiba Medical, Франция) — золотой стандарт в современной гематологии



- 6 Diff
- 20 мкл цельной крови
- 27 параметров
- 50 проб в час
- Автоматическое обслуживание
- Встроенная система контроля качества

СДЕЛАЙТЕ СВОЮ РАБОТУ ЛЕГЧЕ,
А КАЧЕСТВО ИССЛЕДОВАНИЙ ВЫШЕ —
ВЫБИРАЙТЕ АНАЛИЗАТОР

Yumizen H500

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ
В УКРАИНЕ: ООО «ЛАБИКС»

- Лабораторное оборудование
- Установка
- Обучение
- Реактивы
- Сервис

+38 044 227 18 33
+38 067 267 18 33

www.labix.com.ua

[labix.UA](https://www.facebook.com/labix.UA)



LABIX