



Цифровые технологии
в гематологии

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗАТОР DxH 900 БИБЛИОТЕКА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ





Уважаемый клиент!

В 2023 году мы отметили 110-летие Уоллеса Г. Культера, который в 1956 г. впервые описал принцип Культера — метод автоматизированного подсчета и определения размера микроскопических частиц. Инновационные исследования Культера способствовали разработке клинического анализа крови — наиболее часто применяемого в медицине диагностического теста и обязательного компонента сбора данных о пациентах.

Наша основная ценность — непрерывное совершенствование. Как следствие, оригинальная методика определения импеданса, описанная Культером, претерпела несколько поколений усовершенствований. Каждая последующая итерация включала ряд запатентованных инновационных решений и (или) усовершенствований в таких областях, как оптимизация алгоритмов, построение гистограмм, прецизионная подача жидкости, уникальная концепция «водосборных бассейнов» и замена аналоговых технологий цифровыми. В рамках каждой оптимизации мы стремились преодолеть интерференции и повысить правильность и прецизионность методики, а также вероятность получения достоверных результатов. Движущей силой этих изменений было наше желание расширить практику применения клинического анализа крови. Целесообразность разработок определялась текущими потребностями лабораторий в области повышения качества результатов, упрощения преемственности рабочих процессов, повторных прогонов, использования реагентов и технического обслуживания.

Настоящий обучающий сборник примеров разработан для специалистов, работающих в сфере гематологии и выполняющих клинический анализ крови с применением гематологических анализаторов DxH. В наши дни, когда гематологические заболевания становятся все более сложными, лаборатории должны иметь возможность максимально эффективно использовать каждый образец крови. В настоящем пособии рассматривается информация, которую можно получить в процессе клинического анализа крови с дифференцировкой лейкоцитов в современной гематологической лаборатории. Если применимо, для каждого случая представлены результаты автоматических исследований с помощью гематологического анализатора DxH 900 и данные ручной микроскопии мазка крови, включая примеры изображений клеток.

Результаты анализа DxH числовые данные, гистограммы, плоты, флаги, сообщения, и дополнительную информацию в виде RUO (research use only – параметры только для исследовательских целей) и CPD (cell population data – данные клеточной популяции) параметров. Значения параметров RUO и CPD используются в качестве вспомогательных данных, подтверждающих достоверность выдаваемых результатов. Данные, полученные с помощью анализатора DxH и вошедшие в настоящий сборник примеров, предназначены для образовательных целей и не могут использоваться для диагностики. Дальнейший анализ зависит от заключения медицинского специалиста в сочетании с дополнительными исследованиями для установления окончательного клинического диагноза.

Вся информация об эксплуатационных и технологических особенностях гематологических анализаторов представлена в соответствующих инструкциях по применению и приложениях по эксплуатации только для исследовательских целей по ссылке www.beckmancoulter.com > Support > Technical Documents.



Уоллес Г. Культер

Чтобы обеспечить клиническую точность и актуальность, случаи, представленные в данном сборнике, были тщательно отобраны, отредактированы и проверены специалистом:

Кедар Инамдар, врач, Ph. D.

Руководитель отдела гематопатологии некоммерческой организации здравоохранения им. Генри Форда, Детройт, штат Мичиган, США

Мы выражаем сердечную признательность нашим клиентам, которые любезно потратили свое время и усилия на сбор представленных случаев:

Микель Руссел, врач, Ph. D.

Университетская клиника, Ренн, Франция

Майте Серрандо, врач, Ph. D.

Территориальная клиническая лаборатория IAS-ICS, Жирона, Испания



АНАЛИЗАТОР DхН 900 ПРИНЦИП РАБОТЫ

Общие сведения о клиническом анализе крови DхН

Клинический анализ крови — это основной анализ, направленный на оценку трех главных клеточных компонентов крови: лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Клинический анализ крови с использованием анализатора DхН 900 основан на принципе Культера.

Пробоподготовка начинается с аспирации. Корректность аспирации проверяется с помощью двух детекторов крови вдоль пути следования образца, после чего он направляется на пробоподготовку в систему камер с тремя апертурами: WBC (лейкоциты) или RBC (эритроциты) и PLT (тромбоциты). Разбавитель эритроцитов и разбавитель лейкоцитов / лизирующий реагент поступают через порт в нижней части камеры, расположенный по касательной к наклонной поверхности. Перемешивание по касательной снижает образование пузырьков, которое известно как стандартный источник интерференции в системах для перемешивания (рисунок 1).

Система камер обеспечивает подсчет клеток в режиме реального времени с возможностью коррекции анализа в рамках прогона. Это позволяет алгоритму расширять подсчет во время анализа при выявлении цитопении, что обеспечивает более информативные и точные результаты.

ПРИНЦИП КУЛЬТЕРА

Принцип Культера позволяет точно определить количество и объём клеток, фиксируя и измеряя изменения электрического сопротивления при прохождении частицы (клетки) в проводящей жидкости через небольшую апертуру, как показано на рисунке 2.

Рисунок 1. Перемешивание по касательной

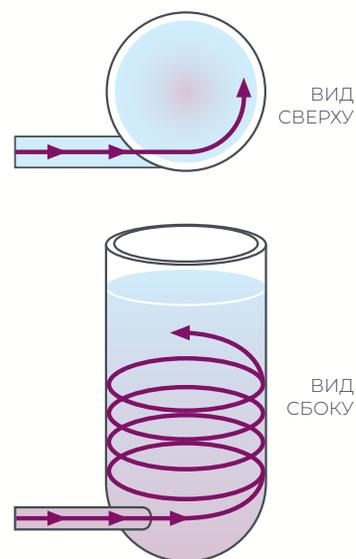
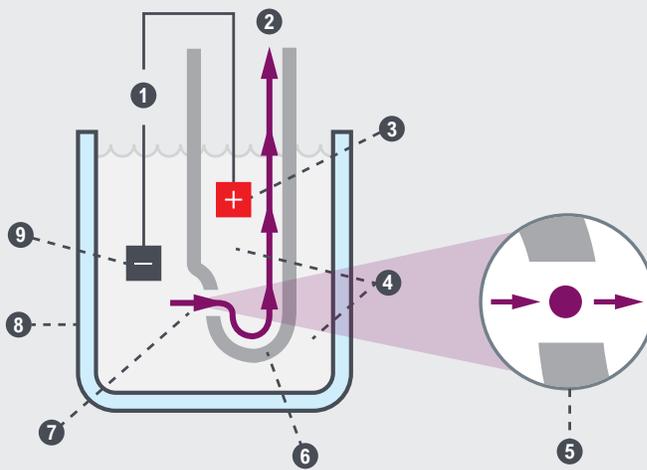


Рисунок 2. Принцип Культера

Принцип Культера

1. Ток апертуры
2. Вакуум
3. Внутренний электрод
4. Суспензия клеток крови
5. Деталь апертуры
6. Апертурная трубка
7. Апертура
8. Измерительная камера
9. Внешний электрод

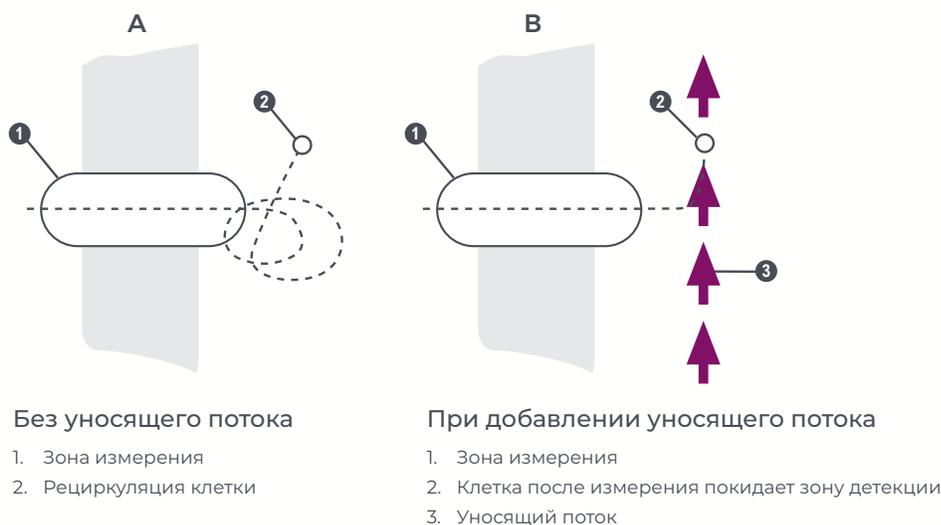


В некоторых популяциях пациентов и типах образцов интерференция может снизить достоверность результатов анализа образцов, что приведет к более частой генерации флагов. С помощью усовершенствованного принципа Культера была разработана сложная технология для преодоления проблем, связанных с такими образцами. Соответствующие технологии описаны ниже.

УНОСЯЩИЙ ПОТОК

Подсчет эритроцитов и тромбоцитов включает применение метода уносящего потока для предотвращения рециркуляции клеток за апертурой (рисунок 3А). Уносящий поток (постоянный поток разбавителя за каждой из трех апертур в течение периода измерения) предотвращает повторное попадание клеток в зону детектирования и их повторный подсчет, что повышает точность подсчета (рисунок 3В).

Рисунок 3. Метод уносящего потока



ТРОЙНОЙ ПОДСЧЕТ

Подсчет и определение объема проводят в камерах RBC и WBC. Каждая камера оснащена тремя отдельными апертурами, которые функционируют как независимые системы (рисунок 4). Данный тройной подсчет позволяет системе рассматривать каждый результат по отдельности. Это помогает выявить различия или интерференции, с отображением сообщения со средним значением для трех каналов. Тройной подсчет эквивалентен прогону пробы в трех повторностях в трех разных средах, что может быть полезно при подсчете клеток в более сложных образцах.

Рисунок 4. Тройной подсчет





ФУНКЦИЯ ГОЛОСОВАНИЯ

Чтобы предотвратить ошибки в данных, из-за статистических аномалий или блокировки апертуры, менеджер системы анализирует данные параметров WBC, RBC, MCV (средний объем эритроцитов), RDW (ширина распределения эритроцитов), PLT и MPV (средний объем тромбоцитов) путем сравнения результатов всех трех гистограмм. Менеджер системы проверяет, что данные по крайней мере с двух апертур находятся в пределах установленного статистического диапазона. Результаты одной апертуры, если они не согласуются, не идут в расчет средних значений. Результирующие данные представляют собой усредненные значения, полученные с апертур и находящиеся в пределах установленного статистического диапазона (рисунок 5).

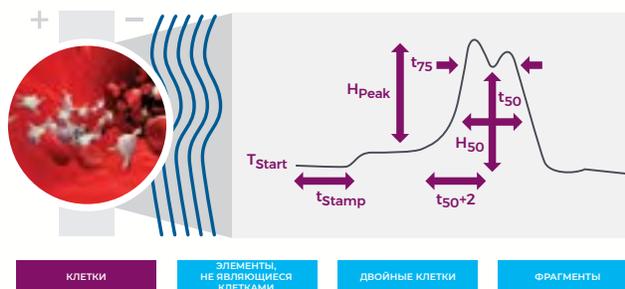
Рисунок 5. Данные тройного подсчета

		WBC	UWBC	RBC	MCV	RDW	PLT	MPV
АПЕРТУРА 1	<input checked="" type="checkbox"/>		4,059	4,617	94,65	13,06	153,5	10,14
АПЕРТУРА 2	<input checked="" type="checkbox"/>		3,916	4,643	93,75	13,06	155,7	10,15
АПЕРТУРА 3	<input checked="" type="checkbox"/>		4,042	4,610	93,61	13,17	163,0	9,99
	AVG	4,006	4,006	4,623	94,00	13,10	157,4	10,09

ЦИФРОВОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ ИМПУЛЬСА

Уникальная особенность принципа работы анализатора DхН 900 заключается в том, что данные о подсчете и объеме клеток, необработанные результаты и количественные данные вводятся в менеджер системы. Создается характерный профиль импульса клетки с использованием времени и объема (скорость подсчета, время ожидания и длительность импульса). Регистр импульсов для каждой частицы идентифицирует характеристики импульса, различая клетки, элементы, не являющиеся клетками, двойные клетки и фрагменты клеток (рисунок 6).

Рисунок 6. Характеристики импульса



РЕДАКТИРОВАНИЕ ИМПУЛЬСОВ

Редактирование импульсов способствует точной оценке объема клеток. Если клетки проходят через апертуру не по центру, а возле ее края или под углом, они создают атипичные импульсы. Данные атипичные импульсы исключаются из анализа, так как они искажают действительный размер клеток. Таким образом, атипичные импульсы не могут повлиять на измерение размера клеток, что обеспечивает более точное определение их объема. Для максимально точного определения фракций эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов анализ объема клеток выполняется для трех типов и подмножеств клеток: эритроциты, ретикулоциты и ядросодержащие эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и субпопуляции лейкоцитов (рисунок 7).

Рисунок 7. Цифровая обработка импульсов Культера для подсчета и определения размера



При анализе тромбоцитов часть образца цельной крови разводится, смешивается, затем производят подсчет с использованием цифрового принципа Культера и метода уносящего потока в камере RBC. Число и объем тромбоцитов измеряют прямым методом. Параметры тромбоцитов — MPV (средний объем тромбоцитов) и PDW (ширина распределения тромбоцитов) — получают из гистограммы тромбоцитов.

Данные анализа тромбоцитов и эритроцитов способствуют формированию расширенной гистограммы тромбоцитов. Расширенная гистограмма тромбоцитов включает все данные о тромбоцитах и эритроцитах, создавая континуум данных для анализа интерференции на высоких значениях. Основываясь на данных, полученных в диапазоне 2–25 фл образца, строят кривую логарифмически нормального распределения (рисунок 8) и используют усовершенствованный алгоритм для включения гигантских тромбоцитов или исключения интерференций, чтобы получить высококачественные, надежные данные о концентрациях эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов.

Гистограммы классифицируют по общему профилю (например, соответствие норме, гистограмма, соответствующая гигантским тромбоцитам, гистограмма с интерференцией на низких значениях). Такая классификация позволяет проводить анализ с учетом уникальных характеристик каждого профиля и строить итоговую гистограмму для определения каналов, задействованных в определении параметров тромбоцитов (рисунок 8).

Рисунок 8. 256-канальная расширенная гистограмма, включая параметры тромбоцитов и эритроцитов



Например, на рисунке 9А представлен нормальный профиль тромбоцитов, где конечная гистограмма строится по данным из каналов той области кривой исходных данных, которая находится между левым и правым углублениями на кривой. Итоговая гистограмма, соответствующая гигантским тромбоцитам (рисунок 9В), строится по данным из каналов той области сглаженной кривой, которая находится между левым углублением и частью гистограммы, не имеющей четкого завершения.

Рисунок 9А. Нормальный профиль тромбоцитов

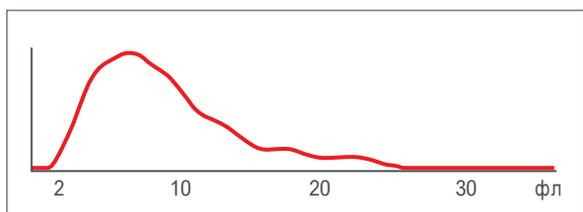
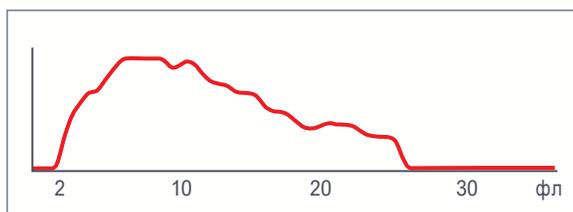


Рисунок 9В. Профиль, соответствующий гигантским тромбоцитам





ГИСТОГРАММЫ

Цифровые данные, полученные с каждой апертуры WBC и RBC, сохраняются в 256-канальной гистограмме распределения размеров в зависимости от объема. Гистограммы показывают только относительное, а не фактическое число клеток в каждой размерной категории.

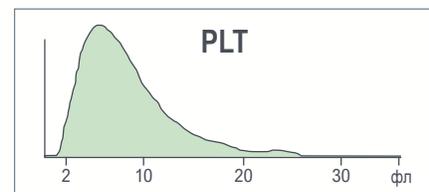
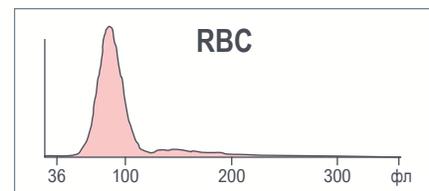
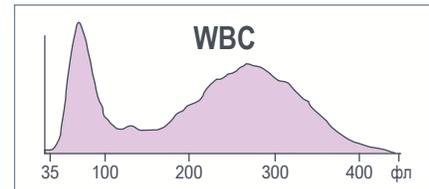
Важно не оценивать число клеток по кривым распределения.

Если полученные данные ниже заданного значения, считывание данных с анализатора DxH можно продлить, чтобы кривые распределения размеров правильно отражали фактическое распределение клеток.

Двойной щелчок по гистограмме позволяет отобразить ее в большем формате. Каждая гистограмма обозначена черной линией, а участки под линией имеют следующие оттенки:

WBC	светло-фиолетовый / сиреневый
RBC	красновато-оранжевый / розовый
PLT	светло-зеленый

Рисунок 10. Гистограмма WBC, RBC и PLT



ГЕМОГЛОБИНОМЕТРИЯ

Использование лизирующего реагента для подготовки крови позволяет подсчитать лейкоциты и определить количество гемоглобина. Лизирующий агент быстро и эффективно разрушает эритроциты и переводит значительную часть гемоглобина в стабильный пигмент. При этом ядра лейкоцитов остаются неповрежденными. Уровень Hgb измеряют фотометрически при длине волны 525 нм. В течение каждого рабочего цикла в кювету подают чистый разбавитель. Чистый разбавитель является бланком (дает опорный сигнал), с которым сравнивают сигнал пробы.

Запатентованные алгоритмы автоматически корректируют параметры эритроцитов при необходимости. Параметры RBC и MCV корректируются, когда число лейкоцитов превышает $140\ 000 \times 10^3$ клеток/мкл; параметр HGB (гемоглобин) и индексы корректируются, когда число лейкоцитов превышает $11\ 000 \times 10^3$ клеток/мкл.

Это повышает правильность определения гематокрита (HCT), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC).

Рисунок 11. Эритроциты



VCS (ОБЪЕМ, ПРОВОДИМОСТЬ И РАССЕЯНИЕ СВЕТА) | ТЕХНОЛОГИЯ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

Принцип определения лейкоцитарной формулы по показателям объема, проводимости и рассеяния света компании Beckman Coulter заключается в многократных измерениях, в частности, объема каждой клетки, проводимости при высокочастотном токе и рассеяния лазерного излучения под пятью углами. Сочетание низкочастотного тока, высокочастотного тока и технологии рассеяния света обеспечивает получение обширного массива информации о клетках, которая впоследствии преобразуется в диаграммы рассеяния.

АНАЛИЗ ОБЪЕМА

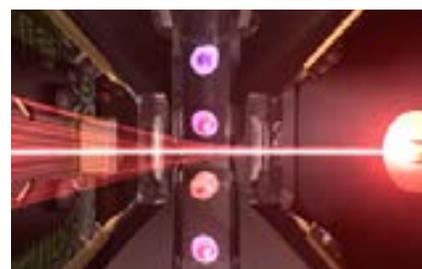
В электронном анализе объема лейкоцитов используется датчик постоянного тока. Это измерение фактического объема позволяет анализировать размер и его вариабельность.

АНАЛИЗ ПРОВОДИМОСТИ

Стенки клетки действуют как проводники высокочастотного тока. При прохождении тока через стенки и внутреннюю часть каждой клетки можно определить различия в изолирующих свойствах компонентов клетки. Ток определяет характеристики нуклеарных и гранулярных компонентов и химический состав внутренней части клетки, а также соотношение объемов ядра и цитоплазмы (N : C).

АНАЛИЗ РАССЕЯНИЯ СВЕТА

Методика Культера с использованием проточной цитометрии восходит к методу анализа клеток с использованием технологии рассеяния света, разработанному Фульвайлером несколькими десятилетиями ранее¹. В работах Loken и соавт.², а также Jovin и соавт.³ рассматривается отношение размера частицы и преломляющей способности к углу падения световых лучей, рассеиваемых из лазерного пучка. На основе принципа Культера создано уже несколько поколений приборов для проточной цитометрии. Компания Beckman Coulter является мировым лидером в области флуоресцентного иммунофенотипирования, однако гематологические анализаторы DxH 900 и DxH разработаны с целью избежать флуоресценции. Принцип работы анализатора DxH 900 включает охват пяти углов рассеяния света для определения лейкоцитарной формулы.



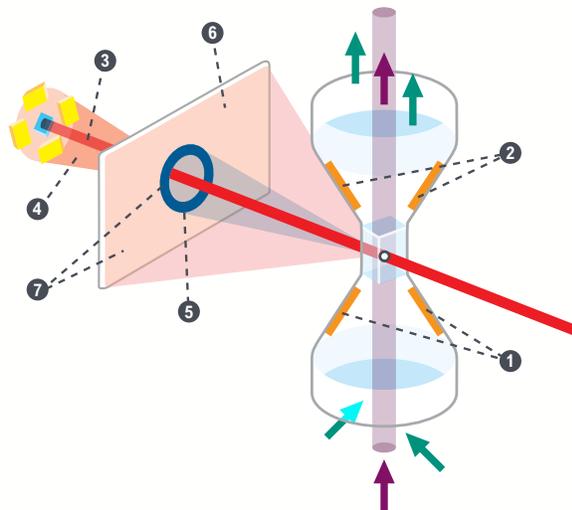
ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА

Пробоподготовка происходит в камере перемешивания Diff, где образец и реагенты добавляются в следующем порядке: лизирующий реагент Diff Lyse, кровь и дополнительный реагент Diff Lyse, с последующим перемешиванием воздухом. Далее добавляется консервант Diff с последующим перемешиванием воздухом (второй раз) и инкубационным периодом. Подготовленную пробу переносят в модуль множественного преобразователя (MTM), где клетки подсчитываются в изометрическом потоке. Алгоритм анализа разделяет лейкоциты на основные клеточные популяции.

Модуль MTM обеспечивает прохождение частиц через зону измерения по одной частице за раз и их подсвечивание диодным лазером. Направление тока обеспечивает проточная кювета. Подсвеченные частицы рассеивают и поглощают часть падающего света. Датчики, надлежащим образом расположенные вокруг проточной кюветы, собирают искомый рассеянный свет.

Дополнительный датчик, установленный на пути лазерного луча, измеряет количество света, потерянного по причине рассеяния и поглощения. Это измерение называется Axial Light Loss (осевая потеря света) (рисунок 12).

Рисунок 12. Рассеяние света в гематологическом анализаторе DхН 900/DхН



1. Нижний электрод (постоянный и РЧ ток)
2. Верхний электрод (постоянный и РЧ ток)
3. Осевая потеря света (ALL) 0°
4. Малоугловое рассеяние света (LALS) 5,1°
5. Нижнемедианное рассеяние света (LMALS) 10–20°
6. Верхнемедианное рассеяние света (UMALS) 20–42°
7. Пятый канал рассеяния света является суммой областей UMALS и LMALS (называется MALS)

ПОСТРОЕНИЕ ДИАГРАММЫ РАЗБРОСА

Менеджер системы выполняет серию операций с сохраненными цифровыми необработанными значениями, полученными с использованием проточной кюветы, чтобы идентифицировать популяции и рассчитать частоту клеток в каждой популяции. Система создает графики данных для визуального представления фракций лейкоцитов, ядросодержащих эритроцитов (NRBC), ретикулоцитов и их плотности (таблица 1; рисунки 13 и 14).

Системный алгоритм анализатора DхН 900 использует инструменты, разработанные для поиска оптимального разделения между перекрывающимися кластерами данных.

Динамическое гейтирование позволяет:

- › Адаптироваться к необычным сдвигам и наслоениям популяций.
- › Определить крайне неравномерное разделение.
- › Провести последующий анализ идентифицированных областей.
- › Исправить недостатки разделения.

На графиках разные цвета отображают разные популяции (типы клеток). Оттенки цветов представляют плотность (концентрацию): темные цвета для низкой плотности, яркие — для высокой.

Таблица 1. Построение графиков данных

Анализ Diff (лейкоцитарная формула)		Анализ NRBC (ядросодержащие эритроциты)		Анализ Retic (ретикулоциты)	
Лимфоцит	Синий	Ядросодержащий эритроцит	Красный	Лейкоцит	Синий
Моноцит	Зеленый	Другие*	Зеленый	Эритроцит	Красный
Нейтрофил	Фиолетовый	Лейкоцит	Синий	Тромбоцит / клеточный дебрис	Зеленый
Эозинофил	Оранжевый			Ретикулоцит	Фиолетовый
Базофил	Белый				
Не лейкоцит	Красный				

* Категория «другие» включает эритроциты, тромбоциты и клеточный дебрис.

ОПТИЧЕСКОЕ РАССЕЯНИЕ СВЕТА ЯДРОСОДЕРЖАЩИМИ ЭРИТРОЦИТАМИ

Пробоподготовка происходит в камере перемешивания NRBC Diff, где образец и реагенты добавляются в следующем порядке: разбавитель, кровь и дополнительный разбавитель, с последующим перемешиванием воздухом. Далее добавляется лизирующий реагент D_xH Cell Lyse с последующим перемешиванием воздухом (второй раз) и инкубационным периодом. Подготовленную пробу переносят на модуль МТМ, где клетки подсчитываются в равномерном потоке. Алгоритм анализа разделяет ядросодержащие эритроциты и лейкоциты (рисунок 15).

Рисунок 13. Трехмерная диаграмма рассеяния

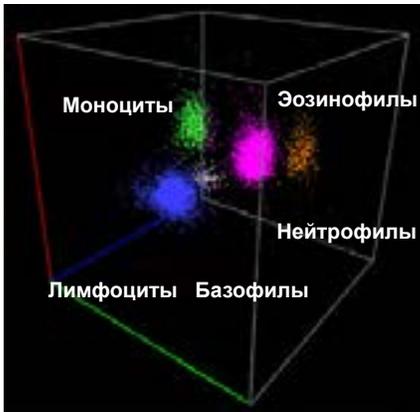


Рисунок 14. Двухмерная диаграмма рассеяния

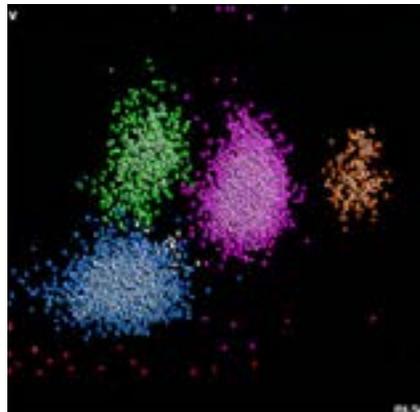
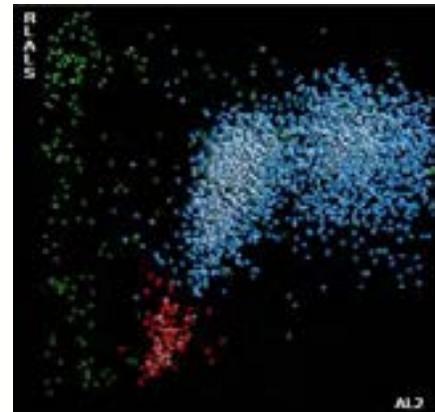


Рисунок 15. Двухмерная диаграмма рассеяния света NRBC



РЕТИКУЛОЦИТЫ

Ретикулоциты — это незрелые, безъядерные эритроциты, которые содержат небольшую сеть базофильных органелл, состоящих из РНК и протопорфирина. Подсчет ретикулоцитов — это простой и эффективный способ оценки выработки и регенерации эритроцитов. Для измерения уровня ретикулоцитов чаще всего используют суправитальные красители, такие как New Methylene Blue или Brilliant Cresyl Blue. Эти красители осаждают и связывают базофильные вещества в ретикулоцитах, в результате чего гранулярная структура окрашивания легко визуализируется с помощью светового микроскопа.

Незрелость ретикулоцитов связана с объемом клетки и рассеянием света. Незрелые ретикулоциты крупнее зрелых, содержат больше РНК и вызывают усиленное рассеяние света, поэтому чем выше степень незрелости клетки, тем больше ее объем и рассеяние света. Кроме того, объемы ретикулоцитов измеряют при определении среднего объема ретикулоцитов (MRV), соотношения незрелых ретикулоцитов и общей популяции ретикулоцитов (IRF). Точное измерение объема ретикулоцитов с использованием усовершенствованного цифрового импеданса имеет клиническую ценность при ряде заболеваний.

Рисунок 16. Двухмерный график данных RETIC (ретикулоциты)

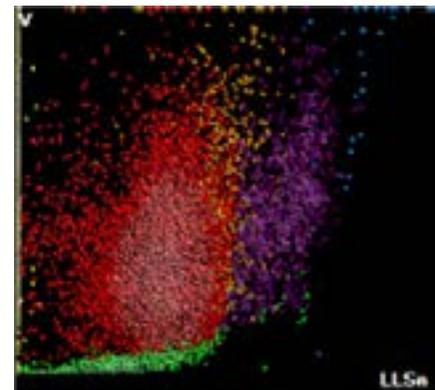
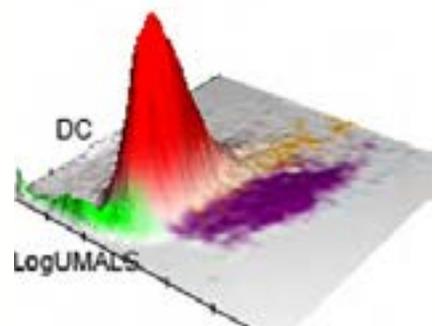


Рисунок 17. Поверхностная диаграмма

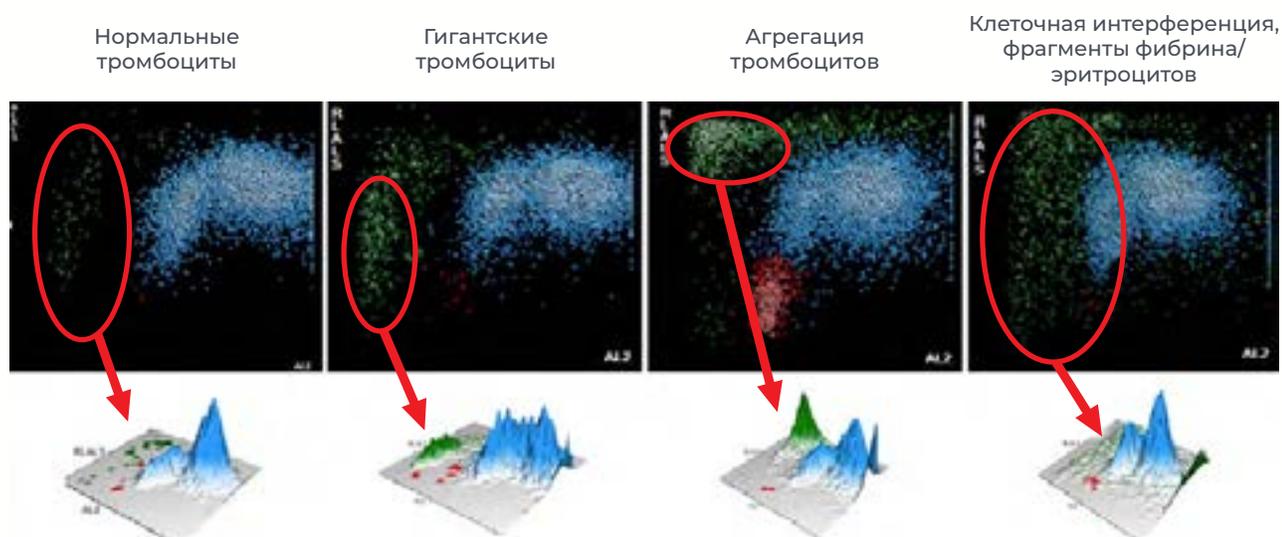




ТЕХНОЛОГИЯ DATAFUSION: АНАЛИЗ ВНУТРИ- И МЕЖМОДУЛЬНЫХ ДАННЫХ

Технология DataFusion объединяет информацию из нескольких модулей — усовершенствованного принципа Культера и VCS — в рамках каждого анализа у соответствующего пациента. Данная технология слияния данных позволяет решить проблемы, связанные с конкретным образцом, в режиме реального времени и избежать дополнительных повторных анализов образцов крови или прогонов. В рамках одного анализа технология DataFusion объединяет несколько технологий, используя достоинства каждого модуля для совместной работы и устранения необходимости повторного анализа. Подсчет тромбоцитов на анализаторе DxH также включает информацию о характеристиках, полученную из гистограммы WBC и результатов анализа NRBC. Профиль гистограммы PLT и дополнительная информация о характеристиках из гистограммы WBC и результатов анализа NRBC указывают на необходимость коррекции подсчета тромбоцитов по причине интерференции и генерации флагов «R» в отношении тромбоцитов в случаях сильной интерференции (рисунок 18).

Рисунок 18. Технология DataFusion: оптический режим идентификации интерференций для правильной генерации флагов



ПРИМЕР

Гигантский тромбоцит — это тромбоцит, размер которого приближается к размеру среднего эритроцита. Гигантские тромбоциты обычно наблюдаются при таких заболеваниях, как синдром Бернара — Сулье, или других патологиях.

Для определения необходимости в размещении флага используются три отдельных источника: гистограмма WBC, расширенная гистограмма тромбоцитов и график данных NRBC (рисунок 19). Другие интерференции идентифицируют в оптическом режиме (рисунок 18).

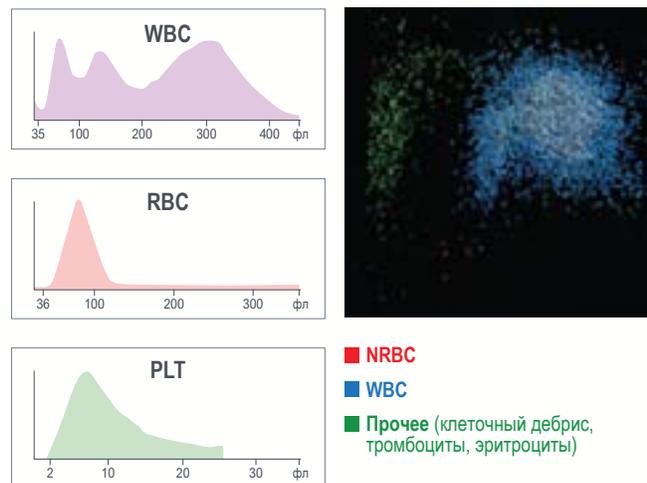


Рисунок 19. Распределение гигантских тромбоцитов: гистограммы CBC (клинический анализ крови) и график данных NRBC





1. Cram LS, Arndt-Jovin D, Mack Jett Fulwyler, pioneer of flow cytometry and flow sorting (1936-2001). *Cytometry A*. 2005;67(2):53-54, cover. doi:10.1002/cyto.a.20176
2. Loken MR, Sweet RG, Herzenberg LA. Cell discrimination by multiangle light scattering. *J Histochem Cytochem*. 1976;24(1):284-291. doi:10.1177/24.1.1254923
3. Jovin TM, Morris SJ, Striker G, Schultens HA, Digweed M, Arndt-Jovin DJ. Automatic sizing and separation of particles by ratios of light scattering intensities. *J Histochem Cytochem*. 1976;24(1):269-283. doi:10.1177/24.1.1254922





Категории нарушений

Случай 1	Инфекционный мононуклеоз
Случай 2	Синдром Шегрена
Случай 3	Стойкий поликлональный В-клеточный лимфоцитоз
Случай 4	Сепсис





СЛУЧАЙ 1 | ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Описание заболевания

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — это заболевание, которое развивается преимущественно у подростков и молодых людей, чаще всего в возрасте 15–24 лет¹.

Наиболее распространенным возбудителем ИМ является вирус Эпштейна — Барр. Почти у каждого человека в определенный момент жизни развивается серопозитивность в отношении данного вируса. В более чем 95% случаев это происходит в возрасте до 35 лет¹².

Клинико-патологическая картина

Приблизительно у 75% пациентов с ИМ развиваются типичные клинические симптомы: внезапная лихорадка, боль в горле, отек шеи, вызванный двусторонней задней шейной лимфаденопатией, фарингит, недомогание и мышечные боли³.

У части пациентов могут наблюдаться необычные проявления заболевания, такие как гепатоспленомегалия, тошнота, рвота, небные петехии и кожная сыпь⁴.

Осложнения острой формы заболевания вероятны, но развиваются редко. К ним относятся, помимо прочего, разрыв селезенки, хроническая активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барр, и ассоциированный с ней гемофагоцитарный синдром^{5,6}.

В качестве скринингового теста при подозрении на ИМ используют тест на гетерофильные антитела. Это относительно быстрый, недорогой и простой в выполнении вид анализа. Однако он неспецифичен: положительный результат может объясняться наличием другого нарушения, включая острые инфекции, аутоиммунные заболевания и рак. Ложноотрицательные результаты также часто наблюдаются у детей. Кроме того, тест на гетерофильные антитела дает ложноотрицательные результаты приблизительно у четверти пациентов в первую неделю развития острой формы заболевания⁷⁻⁹.

Для подтверждения диагноза ИМ в случае отрицательного результата теста на гетерофильные антитела можно использовать тесты на антитела к вирусу Эпштейна — Барр (тест на антитела класса IgM к капсидному белку вируса). Положительный результат теста на антитела класса IgM к капсидному белку вируса служит диагностическим признаком ИМ^{10,11}.

Если серологические тесты неинформативны (менее вероятно), то целесообразно провести молекулярный анализ методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и измерить титр вируса Эпштейна — Барр¹².



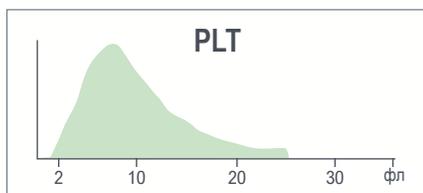
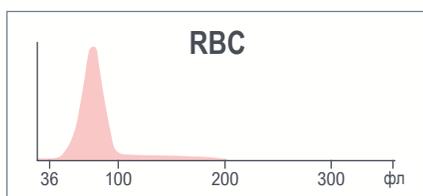
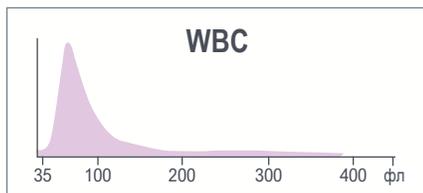


Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза и микроцитоза без анемии.

Гистограмма WBC отражает преобладающую популяцию в области лимфоцитов.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	13,8	H
UWBC	13,8	H
RBC	4,97	
HGB	13,0	
HCT	37,7	
MCV	75,9	
MCH	26,3	
MCHC	34,6	
RDW	14,2	
RDW-SD	38,5	
PLT	202	
MPV	9,3	



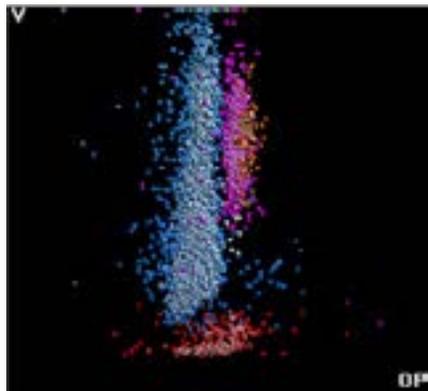
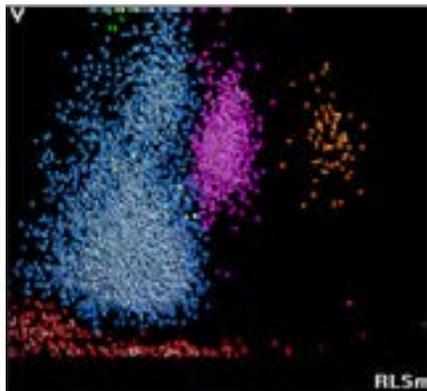
Параметр	Результат	Флаг
NE	11,8	L
LY	86,5	H
MO	0,3	L
EO	1,1	
BA	0,3	
NE#	1,6	L
LY#	11,9	aH
MO#	0,0	L
EO#	0,1	
BA#	0,0	
NRBC	0,4	
NRBC#	0,05	H

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие нейтропении, моноцитопении и лимфоцитоза.





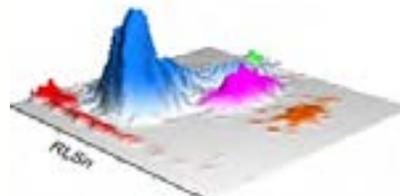
ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях

- LY Blast (лимфобласт)
- Variant LY (атипичные лимфоциты)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с преобладанием популяции лимфоцитов, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

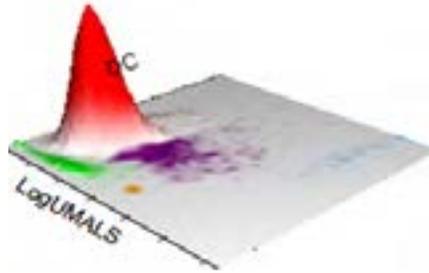
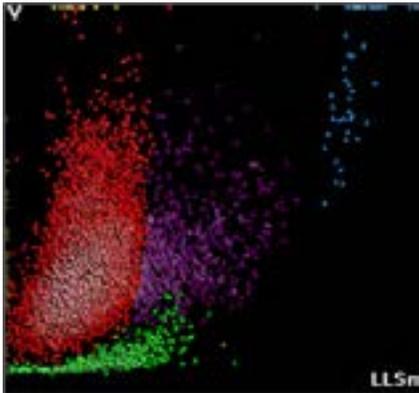
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	165	24,76 ↑	108 ↑	42,48 ↑	254 ↑	3,65	170	22,13
C	139	7,06	114	8,00	117	5,24	146	3,57
MALS	132	10,51	76	19,34	67	7,89	196	9,78
UMALS	143	10,95	79	21,17	69	17,15	205	9,26
LMALS	117	14,01	67	21,49	61	8,12	185	11,60
LALS	147	37,37	43	19,03	73	24,06	186	46,26
AL2	150	15,71	87	25,62	171	45,92	120	8,82

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема лимфоцитов, среднего объема моноцитов, стандартного отклонения среднего объема лимфоцитов и стандартного отклонения объема нейтрофилов по сравнению с нормальными образцами.





АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ



Параметр	Результат	Флаг
RET	2,21	
RET#	0,1099	H
MRV	90,7	L
IRF	0,34	

Большое число ретикулоцитов и малый MRV.

NRBC

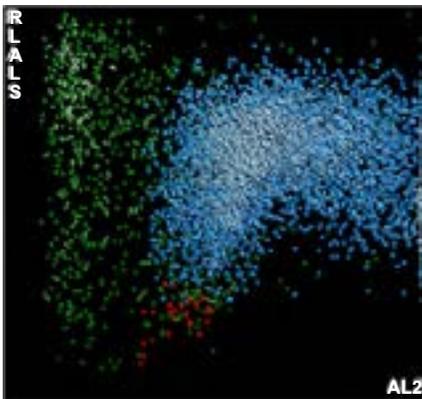
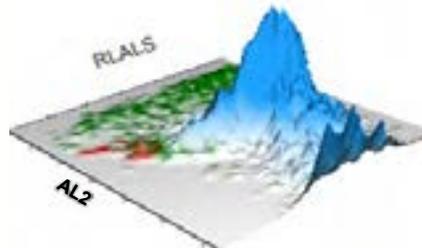
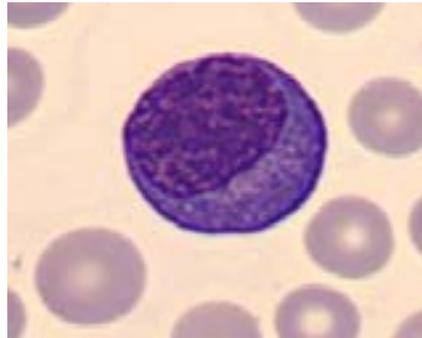
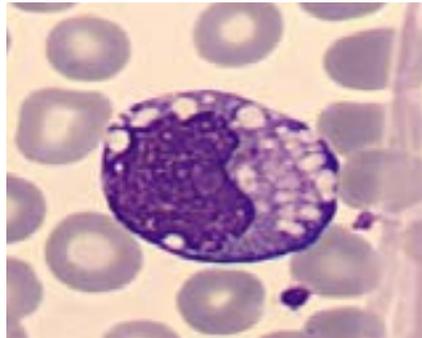
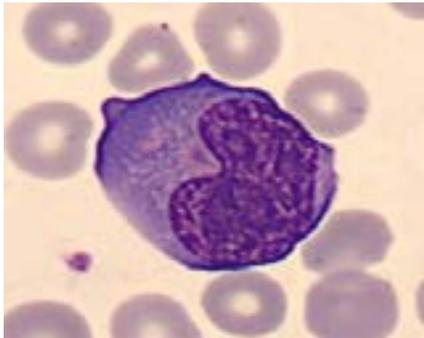
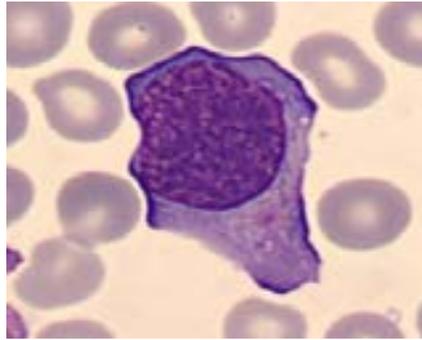
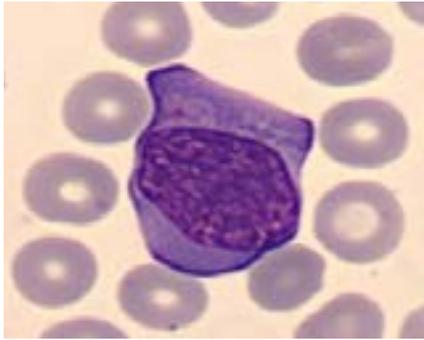


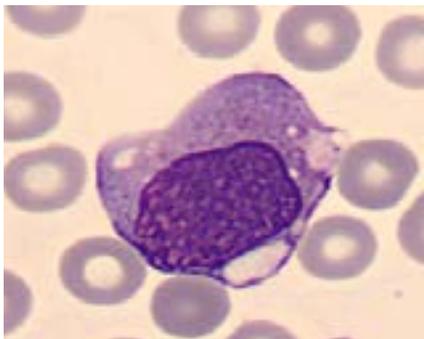
График NRBC1 свидетельствует о наличии некоторого количества NRBC.



МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы	
Нейтрофилы	9
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	53
Моноциты	5
Эозинофилы	2
Базофилы	0,5
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	0
Атипичные лимфоциты	30,5
Бласты	0
NRBC	



Краткие результаты

- › Микроцитоз без анемии, большое число ретикулоцитов и малый MRV.
- › Число тромбоцитов и гистограмма PLT соответствуют норме.
- › Лейкоцитоз с лимфоцитозом, нейтропенией и моноцитопенией. Гистограмма WBC отражает преобладающую популяцию в области лимфоцитов.
- › На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются макроцитоз и анизоцитоз лимфоцитов, макроцитоз моноцитов и анизоцитоз нейтрофилов.
- › Доля атипичных лимфоцитов, обнаруженных в мазке крови, составляет 30,5% (всего лимфоцитов: 83,5%).

ДИАГНОЗ: ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ.



СЛУЧАЙ 2 | СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Описание заболевания

Синдром Шегрена (СШ) — это хроническое системное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся ксерофтальмией (сухостью глаз) и (или) ксеростомией (сухостью во рту). Он может развиваться в любом возрасте, но чаще всего диагностируется после 40 лет. Частота развития СШ у женщин выше, чем у мужчин. Во многих случаях СШ развивается как осложнение другого аутоиммунного заболевания, например ревматоидного артрита или системной красной волчанки.

Большинство пациентов с СШ выздоравливают, но известны редкие осложнения данного состояния, включая повышенный риск развития рака лимфатических узлов (лимфомы). Таким образом, регулярное лечение и наблюдение имеют важное значение для всех пациентов.

Лечение СШ преимущественно направлено на облегчение симптомов (сухость глаз и во рту), а также профилактику и терапию долгосрочных осложнений, таких как инфекции и стоматологические заболевания.

Клинико-патологическая картина

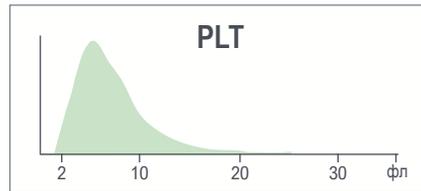
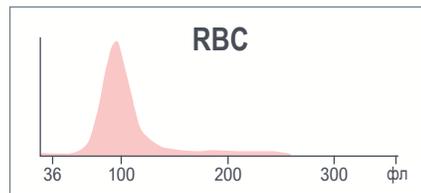
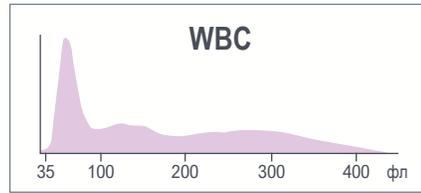
- › К наиболее частым гематологическим проявлениям первичного СШ относятся анемия и лейкопения. Тромбоцитопения встречается реже^{13,14}. Редким, но клинически значимым осложнением СШ является аутоиммунная гемолитическая анемия.
- › В крови обнаруживаются специфические антитела, в частности антинуклеарные антитела (ANA) и антитела к антигенам SS типов А (анти-SSA или анти-Ro) и В (анти-SS-B или анти-La). Кроме того, анализ крови позволяет выявить ревматоидный фактор (антитело, обнаруживаемое у многих пациентов с ревматоидным артритом).



Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза и тромбоцитоза.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	15,7	H
UWBC	15,7	H
RBC	4,08	
HGB	12,9	
HCT	40,4	
MCV	98,9	H
MCH	31,6	
MCHC	32,0	L
RDW	14,9	
RDW-SD	50,8	H
PLT	503	H
MPV	7,6	



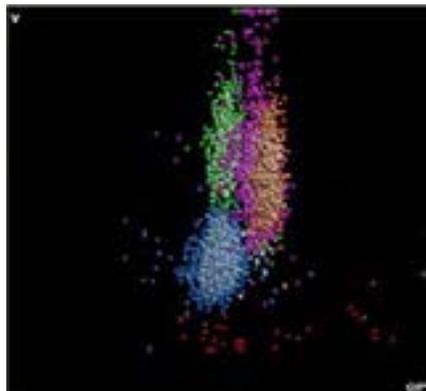
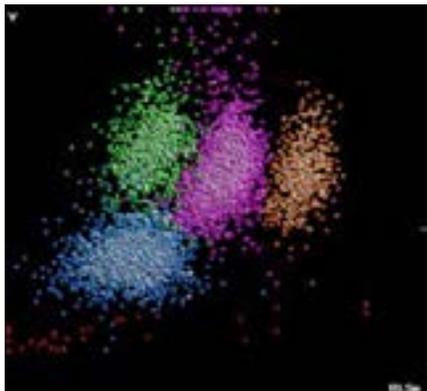
Параметр	Результат	Флаг
NE	44,0	
LY	36,3	
MO	11,5	
EO	6,9	
BA	1,3	
NE#	6,9	
LY#	5,7	aH
MO#	1,8	aH
EO#	1,1	aH
BA#	0,2	H
NRBC	0,0	
NRBC#	0,00	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие лимфоцитоза, моноцитоза, эозинофилии и базофилии.

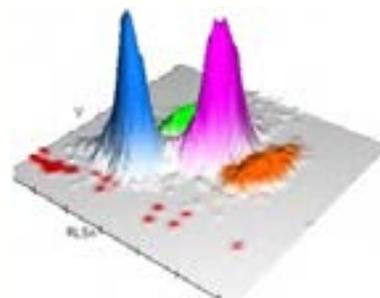




ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях
 · Left Shift (сдвиг влево)
 Анализ лейкоцитов SPD1
 Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются крупные нейтрофилы, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	148	21,20 ↑	90	11,36	160	24,01 ↑	147	20,97
C	153	5,79	128	7,07	134	7,67	159	6,10
MALS	132	11,93	75	15,19	88	12,55	181	10,39
UMALS	134	12,44	77	16,86	103	12,16	198	10,44
LMALS	126	15,93	68	19,18	69	18,25	159	16,39
LALS	179	42,84	39	10,07	67	30,87	161	53,74
AL2	143	12,62	73	7,47	121	11,91	134	11,29

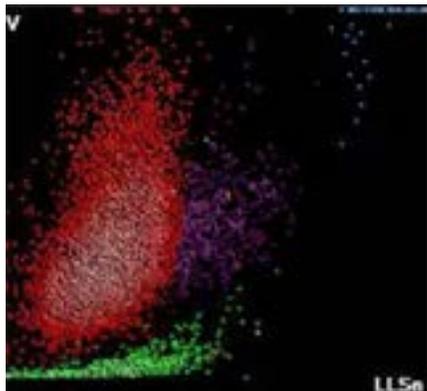
Данные о популяциях клеток указывают на увеличение стандартного отклонения объема нейтрофилов и стандартного отклонения объема моноцитов по сравнению с нормальными образцами.

Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.
 @ — параметры только для исследовательских целей (RUO)

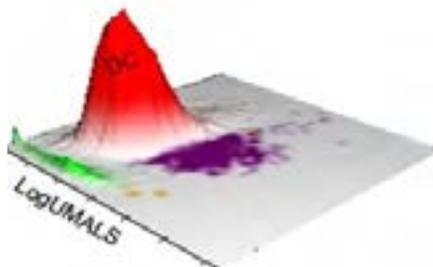




АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ

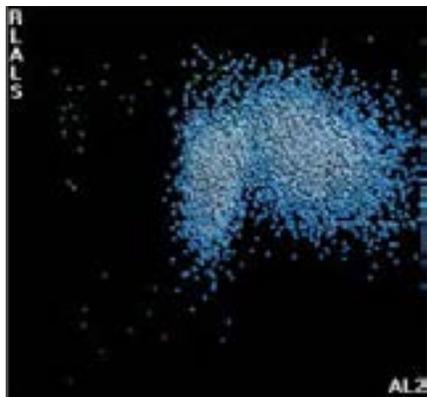


Отклонения от нормы со стороны ретикулоцитов отсутствуют.

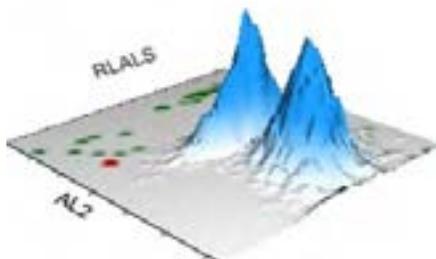


Параметр	Результат	Флаг
RET	1,33	
RET#	0,0542	
MRV	117,4	
IRF	0,46	

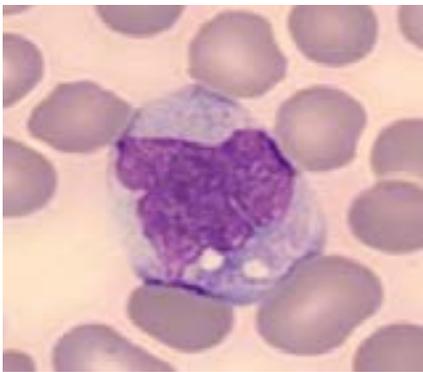
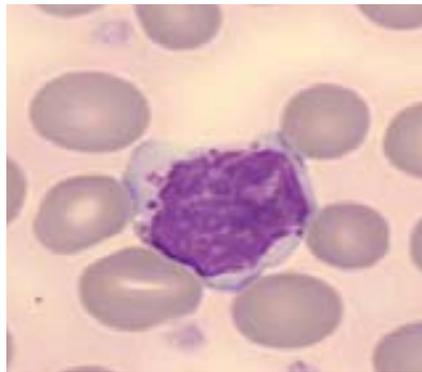
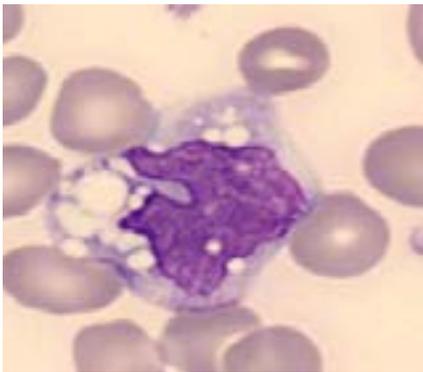
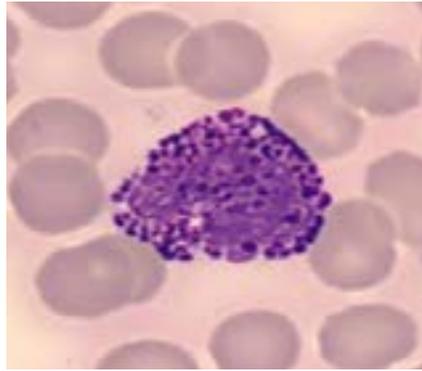
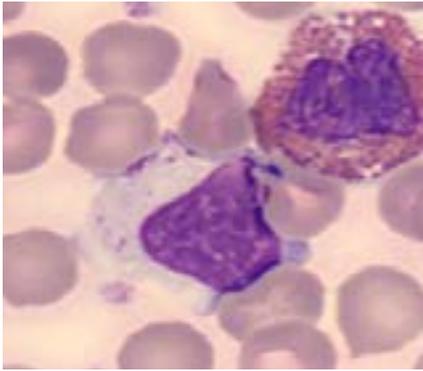
NRBC



На графике NRBC1 отсутствуют отклонения от нормы.



МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы	
Нейтрофилы	43
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	39
Моноциты	10
Эозинофилы	2
Базофилы	1
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	
Атипичные лимфоциты	
Бласты	
NRBC	

Комментарии.

Лимфоцитоз требует оценки для исключения лимфопролиферативного заболевания. Возможно выполнение проточной цитометрии периферической крови для оценки клональности В-клеток.

Краткие результаты

- › Лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом, моноцитозом, эозинофилией и базофилией.
- › На графике 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдается анизоцитоз нейтрофилов и моноцитов.
- › Тромбоцитоз.

ДИАГНОЗ: СИНДРОМ ШЕГРЕНА.

СЛУЧАЙ 3 | ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЙ В-КЛЕТОЧНЫЙ ЛИМФОЦИТОЗ

Описание заболевания

Персистирующий поликлональный В-клеточный лимфоцитоз (PPBL) — это редкое гематологическое заболевание, впервые описанное в 1982 г. Оно наблюдается преимущественно (но не исключительно) у курящих женщин молодого и среднего возраста (40–50 лет)¹⁵.

Данное заболевание характеризуется стойким абсолютным и умеренным лимфоцитозом более $4 \times 10^9/\text{л}$ с характерными циркулирующими двуядерными лимфоцитами и повышенным содержанием поликлонального IgM в сыворотке крови.

При долгосрочном наблюдении у большинства пациентов заболевание протекает доброкачественно. Риск развития гематологических или негематологических злокачественных новообразований у пациентов с PPBL не установлен. Имеются отдельные сообщения о развитии лимфомы у пациентов с PPBL, моноклональной гаммапатии неопределенного значения и рака легкого, однако соответствующие крупномасштабные исследования отсутствуют.

Клинико-патологическая картина

- › Устойчивый лимфоцитоз более $4 \times 10^9/\text{л}$.
- › Доля двуядерных лимфоцитов составляет 10%. Остальные лимфоциты: крупные, с большим количеством цитоплазмы, ядрами округлой или неправильной формы с небольшим углублением и зрелым хроматином.
- › Содержание поликлонального IgM в сыворотке крови повышено.
- › Поликлональная популяция CD5-отрицательных В-лимфоцитов, нормальное каппа/лямбда соотношение.
- › Дополнительные изохромосомы для длинного плеча хромосомы 3 +i(3)(q10) присутствуют в 70% случаев, преждевременная конденсация хроматина G1 наблюдается у 10% пациентов¹⁶.

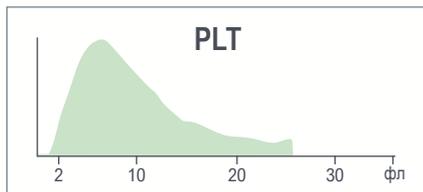
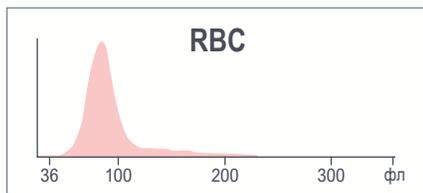
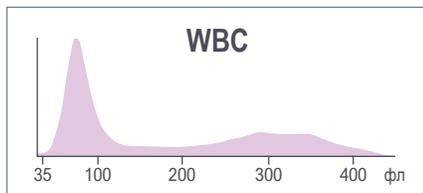


СЛУЧАЙ 3 | ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЙ В-КЛЕТОЧНЫЙ ЛИМФОЦИТОЗ

Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза и повышенный уровень эритроцитов и гемоглобина.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	13,1	H
UWBC	13,1	H
RBC	6,05	aH
HGB	16,7	H
HCT	50,2	H
MCV	82,9	
MCH	27,5	
MCHC	33,2	
RDW	15,2	
RDW-SD	44,2	
PLT	161	
MPV	9,5	



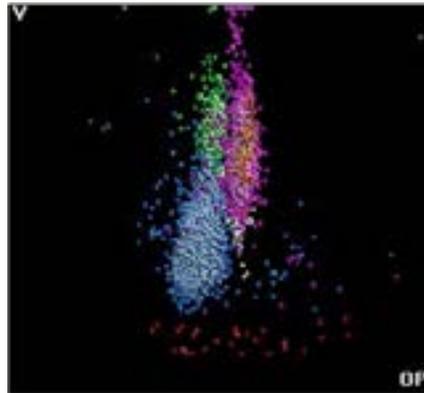
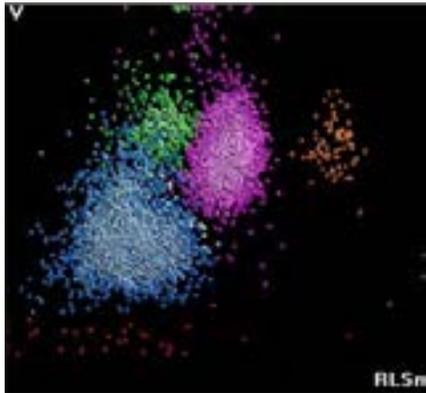
Параметр	Результат	Флаг
NE	38,9	L
LY	55,1	H
MO	3,9	L
EO	1,0	
BA	1,1	
NE#	5,1	
LY#	7,2	aH
MO#	0,5	
EO#	0,1	
BA#	0,1	
NRBC	0,2	
NRBC#	0,03	
MDW	16,25	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие абсолютного лимфоцитоза.





ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях
 • Variant Lymph (атипичный лимфоцит)

Анализ лейкоцитов 5PD1
 Трехмерная поверхностная диаграмма

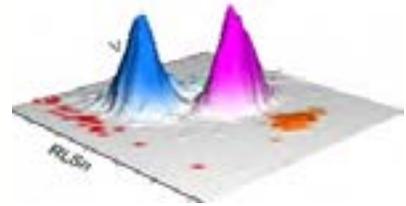


График 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на график 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема) указывают на увеличение популяции лимфоцитов с несколькими крупными лимфоцитами.

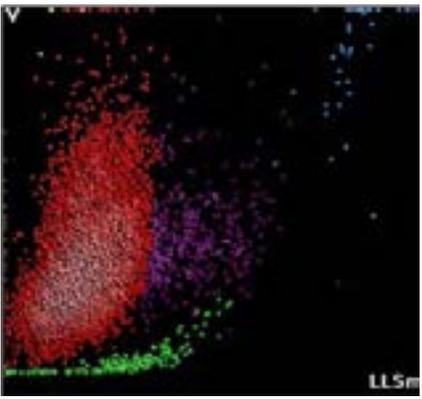
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	157	20,34	101 ↑	20,95 ↑	178	17,32	163	14,84
C	142	5,38	116	7,91	124	5,54	145	3,32
MALS	135	10,61	76	16,51	94	11,75	200	8,51
UMALS	139	10,88	81	17,79	104	12,09	213	9,59
LMALS	126	13,48	66	19,13	80	13,94	183	9,73
LALS	172	30,17	38	13,41	104	27,45	179	39,42
AL2	147	11,87	83	14,61	141	12,33	132	10,30

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема лимфоцитов и стандартного отклонения объема лимфоцита по сравнению с нормальными образцами.

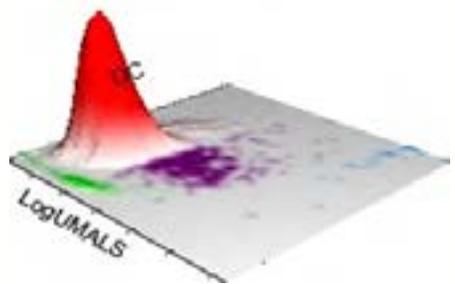




АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ

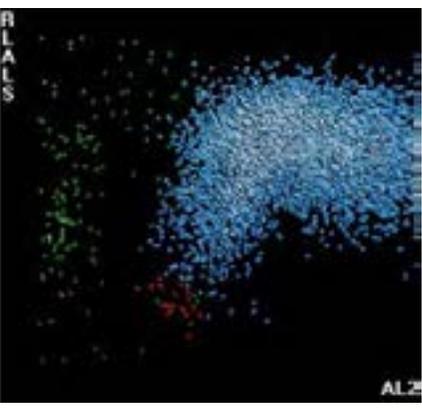


Отклонения от нормы, связанные с ретикулоцитами, отсутствуют.

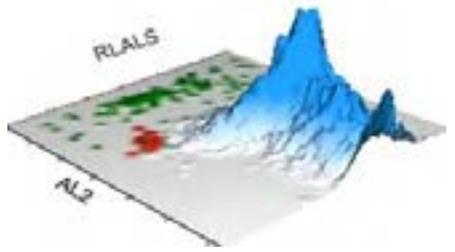


Параметр	Результат	Флаг
RET	1,24	
RET#	0,0753	
MRV	102,1	
IRF	0,41	

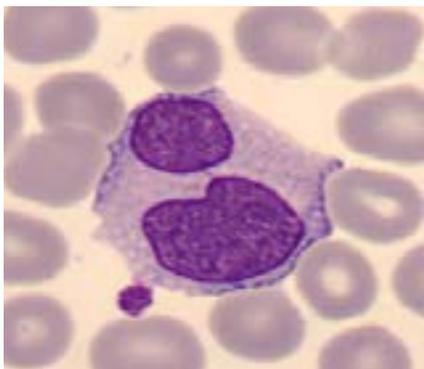
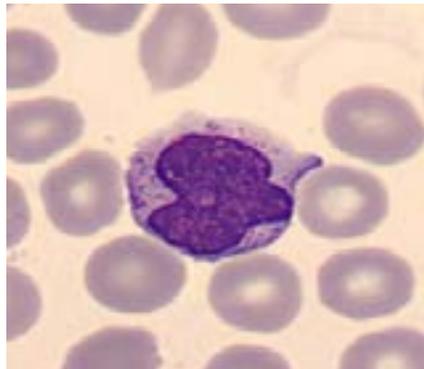
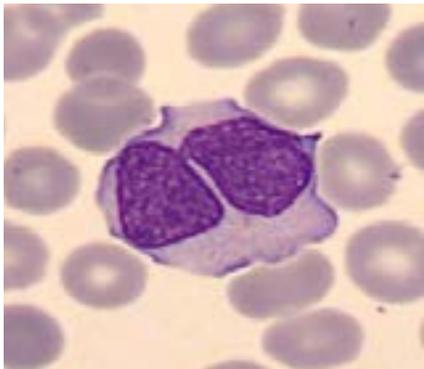
NRBC



На графике NRBC1 отклонений от нормы не наблюдалось.



МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	37
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	49
Моноциты	12
Эозинофилы	1
Базофилы	1
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	
Атипичные лимфоциты	
Бласты	
NRBC	

Краткие результаты

- › Лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом.
- › Содержание эритроцитов и Hgb повышено.
- › Число тромбоцитов и гистограмма PLT соответствуют норме.
- › На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдается анизоцитоз лимфоцитов с большим объемом лимфоцитов.
- › Выраженный лимфоцитоз с несколькими крупными реактивными лимфоцитами, указывающий на возможное наличие вирусной инфекции. Другие немногочисленные двухъядерные лимфоциты.

ДИАГНОЗ: ПЕРСИСТИРУЮЩИЙ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЙ В-КЛЕТОЧНЫЙ ЛИМФОЦИТОЗ.

СЛУЧАЙ 4 | СЕПСИС

Описание заболевания

Сепсис (синдром физиологических, патологических и биохимических нарушений, вызванный инфекцией) — серьезная проблема общественного здравоохранения. Данное заболевание сопряжено с высоким риском смертельного исхода: согласно оценкам, во всем мире ежегодно регистрируется около 31 миллиона случаев развития сепсиса, и около 5 миллионов из них завершаются смертельным исходом¹⁷.

Сепсис определен в Третьем международном консенсусе (Sepsis-3) как опасное для жизни нарушение функции органов, вызванное нарушением регуляции реакции организма-хозяина на инфекцию¹⁸.

Септический шок определен в Третьем международном консенсусе как разновидность сепсиса, которая характеризуется существенно повышенным риском смертельного исхода, наличием артериальной гипотензии, которая сохраняется при восполнении объема циркулирующей крови и требует применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления на уровне выше 65 мм рт. ст., и повышением содержания лактата в плазме крови до значений > 2 ммоль/л^{18,19}.

Клинико-патологическая картина

Сепсис возникает в результате внебольничных или больничных инфекций, главным образом пневмонии и, несколько реже, инфекции органов брюшной полости и мочевыводящих путей^{20,21}.

Его развитие провоцируют как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. Согласно всемирной статистике, к главным возбудителям сепсиса относятся *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, представители рода *Klebsiella* и *Pseudomonas aeruginosa*^{22,23}.

Клинические признаки и симптомы неоднородны и зависят от типа инфекции, возбудителя, количества пораженных органов, а также от общего состояния здоровья пациента. Типичный случай сепсиса включает поражение нескольких органов. Распространенные проявления включают острый респираторный дистресс-синдром, артериальную гипотензию, требующую применения вазопрессоров, повышение уровня лактатдегидрогеназы, изменение психического статуса, снижение диуреза при одновременном повышении уровней азота мочевины крови и креатинина, цитопении и нарушения свертываемости крови^{24–26}.

Согласно рекомендациям Третьего международного консенсуса (Sepsis-3) группу риска развития сепсиса составляют пациенты с подозрением на инфекцию или с клинически очевидной инфекцией и соответствием ≥ 2 критериев синдрома системного воспалительного ответа (сочетание клинических и лабораторных критериев) или шкалы быстрой динамической оценки органной недостаточности (балл по шкале университета Глазго для оценки комы: 13 или менее; систолическое артериальное давление: 100 мм рт. ст. или менее; частота дыхания: 22 уд/мин или больше)¹⁸.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ²⁵

- › Ширина распределения моноцитов (MDW) составляет > 20 (при использовании ЭДТА К2) или $> 21,5$ (при использовании ЭДТА К3).
- › Число лейкоцитов составляет > 12000 /мкл или < 4000 /мкл или соответствует норме при доле полос незрелых форм $> 10\%$.
- › Уровни С-реактивного белка и прокальцитонина в плазме крови превышают норму более чем на 2 стандартных отклонения.
- › Уровень креатинина в сыворотке крови составляет $> 0,5$ мг/дл или 44,2 мкмоль/л.
- › Нарушения свертываемости крови с МНО $\geq 1,5$ или ЧТВ > 60 с.
- › Тромбоцитопения (< 100000 /мкл).
- › Общий билирубин составляет > 4 мг/дл.

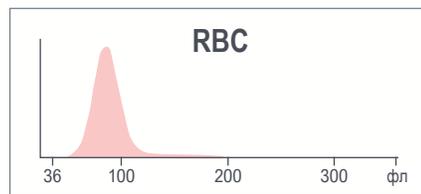
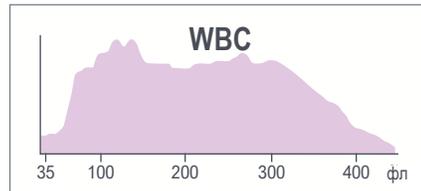


Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкопении, нормоцитарной анемии с анизоцитозом и тромбоцитопении.

Атипичная гистограмма WBC с пиком в области между 100 и 300 фл.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	2,3	L
UWBC	2,3	L
RBC	2,76	L
HGB	8,5	L
HCT	24,6	L
MCV	88,9	
MCH	30,8	
MCHC	34,7	
RDW	15,1	
RDW-SD	46,4	H
PLT	40	aL
MPV	8,9	



Параметр	Результат	Флаг
NE	66,6	
LY	5,7	L
MO	27,4	H
EO	0,1	L
BA	0,2	
NE#	1,5	L
LY#	0,1	L
MO#	0,6	
EO#	0,0	
BA#	0,0	
NRBC	1,1	aH
NRBC#	0,03	
MDW	27,0	

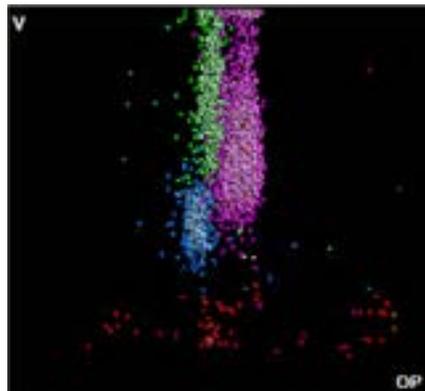
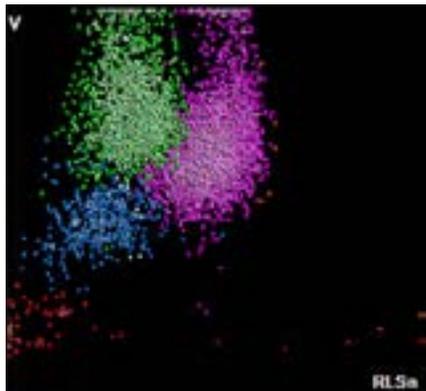
Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формы указывают на наличие нейтропении и лимфопении, атипичное значение MDW (27).

- Число NRBC выше нормы.
- MDW выше нормы.





ЛЕЙКОЦИТЫ

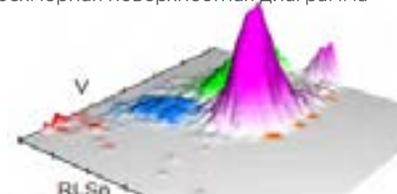


Сообщения о подозрениях

- Imm Gran (незрелые гранулоциты)
- Left Shift (сдвиг влево)
- MO Blast (монобласт)
- NE Blast (нейтробласт)

Анализ лейкоцитов SPD1

Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	164 ▲	27,31 ▲	115	16,66	192 ▲	25,92 ▲	165	33,61
C	143 ▼	5,58	115	9,56	125	4,76	142	3,92
MALS	124 ▼	13,54	56	17,28	77	13,83	161	4,03
UMALS	126	20,91	57	21,86	84	13,35	170	6,95
LMALS	117	12,50	49	20,68	65	18,11	148	4,12
LALS	143	33,58	45	14,73	80	30,37	115	14,25
AL2	167	17,86	112	11,59	167	14,64	168	13,79

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема нейтрофилов, среднего объема моноцитов, стандартного отклонения объема нейтрофилов и стандартного отклонения объема моноцитов. Кроме того, они указывают на уменьшение средней проводимости нейтрофилов и среднего рассеяния света (MALS) нейтрофилами по сравнению с нормальными образцами.

NRBC

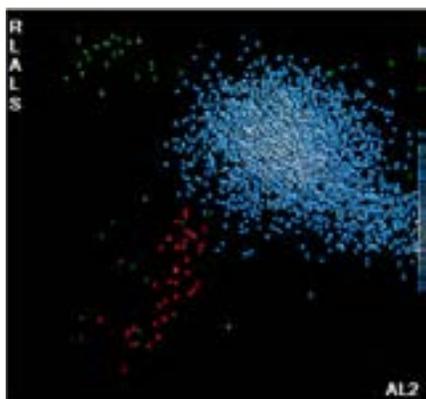
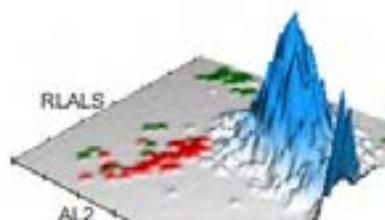


График NRBC1 свидетельствует о наличии некоторого количества NRBC (1,12%).

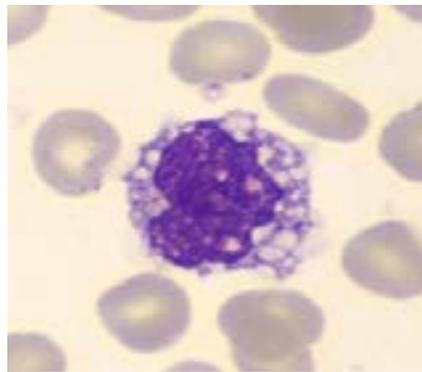
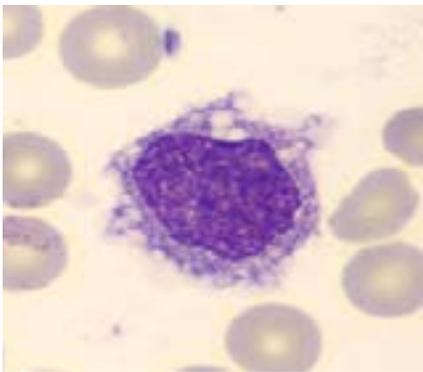
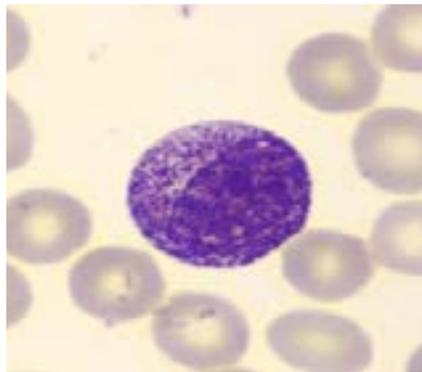
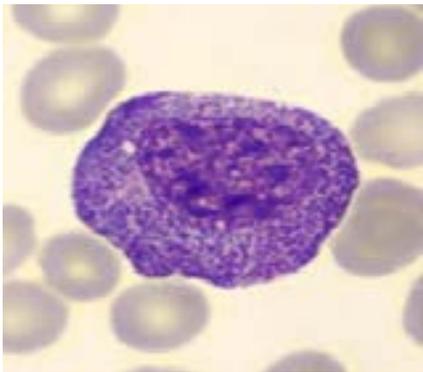
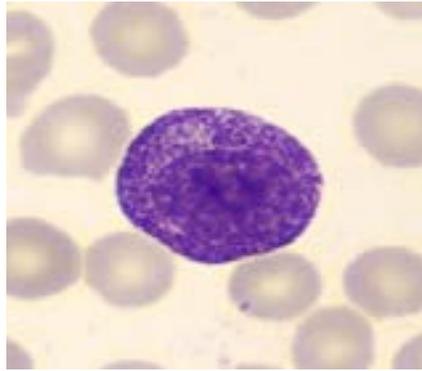
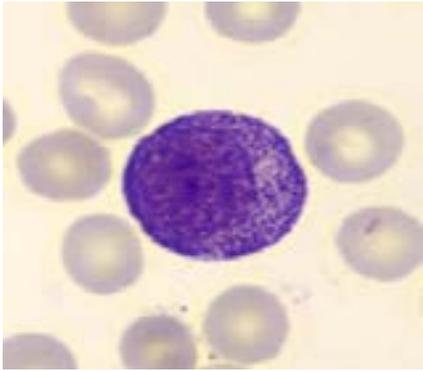


Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)



МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	40
Палочкоядерные нейтрофилы	
Лимфоциты	7
Моноциты	29
Эозинофилы	0
Базофилы	0
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	24
Атипичные лимфоциты	
Бласты	
NRBC	

Краткие результаты

- > Нормоцитарная анемия с анизоцитозом.
- > Тромбоцитопения.
- > Лейкопения с нейтропенией и лимфопенией, атипичное значение MDW. Число NRBC выше нормы.
- > Макроцитоз и анизоцитоз нейтрофилов и моноцитов.
- > Доля незрелых гранулоцитов, наблюдаемых в мазке крови, составляет 24%.

ДИАГНОЗ: СЕПСИС.



1. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1993-2000. doi:10.1056/NEJMcip1001116.
2. Womack J, Jimenez M. Common questions about infectious mononucleosis. *Am Fam Physician*. 2015;91(6):372-376.
3. Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis*. 2013;207(1):80-88. doi:10.1093/infdis/jis646.
4. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):211-240. doi:10.1007/978-3-319-22822-8_9.
5. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041-4052. doi:10.1182/blood-2011-03-278127.
6. Putukian M, O'Connor FG, Stricker P, et al. Mononucleosis and athletic participation: an evidence-based subject review. *Clin J Sport Med*. 2008;18(4):309-315. doi:10.1097/JSM.0b013e31817e34f8.
7. Phillips GM. False-positive monospot test result in rubella. *JAMA*. 1972;222(5):585. doi:10.1001/jama.1972.03210050057025.
8. Sadoff L. False-Positive Infectious Mononucleosis Spot Test in Pancreatic Carcinoma. *JAMA*. 1971;218(8):1297. doi:10.1001/jama.1971.03190210151022.
9. Fisher BAC, Bhalara S. False-positive result provided by rapid heterophile antibody test in a case of acute infection with hepatitis E virus. *J Clin Microbiol*. 2004;42(9):4411. doi:10.1128/JCM.42.9.4411.2004.
10. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med*. 2007;120(10):911.e1-8. doi:10.1016/j.amjmed.2006.12.011.
11. Hoagland RJ. Infectious mononucleosis. *Prim Care*. 1975;2(2):295-307.
12. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(1):14-20. doi:10.1097/MOH.0b013e32834daa08.
13. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren's syndrome. *QJM*. 2000;93(12):825-829. doi:10.1093/qjmed/93.12.825.
14. Aoki A, Ohno S, Ueda A, et al. [Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2000;23(2):124-128. doi:10.2177/jsci.23.124.
15. Gordon DS, Jones BM, Browning SW, Spira TJ, Lawrence DN. Persistent polyclonal lymphocytosis of B lymphocytes. *N Engl J Med*. 1982;307(4):232-236. doi:10.1056/NEJM198207223070407.
16. Troussard X, Cornet E, Lesesve J-F, Kourel C, Mossafa H. Polyclonal B-cell lymphocytosis with binucleated lymphocytes (PPBL). *Onco Targets Ther*. 2008;1:59-66. doi:10.2147/ott.s4182.
17. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(5):259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
19. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045. doi:10.1038/nrdp.2016.45.
20. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-2329. doi:10.1001/jama.2009.1754.
21. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002.
22. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2055-2064. doi:10.1056/NEJMoa1202290.
23. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis*. 2003;37(1):50-58. doi:10.1086/375593.
24. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
26. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288(22):2859-2867. doi:10.1001/jama.288.22.2859.





Злокачественные новообразования лимфоидной ткани

Случай 1	Хронический лимфоцитарный лейкоз
Случай 2	Мантийноклеточная лимфома
Случай 3	Волосатоклеточный лейкоз
Случай 4	Т-клеточная лимфома у взрослых
Случай 5	Синдром Сезари
Случай 6	Т-клеточный лимфобластный лейкоз / Т-клеточная лимфобластная лимфома



СЛУЧАЙ 1 | ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ)

Описание заболевания

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — это форма рака крови и костного мозга, которая развивается из В-лимфоцитов. Данное заболевание прогрессирует медленно и обычно развивается в пожилом возрасте. В западных странах в более чем 80% случаев оно диагностируется на основе рутинного анализа крови в отсутствие клинических проявлений заболевания. Увеличение шейных, подмышечных или паховых лимфатических узлов наблюдается примерно у 10–20% пациентов. В таких случаях целесообразно использовать термин «мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома» (МЛЛ), при которой число циркулирующих клональных В-лимфоцитов составляет $< 5 \times 10^9/\text{л}$.

Другие проявления ХЛЛ могут включать аутоиммунную цитопению (тромбоцитопению, аутоиммунную гемолитическую анемию), легочную инфекцию и гипогаммаглобулинемию. В-симптомы, такие как лихорадка, непреднамеренное снижение массы тела, ночная потливость и утомляемость, наблюдаются примерно у 10% пациентов¹.

Гепатоспленомегалия — распространенное явление при ХЛЛ/МЛЛ встречается часто (при этом спленомегалия наблюдается чаще, чем гепатомегалия)². ХЛЛ может развиваться годами без каких-либо симптомов. Симптомы (если они возникают) могут включать увеличение лимфатических узлов, усталость, легкие кровоподтеки и инфильтрацию кожи в виде папул, пятен, бляшек или узелков³.

Лечение не всегда необходимо на начальном этапе, но может включать химиотерапию. Трансплантация стволовых клеток применяется в редких случаях, при агрессивных формах заболевания.

Клинико-патологическая картина⁴

Клетки ХЛЛ представляют собой популяцию монотонных небольших лимфоцитов с округлыми ядрами с гладкими контурами и скоплениями хроматина, которые в описаниях называют «футбольный мяч» или «растрескавшаяся земля».

В типичном случае ХЛЛ ядрышки не видны.

При типичном ХЛЛ часто присутствуют другие типы клеток, такие как тени Гумпрехта или тельца Боткина — Гумпрехта и разное количество пролимфоцитов (клетки среднего размера, в два раза больше нормальных лимфоцитов, с овальным или округлым ядром, одним выступающим ядрышком и скудной базофильной цитоплазмой).

В случаях, обозначенных как «атипичный ХЛЛ», наблюдается различное содержание клеток ХЛЛ, для которых характерны более выраженные ядерные нарушения или расщепленные ядра и небольшие ядрышки.

Пролимфоциты (при их наличии) всегда составляют менее 15% от всех лимфоидных клеток. Если их доля больше 15%, но менее 55%, используется термин «атипичный ХЛЛ». Примечательно, что при ХЛЛ может использоваться термин «пролимфоцитоидная трансформация» (для обозначения случаев с повышенным содержанием пролимфоцитов), но прогрессирования ХЛЛ до В-пролимфоцитарного лейкоза НЕ происходит.

Диагноз ХЛЛ обычно устанавливают с помощью дополнительных анализов и исследований, в том числе проточной цитометрии, иммуногистохимического окрашивания, биопсии и дополнительных молекулярных исследований.



СЛУЧАЙ 1 | ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ)

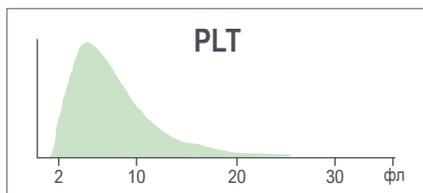
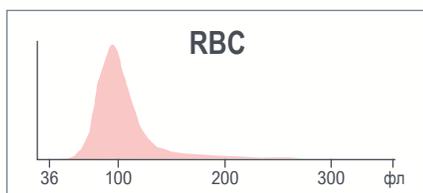
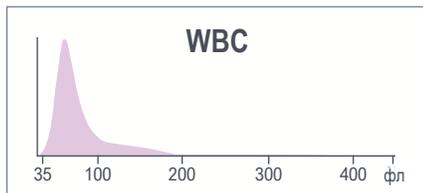
Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза и макроцитоза с анизоцитозом без анемии.

Гистограмма WBC отражает преобладающую популяцию в области лимфоидных клеток.

Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	70,9	сН
UWBC	70,9	сН
RBC	3,84	L
HGB	13,0	
HCT	39,3	
MCV	102,4	аН
MCH	33,8	Н
MCHC	33,0	
RDW	16,0	Н
RDW-SD	56,9	Н
PLT	159	
MPV	7,9	



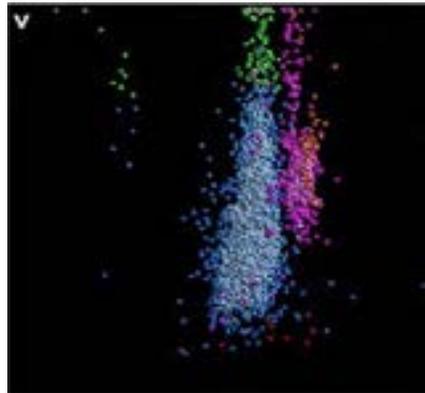
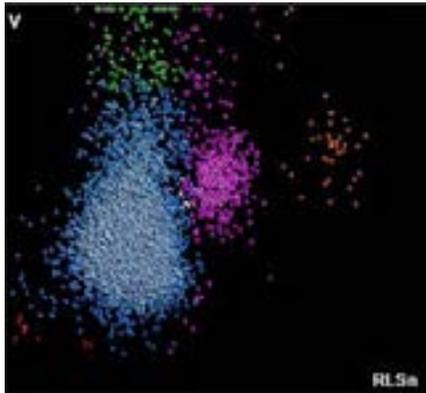
Параметр	Результат	Флаг
NE	6,6	L
LY	91,4	Н
MO	1,3	L
EO	0,5	L
BA	0,2	
NE#	4,7	
LY#	64,9	аН
MO#	0,9	
EO#	0,3	
BA#	0,1	
NRBC	0,0	
NRBC#	0,03	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие лимфоцитоза.



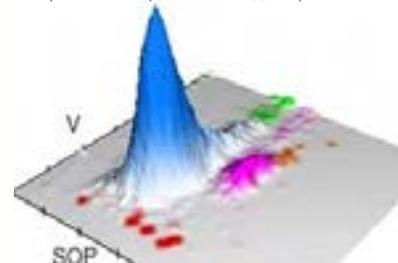


ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях
· Variant LY (атипичные лимфоциты)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с преобладанием популяции лимфоцитов, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	148	32,59 ↑	100 ↑	26,42 ↑	232 ↑	19,01	168	29,81
C	141	6,64	118	6,29	118	21,57	147	3,55
MALS	127	13,87	74	14,36	80	15,38	197	13,98
UMALS	122	16,57	73	16,09	81	18,42	208	14,92
LMALS	124	14,53	68	17,45	74	15,39	182	14,72
LALS	173	40,47	38	17,29	72	37,83	198	43,56
AL2	118	17,35	62	14,92	97	29,99	106	12,52

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема лимфоцитов, среднего объема моноцитов, стандартного отклонения объема нейтрофилов и стандартного отклонения объема лимфоцитов по сравнению с нормальными образцами.

NRBC

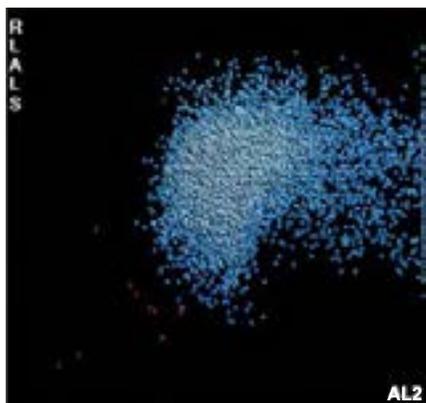
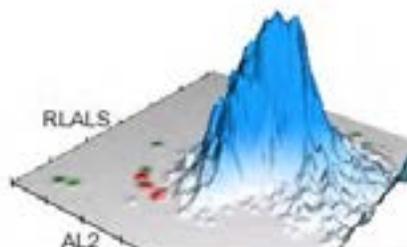


График NRBC1 свидетельствует о наличии большой популяции лимфоцитов, без NRBC.

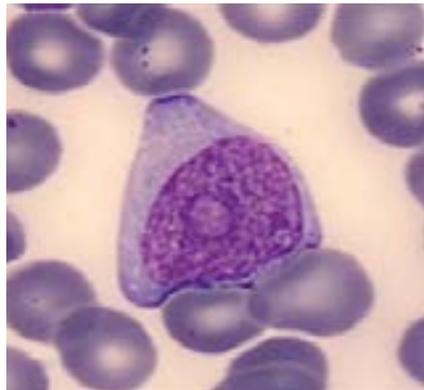
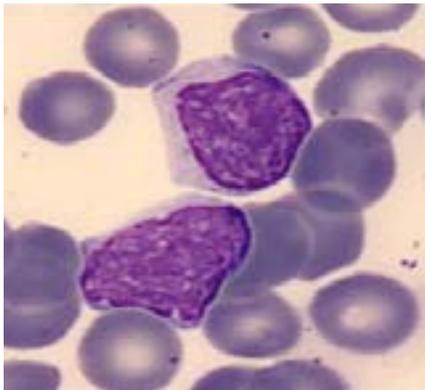


Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)



МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	6
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	92
Моноциты	1,5
Эозинофилы	0
Базофилы	
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	0
Атипичные лимфоциты	
Бласты	
NRBC	

Краткие результаты

- › Лейкоцитоз с лимфоцитозом, атипичная гистограмма лейкоцитов с преобладанием лимфоцитов.
- › Макроцитоз и анизоцитоз без анемии.
- › Число и средний объем тромбоцитов соответствуют норме.
- › На графике 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с большим объемом лимфоцитов и анизоцитозом лимфоцитов, анизоцитозом нейтрофилов и макроцитозом моноцитов.
- › Большинство клеток на предметном стекле представляют собой лимфоциты, некоторые из которых имеют морфологию пролимфоцитов.

ДИАГНОЗ: ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХЛЛ).



СЛУЧАЙ 2 | МАНТИЙНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

Описание заболевания

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) представляет собой злокачественное образование из зрелых В-клеток и составляет 3–10% от всех случаев неходжкинских лимфом. У мужчин, как правило, данное заболевание развивается в среднем или старшем возрасте и в два раза чаще, чем у женщин.

Диагноз МКЛ устанавливают с помощью сочетания проточно-цитометрического иммунофенотипирования и иммуногистохимического анализа на основе биоптата ткани (часто пораженного лимфатического узла) и (или) костного мозга.

Клинико-патологическая картина⁴

Чаще всего при манифестации заболевания отмечается поражение лимфатических узлов; однако поражение печени, селезенки и костного мозга также распространено.

Другие часто поражаемые участки включают желудочно-кишечный тракт, кольцо Вальдейера, легкие и плевру. Вовлечение кишечника иногда может проявляться в виде множественного лимфоматозного полипоза кишечника.

Почти всегда наблюдается поражение периферической крови. У некоторых пациентов в дополнение к вышеуказанным проявлениям может отмечаться выраженный лимфоцитоз. В других случаях поражение периферической крови может быть не столь очевидным без иммунофенотипического анализа методом проточной цитометрии.

Диагноз МКЛ обычно устанавливают с помощью дополнительных анализов и исследований, в том числе проточной цитометрии, иммуногистохимического окрашивания, биопсии и дополнительных молекулярных исследований.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Часто наблюдаются анемия и тромбоцитопения вследствие поражения костного мозга. Может наблюдаться лимфоцитоз с абсолютным числом лимфоцитов $> 4000/\text{мкл}$, приблизительно в 20–40% случаев. Уровни лактатдегидрогеназы и бета-2-микроглобулина в сыворотке крови часто выше нормы. Поражение печени приводит к отклонениям от нормы результатов функциональных проб печени.

Клетки мантийноклеточной лимфомы в кровотоке, как правило, представляют собой клетки малого и среднего размера со скудной цитоплазмой, ядерными нарушениями и ретикулярным хроматином. Случаи, когда лимфома представлена клетками среднего или крупного размера с высоким соотношением объемов ядра и цитоплазмы, мелкодисперсным хроматином и небольшими или незаметными ядрышками, как при остром лейкозе, обычно классифицируют как бластоидный вариант мантийноклеточной лимфомы в кровотоке. Для плеоморфного варианта МКЛ в лейкозной фазе обычно характерны крупные атипичные клетки с выраженными ядрышками, которые часто путают с диффузными крупными клетками В-клеточной лимфомы.

Диагноз МКЛ обычно устанавливают с помощью дополнительных анализов и исследований, в том числе проточной цитометрии, иммуногистохимического окрашивания, биопсии и дополнительных молекулярных исследований.

Мантийноклеточную лимфому диагностируют с помощью цитогенетических и (или) молекулярных исследований, результаты которых подтверждают наличие характерной транслокации $t(11;14)(q13; q32)$.



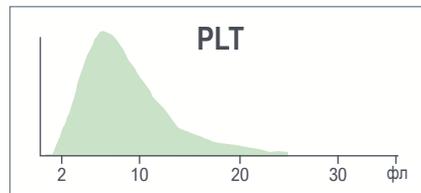
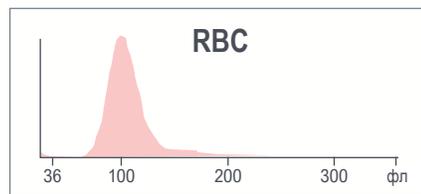
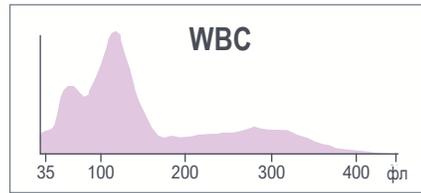


Результаты клинического анализа крови указывают на наличие макроцитарной анемии с незначительным анизоцитозом.

Гистограмма WBC указывает на наличие отклонений от нормы с несколькими субпопуляциями в области лимфоидных клеток.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	10,0	
UWBC	10,0	
RBC	2,67	L
HGB	9,2	L
HCT	28,9	L
MCV	108,2	aH
MCH	34,4	aH
MCHC	31,8	L
RDW	14,6	
RDW-SD	53,4	H
PLT	260	
MPV	9,6	

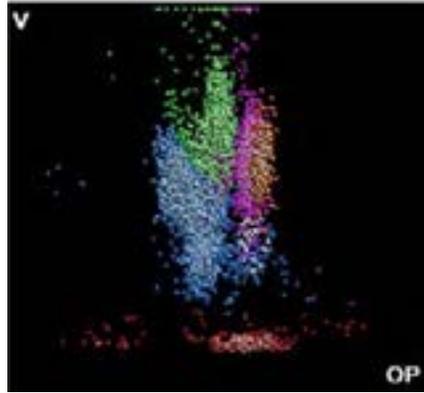
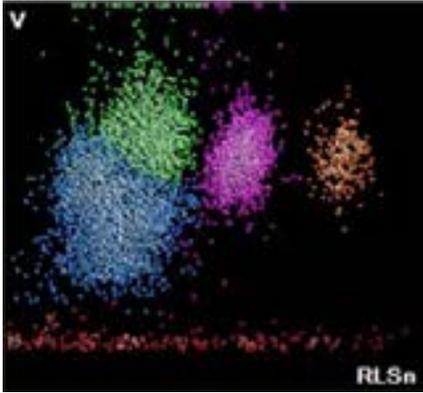


Параметр	Результат	Флаг
NE	27,9	L
LY	42,4	
MO	25,4	
EO	3,4	
BA	0,9	
NE#	2,8	
LY#	4,2	H
MO#	2,5	aH
EO#	0,3	
BA#	0,1	
NRBC	1,7	aH
NRBC#	0,17	aH

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие лимфоцитоза, моноцитоза и большого числа NRBC.



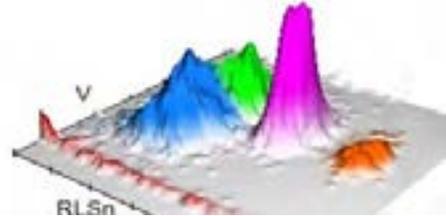
ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях

- LY Blast (лимфобласт)
- Variant LY (атипичные лимфоциты)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с несколькими субпопуляциями лимфоцитов.

	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	154	18,54	116 ↑	23,81 ↑	170	20,83	153	15,16
C	148	5,58	114	12,91	126	6,84	154	3,70
MALS	144	10,48	64	18,88	82	15,12	207	8,85
UMALS	144	10,99	67	21,48	93	16,06	219	9,64
LMALS	138	12,5	54	21,48	67	18,64	191	9,86
LALS	202	31,11	50	16,72 ↑	94	33,01	186	47,28
AL2	123	12,40	72	16,49 ↑	102	15,18	107	10,42

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема лимфоцитов, стандартного отклонения объема лимфоцитов, стандартного отклонения рассеяния света (LALS) лимфоцитами и стандартного отклонения рассеяния света (AL2) лимфоцитами по сравнению с нормальными образцами.

NRBC

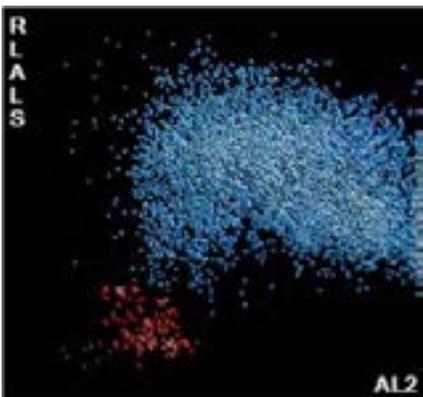
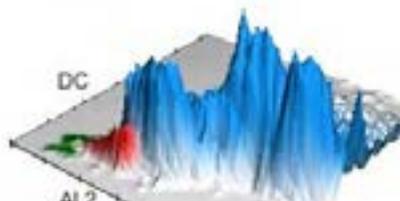


График NRBC1 свидетельствует о наличии большой популяции лимфоцитов, число NRBC большое.

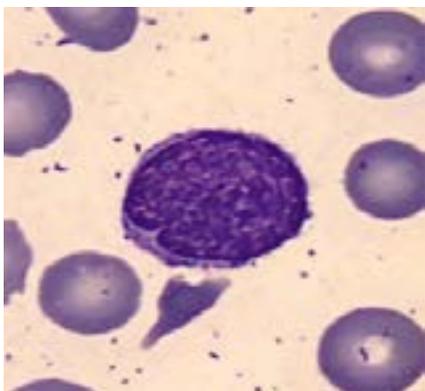
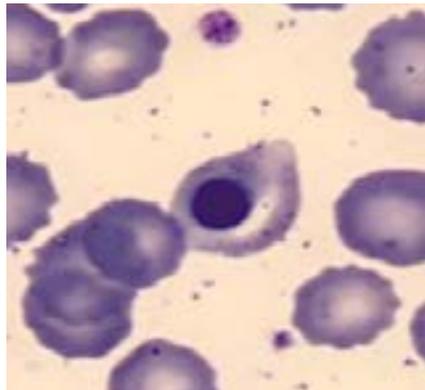
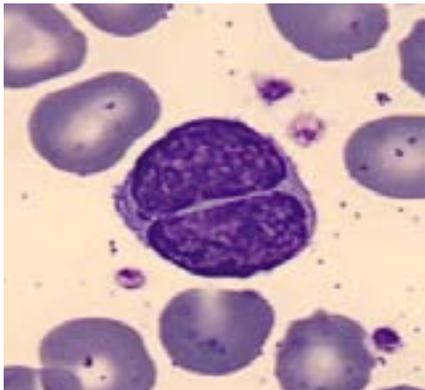


Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)



МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	29
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	50
Моноциты	16
Эозинофилы	4
Базофилы	1
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	0
Атипичные лимфоциты	
Бласты	
NRBC	

Краткие результаты

- › Нормальное число лейкоцитов с лимфоцитозом, моноцитозом и большим числом NRBC.
- › Макроцитарная анемия с легким анизоцитозом.
- › Число тромбоцитов и гистограмма PLT соответствуют норме.
- › Гистограмма WBC указывает на наличие отклонений от нормы с несколькими субпопуляциями в области лимфоидных клеток.
- › На графике 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, анизоцитоз и макроцитоз лимфоцитов и наличие нескольких субпопуляций лимфоцитов, о чем также свидетельствуют сообщения прибора.
- › В мазке крови наблюдаются атипичные лимфоциты: лимфоциты малого и среднего размера со слегка или заметно неправильными контурами ядер, наиболее близко напоминающие центроциты.
- › Традиционная мантийноклеточная лимфома наблюдается у 70–80% пациентов и проявляется в виде крупноузлового и экстранодального новообразования с клиническими проявлениями. При этом часто наблюдаются анемия и тромбоцитопения вследствие поражения костного мозга.
- › Может наблюдаться лимфоцитоз с абсолютным числом лимфоцитов > 4000/мкл, приблизительно в 20–40% случаев.
- › Уровни лактатдегидрогеназы и бета-2-микроглобулина в сыворотке крови часто выше нормы.
- › Поражение печени приводит к отклонениям от нормы результатов функциональных проб печени.

ДИАГНОЗ: МАНТИЙНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА.



СЛУЧАЙ 3 | ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Описание заболевания

Волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) — это редкое В-клеточное лимфоидное злокачественное новообразование, на долю которого приходится 2% от всех случаев лейкоза⁵. Оно наблюдается главным образом у пациентов среднего и пожилого возраста с пиком заболеваемости в диапазоне 55–60 лет (в среднем 58 лет). У мужчин ВКЛ развивается в 4 раза чаще, чем у женщин. У пациентов европейского происхождения данное заболевание диагностируется чаще, чем у выходцев из Африки или Азии⁶.

Клинико-патологическая картина⁴

В период первичной манифестации часто наблюдаются усталость и слабость. Кроме того, более чем в 90% случаев отмечается переполнение левого нижнего квадранта живота вследствие массивной спленомегалии; однако в последнее время это явление становится менее распространенным по причине более раннего выявления заболевания.

В число других распространенных проявлений ВКЛ входят рецидивирующие оппортунистические инфекции и гепатомегалия. Поражение скелета, аутоиммунные нарушения и кровотечения встречаются редко.

При установлении диагноза наиболее частым признаком заболевания является нерегулярная панцитопения; при этом характерной чертой ВКЛ при наличии симптомов является моноцитопения.

Мазки периферической крови содержат волосатые клетки с характерными морфологическими признаками и подлежат тщательной оценке, поскольку данные структуры могут быть редкими. В случае типичного ВКЛ они представлены клетками среднего размера с умеренным количеством бледно-голубой цитоплазмы, овально-изогнутыми ядрами, открытым хроматином и характерными периферическими мелкими выступами цитоплазмы (волоски); ядрышки отсутствуют. Волосатые клетки похожи на «жареное яйцо» по причине большого расстояния между монотонными темными ядрами овальной формы и выраженных границ клеток.

ВКЛ часто локализуется и лучше всего диагностируется в костном мозге, где волосатоклеточные инфильтраты отличаются характерным интерстициальным распределением, и их нелегко обнаружить при простом анализе гистологических срезов.

Волосатые клетки имеют характерный иммунофенотип при исследовании методом проточной цитометрии, который имеет решающее значение для диагностики. Они часто демонстрируют яркую экспрессию антигенов CD20, CD22 и CD11c и, в дополнение к этому, характеризуются совместной экспрессией антигенов CD25, CD103, CD123 и CD200. Для выделения волосатых клеток широко применяется иммуногистохимическое окрашивание, специфичное к антигену CD20. Оно часто выявляет более обширное поражение костного мозга, чем гистологическое исследование.

Сочетание антигена CD20, аннексина-1 и красителя VE1 (мутация BRAFV600E) может помочь установить диагноз и позволяет точно оценить степень инфильтрации костного мозга лейкозными клетками⁷.

Иммуноокрашивание красителями VE1 и TBX21 полезно для распознавания остаточного заболевания. VE1 может служить суррогатом для обнаружения высокочастотной мутации BRAFV600E, которая вовлечена в патогенез ВКЛ.

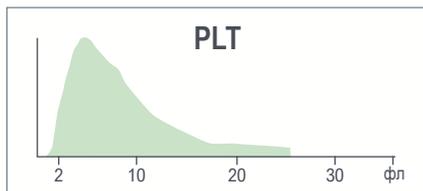
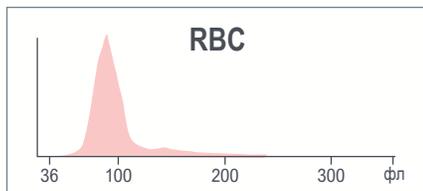
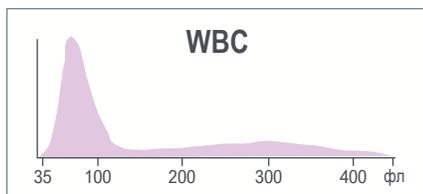
Кроме того, ее выявление имеет терапевтическую значимость, особенно у пациентов с резистентностью к стандартной терапии⁸. В связи с этим всех пациентов с подозрением на развитие волосатоклеточного лейкоза рекомендуется обследовать на предмет наличия мутации BRAFV600E с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции или секвенирования нового поколения.



Результаты клинического анализа крови указывают на наличие тромбоцитопении и слегка гипохромной нормоцитарной анемии.

Гистограмма WBC отражает преобладающую популяцию лимфоцитов.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	7,3	
UWBC	7,3	
RBC	4,19	
HGB	12,4	L
HCT	38,3	
MCV	01,4	
MCH	29,5	
MCHC	32,3	L
RDW	13,2	
RDW-SD	41,6	
PLT	95	L
MPV	8,4	

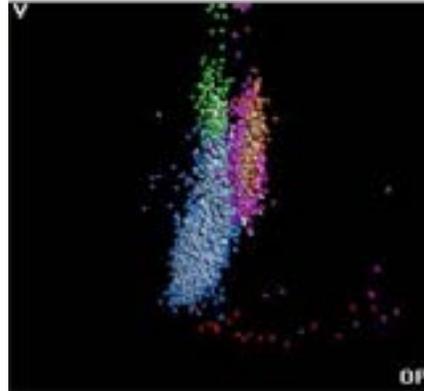
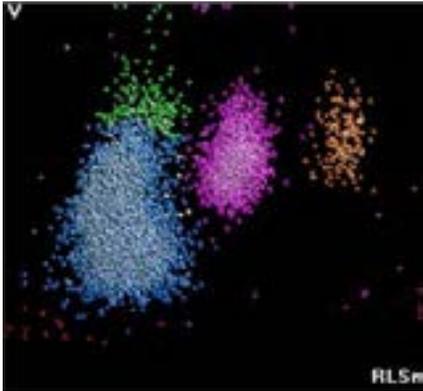


Параметр	Результат	Флаг
NE	26,5	L
LY	68,2	H
MO	2,3	L
EO	2,2	
BA	0,8	
NE#	1,9	
LY#	5,0	H
MO#	0,2	L
EO#	0,2	
BA#	0,1	
NRBC	0,3	
NRBC#	0,02	
MDW	0,02	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие лимфоцитоза и моноцитопении.

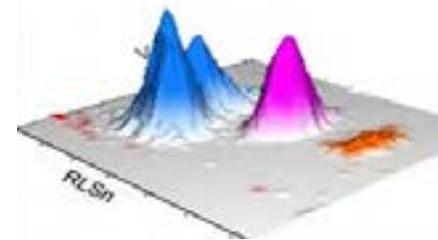


ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях
 • Variant LY (атипичные лимфоциты)

Анализ лейкоцитов SPD1
 Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы в популяции лимфоцитов, о чем свидетельствует сообщение прибора.

	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	152	18,21	108 ↑	25,66 ↑	190	17,23	166	17,72
C	146	5,47	120	8,56	124	5,22	149	7,24
MALS	142	11,01	72	14,08	86	12,97	207	8,67
UMALS	136	11,69	75	15,46	95	12,78	217	9,41
LMALS	141	12,35	63	17,82	74	15,42	194	9,64
LALS	184	29,06	40	12,79	89	32,45	173	44,93
AL2	141	8,78	85	15,26	134	17,70	116	7,97

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема лимфоцитов и стандартного отклонения объема лимфоцитов по сравнению с нормальными образцами.

NRBC

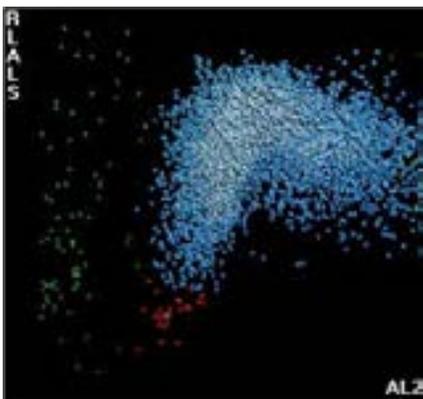
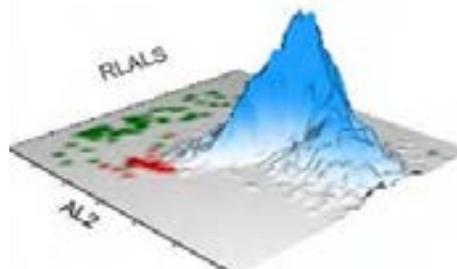


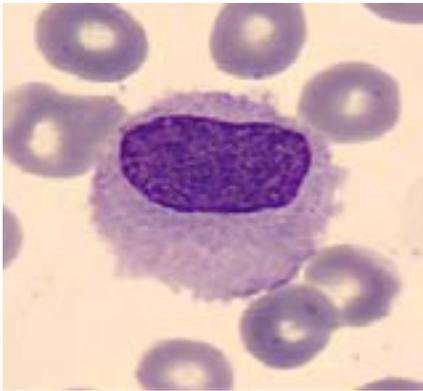
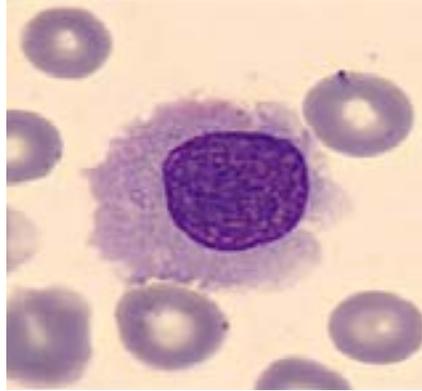
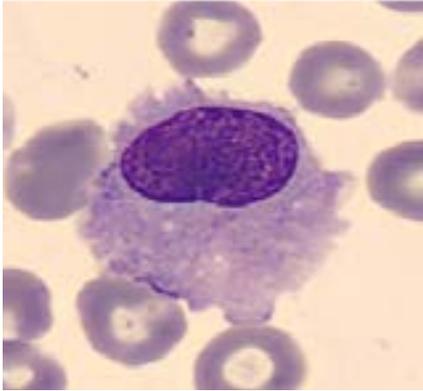
График NRBC1 свидетельствует о наличии большой популяции лимфоцитов и некоторого количества NRBC.



Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)

МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	37,5
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	32
Моноциты	1,5
Эозинофилы	2,5
Базофилы	0,5
Метамиелоциты	0
Миелоциты	0
Промиелоциты	0
Незрелые гранулоциты	0
Атипичные лимфоциты	26
Бласты	0
NRBC	0

Краткие результаты

- › Нормальное число лейкоцитов со слегка гипохромной нормоцитарной анемией и тромбоцитопенией.
- › Лимфоцитоз и моноцитопения; гистограмма WBC отражает преобладающую популяцию лимфоцитов.
- › На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы в популяции лимфоцитов, макроцитоз и анизоцитоз.
- › В мазке крови наблюдаются атипичные лимфоциты с «волосинообразными» выступами цитоплазмы.

ДИАГНОЗ: ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ.



СЛУЧАЙ 4 | Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ / Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА У ВЗРОСЛЫХ

Описание заболевания

Т-клеточный лейкоз / Т-клеточная лимфома у взрослых — это редкая, но агрессивная форма лимфомы из зрелых Т-клеток, вызванная инфицированием ретровирусом Т-лимфотропного вируса человека 1-го типа (HTLV-1).

Данное заболевание развивается у взрослых пациентов, в возрасте 30–90 лет, главным образом у мужчин (соотношение мужчин и женщин 1,5: 1)⁹.

В США оно встречается редко (0,05 случая на 100 000 человек), однако в регионах, где вирус является эндемичным, заболеваемость достигает 27 случаев на 100 000 человек (например, в Японии, странах Карибского бассейна, а также в Центральной и Южной Америке)¹⁰.

Заболевание имеет длительный латентный период. Вирус попадает в организм пациента за много лет до развития лимфомы. Он может передаваться половым путем или через грудное молоко, переливание крови и препараты крови.

Клинико-патологическая картина⁴

Клинически Т-клеточный лейкоз / Т-клеточная лимфома у взрослых может проявляться в виде одного из нескольких известных вариантов: острого, лимфоматозного, хронического или вялотекущего. Первое место по распространенности занимает острая форма (две трети случаев), второе — лимфоматозная (приблизительно 20%)¹¹.

Острую форму от лимфоматозной отличает развитие лейкоцитоза по причине лейкозных проявлений. В остальном клинические картины обеих форм схожи, включая развитие поражений кожи, генерализованную лимфаденопатию, гиперкальциемию и литические поражения.

В отличие от острой и лимфоматозной форм, хронический и вялотекущий лейкоцитоз не сопряжены с гиперкальциемией. Поражения кожи присутствуют в обоих случаях, а поражения легких особенно заметны при вялотекущей форме.

При острой форме клетки лимфомы многочисленны, тогда как при хронической и тлеющей формах их число обычно невелико. Типичные лимфомные клетки в кровотоке имеют ядра неправильной формы с «цветковидными» или «клеверообразными» дольчатыми ядрами.

Т-клеточный лейкоз / Т-клеточная лимфома у взрослых с локализацией в лимфатических узлах и коже или других органах имеет различные цитоморфологические признаки. В частности, в их число входит диффузная инфильтрация мелкими, средними и крупными клетками лимфомы, часто смешанными с анапластическими формами с выраженными неровностями ядра и, иногда, гигантскими клетками с ядрами, которые очертаниями напоминают поверхность коры головного мозга (выраженная извитость).

Согласно результатам иммунофенотипирования путем проточной цитометрии (в фазе лейкоза) и (или) иммуногистохимического окрашивания (особенно в лимфатических узлах, коже или других тканях) в большинстве случаев клетки лимфомы характеризуются экспрессией CD4+, CD2+, CD3+, CD5+, αβ+ (фрагмент Т-клеточного рецептора), CD7– и CD8– CD25.

Подтверждение диагноза Т-клеточного лейкоза / Т-клеточной лимфомы у взрослых основано на получении положительного результата серологического анализа на HTLV-1 и клональной интеграции HTLV-1 в ДНК опухолевых клеток с использованием либо саузерн-блот-анализа, либо полимеразной цепной реакции (ПЦР)¹².



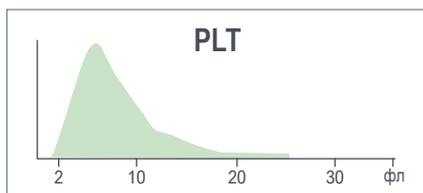
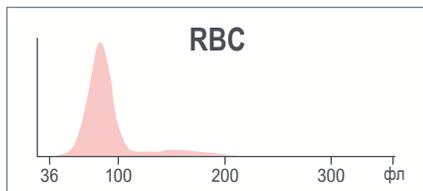
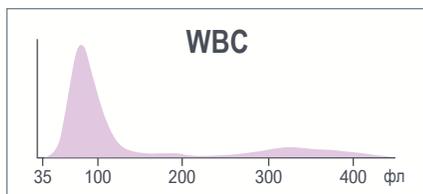


СЛУЧАЙ 4 | Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ / Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА У ВЗРОСЛЫХ

Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза и тромбоцитоза, при этом средний объем тромбоцитов находится на нижней границе диапазона нормальных значений.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	33,8	H
UWBC	33,8	H
RBC	4,57	
HGB	12,6	
HCT	39,1	
MCV	85,4	
MCH	27,5	
MCHC	32,2	L
RDW	13,9	
RDW-SD	40,7	
PLT	477	H
MPV	7,8	



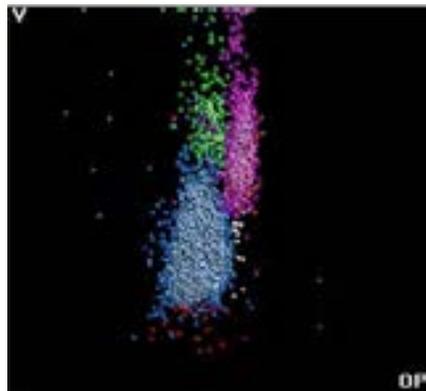
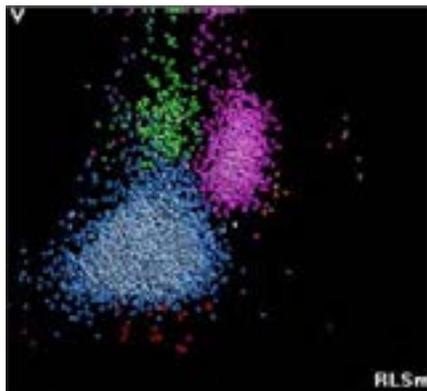
Параметр	Результат	Флаг
NE	19,6	L
LY	76,8	H
MO	3,0	L
EO	0,2	L
BA	0,4	
NE#	6,6	
LY#	26,0	aH
MO#	1,0	
EO#	0,1	
BA#	0,1	
NRBC	0,3	
NRBC#	0,10	H
MDW	26,36	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие абсолютного лимфоцитоза.



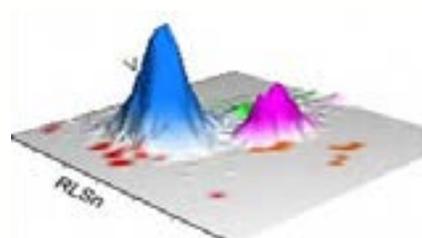


ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях
 • Variant LY (атипичные лимфоциты)

Анализ лейкоцитов SPD1
 Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы в популяции лимфоцитов, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

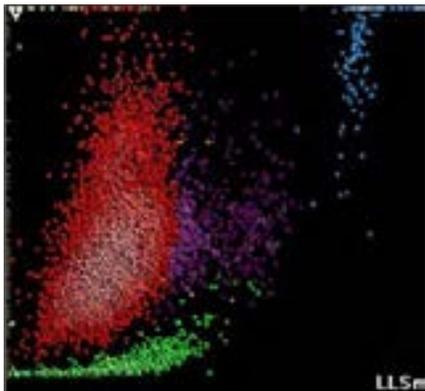
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	162	24,04 ↑	94	20,13 ↑	186	23,61 ↑	147	19,62
C	142	4,36	116	7,95	122	6,90	147	4,97
MALS	139	11,43	84 ↑	18,25	94	11,10	184	22,72
UMALS	139	10,95	89	18,55	105	11,56	188	29,35
LMALS	133	13,79	73	22,88	80	15,57	175	17,78
LALS	177	30,85	44	15,67	75	27,82	201	24,76
AL2	146	12,55	79	13,78	130	15,19	128	17,95

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего рассеяния света (MALS) лимфоцитами, стандартного отклонения объема нейтрофилов, стандартного отклонения объема лимфоцитов и стандартного отклонения объема моноцитов по сравнению с нормальными образцами.

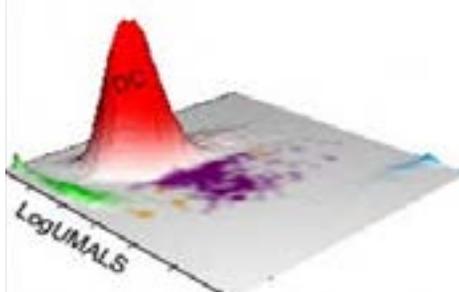




АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ



Атипичное распределение популяции лейкоцитов, наблюдаемое на графике RETП (ретикулоциты), отражает популяцию с низким объемом лейкоцитов.



Параметр	Результат	Флаг
RET	1,50	
RET#	0,0687	
MRV	109,7	
IRF	0,43	

NRBC

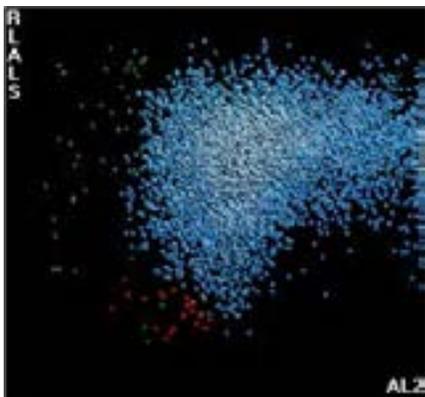
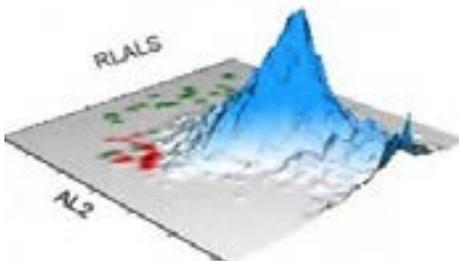
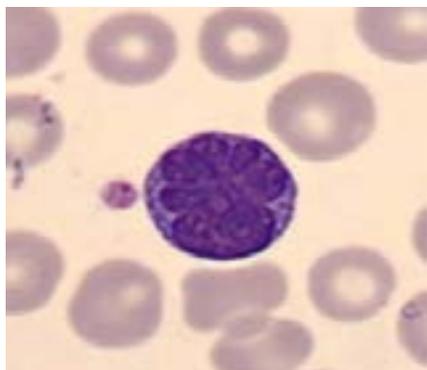
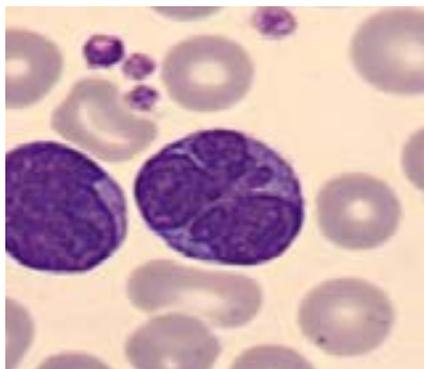
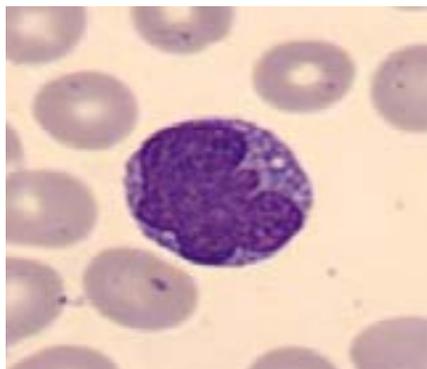
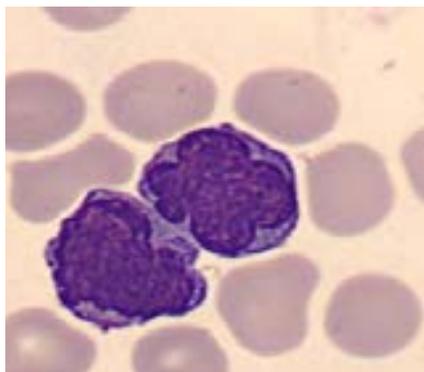
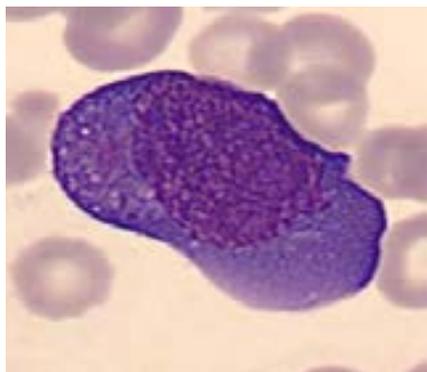


График NRBC1 отражает преобладающую популяцию лимфоцитов и указывает на небольшое число NRBC.



МАЗОК КРОВИ

Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	19
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	31
Моноциты	9,5
Эозинофилы	0
Базофилы	0,5
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	0
Атипичные лимфоциты	40
Бласты	0
NRBC	

Краткие результаты

- › Лейкоцитоз с абсолютным лимфоцитозом.
- › Слегка гипохромные эритроциты и нормальные ретикулоциты, средний объем ретикулоцитов и соотношение незрелых ретикулоцитов и общей популяции ретикулоцитов.
- › Тромбоцитоз и средний объем тромбоцитов меньше нормы.
- › На графике 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются анизоцитоз лимфоцитов и повышенный разброс лимфоцитов, анизоцитоз нейтрофилов и моноцитов.
- › Атипичное распределение популяции лейкоцитов, наблюдаемое на графике RET1, отражает популяцию с низким объемом лейкоцитов.
- › Доля атипичных лимфоцитов, наблюдаемых на предметном стекле, составляет 40%. Большая доля атипичных лимфоцитов с типичным извитым ядром в форме «листа клевера».

ДИАГНОЗ: Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ / Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА У ВЗРОСЛЫХ.



СЛУЧАЙ 5 | СИНДРОМ СЕЗАРИ

Описание заболевания

Синдром Сезари (СС) — это редкая, но агрессивная форма кожной Т-клеточной лимфомы, составляющая менее 5% от всех кожных Т-клеточных лимфом.

Данное заболевание наблюдается у взрослых пациентов, обычно в возрасте старше 60 лет, преимущественно у мужчин.

У лиц европейского происхождения оно развивается чаще, чем у выходцев из Африки^{13–15}.

Общий прогноз неблагоприятный, 5-летняя выживаемость составляет 10–30%.

Диагностирование СС требует корреляции клинических, гистологических и молекулярных признаков, так как по клиническим проявлениям он существенно схож с эритродермическим фунгоидным микозом.

СС и фунгоидный микоз, особенно эритродермического типа, имеют много общего и рассматриваются как разновидности кожных Т-клеточных лимфом. Вместе с тем в настоящее время считается, что данные нарушения отличаются друг от друга, поскольку установлено, что они происходят из разных подмножеств Т-клеток иммунологической памяти и демонстрируют разные клинические картины^{16,17}.

Клинико-патологическая картина⁴

СС характеризуется триадой клинических проявлений: эритродермия, генерализованная лимфаденопатия и наличие клональных Т-клеток в периферической крови.

Эритродермия часто сопровождается шелушением кожи и зудом. Размер лимфатических узлов обычно составляет > 1,5 см. Другие клинические проявления СС включают алопецию и подошвенный и ладонный гиперкератоз.

Гистопатологические признаки поражения кожи при СС могут быть неотличимы от фунгоидного микоза, однако они чаще являются неспецифическими и, следовательно, требуют клинической корреляции при установлении окончательного диагноза. Сообщается, что у пациентов с СС эпидермотропизм наблюдается реже, чем у пациентов с фунгоидным микозом.

Поражение периферической крови при СС является скорее правилом, чем исключением. Циркулирующие злокачественные лимфоциты, называемые клетками Сезари, представляют собой большие атипичные лимфоциты с ядрами с извитой / напоминающей кору головного мозга поверхностью.

Клинические рекомендации Международного общества по изучению кожных лимфом / Европейской организации по исследованию и лечению рака по стадированию СС требуют наличия эритродермии, подтверждения клональности Т-лимфоцитов в периферической крови, общего числа клеток Сезари > 1000/мкл, соотношения CD4: CD8 > 10 и пролиферации CD4+ Т-лимфоцитов с аномальным иммунофенотипом (утрата экспрессии антигенов CD7 или CD26)¹⁸.

Имунофенотипирование путем иммуногистохимического окрашивания (для поражений кожи) и (или) проточной цитометрии (особенно для периферической крови) позволяет установить фенотип злокачественных клеток. Злокачественные лимфоциты обычно характеризуются как CD3+, CD4+ и CD8-, с частой утратой CD5-, CD7- и CD26-. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению кожных лимфом / Европейской организации по исследованию и лечению рака, статус CD7- и (или) CD26- у ≥ 40 и (или) $\geq 30\%$ злокачественных лимфоцитов соответственно является рекомендуемым порогом для определения поражения периферической крови при СС.

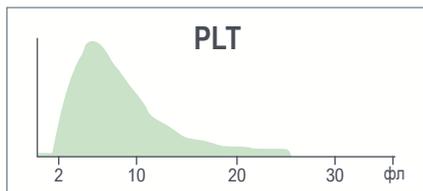
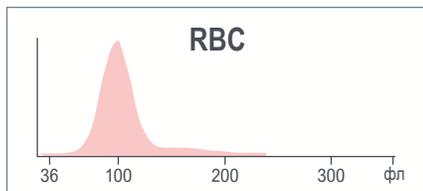
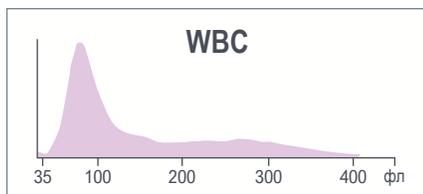




Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза, тромбоцитопении и нормоцитарной анемии с анизоцитозом.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	13,8	H
UWBC	13,8	H
RBC	3,80	L
HGB	12,0	L
HCT	36,8	
MCV	96,8	H
MCH	31,4	
MCHC	32,5	
RDW	15,5	
RDW-SD	52,9	H
PLT	135	L
MPV	8,4	



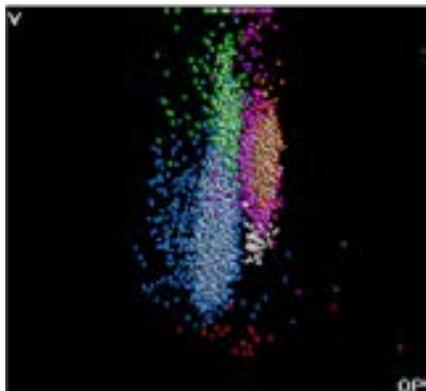
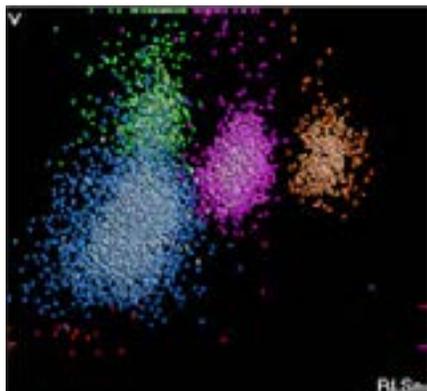
Параметр	Результат	Флаг
NE	24,4	L
LY	60,2	H
MO	7,6	
EO	5,7	
BA	2,1	H
NE#	3,4	
LY#	8,3	aH
MO#	1,0	
EO#	0,8	aH
BA#	0,3	H
NRBC	0,1	
NRBC#	0,02	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие лимфоцитоза, эозинофилии и базофилии.



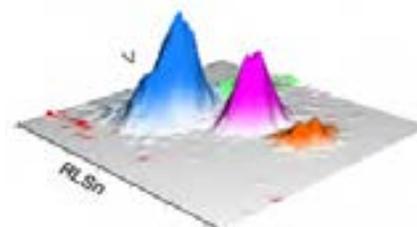


ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях
 • LY Blast (лимфобласт)
 • Variant LY (атипичные лимфоциты)

Анализ лейкоцитов SPD1
 Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	153	20,92	114 ↑	25,12 ↑	189 ↑	24,84 ↑	158	17,46
C	155	5,37	127 ↑	7,71	134 ↑	7,84	159	5,82
MALS	140	11,44	77	16,44	89	12,64	196	9,54
UMALS	142	14,08	85	18,32	97	16,41	208	10,29
LMALS	135	12,28	66	19,17	77	16,04	181	11,51
LALS	159	28,48	46	16,26	80	29,46	149	37,95
AL2	148	12,39	104	17,65	164	15,14	131	10354

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема лимфоцитов, средней проводимости лимфоцитов, среднего объема моноцитов, средней проводимости моноцитов, стандартного отклонения объема лимфоцитов и стандартного отклонения объема моноцитов по сравнению с нормальными образцами.

NRBC

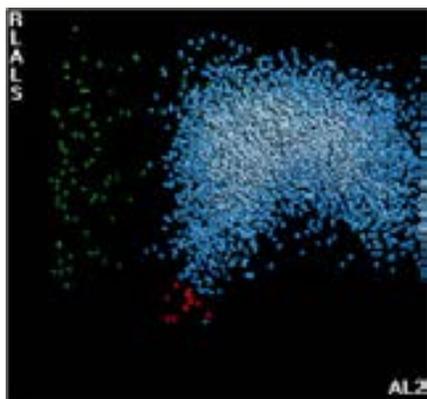
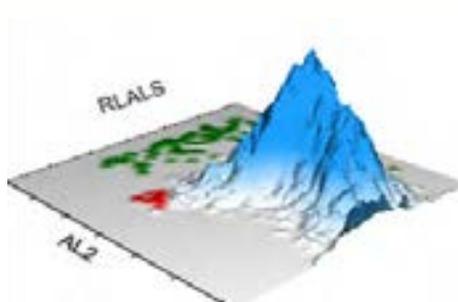


График NRBC1 свидетельствует о большом кластере событий, соответствующих ядрам лимфоцитов, в том числе крупным.

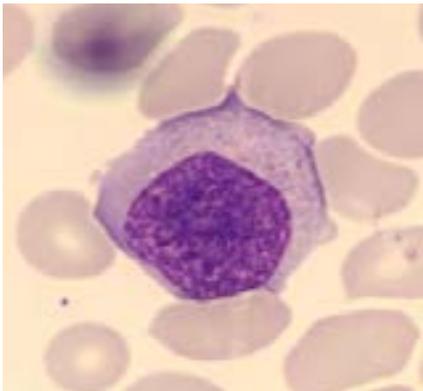
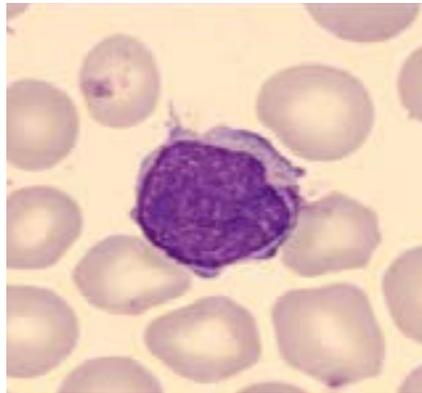
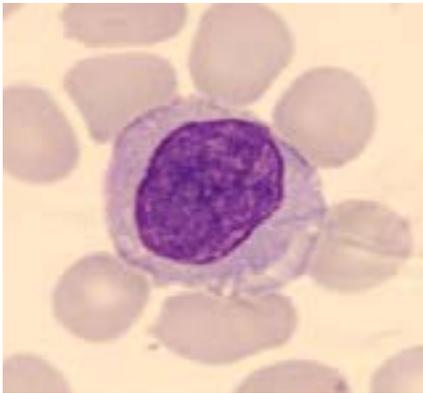
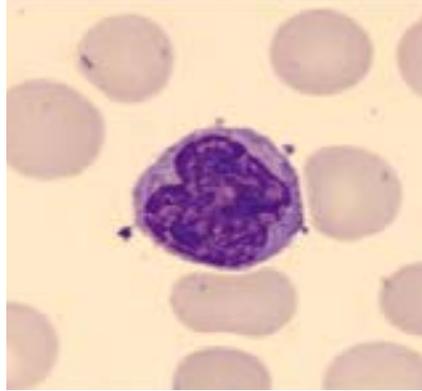
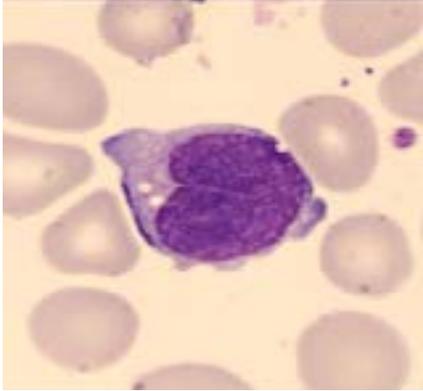


Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)



МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	24
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	61
Моноциты	7
Эозинофилы	6
Базофилы	2
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	0
Атипичные лимфоциты	
Бласты	
NRBC	

Краткие результаты

- › Нормоцитарная анемия с анизоцитозом; тромбоцитопения.
- › Лейкоцитоз с лимфоцитозом, эозинофилией и базофилией.
- › На графиках 5PD1 и 5PD2 наблюдаются отклонения от нормы с плохим разделением лимфоцитов и моноцитов.
- › В мазке крови присутствует несколько атипичных крупных лимфоцитов с ядром, поверхность которого напоминает кору головного мозга (клетки Сезари).

ДИАГНОЗ: СИНДРОМ СЕЗАРИ.



СЛУЧАЙ 4 | Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ / Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОБЛАСТНАЯ ЛИМФОМА

Описание заболевания

Т-клеточный лимфобластный лейкоз и Т-клеточная лимфобластная лимфома составляют 15% от всех форм острого лимфобластного лейкоза у детей и 25% у взрослых пациентов.

Случаи заболевания у детей чаще наблюдаются у подростков мужского пола, а у взрослых — у пациентов старше подросткового возраста.

Т-клеточный лимфобластный лейкоз и Т-клеточная лимфобластная лимфома представляют собой одно заболевание и различаются только формой проявления. Термин «Т-клеточный лимфобластный лейкоз» используется при проявлении заболевания преимущественно в крови или костном мозге, а термин «Т-клеточная лимфобластная лимфома» — применительно к медиастиальной или экстранодальной опухоли или выраженной лимфаденопатии без значимого поражения крови или костного мозга⁴.

Если у пациента имеется и опухоль, и поражение крови / костного мозга, различие между лейкозом и лимфомой является произвольным, но в общем случае, если доля лимфоцитов в крови / костном мозге составляет > 25%, используется термин «Т-клеточный лимфобластный лейкоз».

Т-клеточный лимфобластный лейкоз чаще характеризуется клиническими проявлениями с высоким риском (включая пожилой возраст, большое число лейкоцитов и частое поражение центральной нервной системы), чем Т-клеточная лимфобластная лимфома. Таким образом, Т-клеточный лимфобластный лейкоз является агрессивным заболеванием.

Клинико-патологическая картина⁴

Нарушения со стороны костного мозга вызваны накоплением в нем злокачественных клеток.

Инфильтрация органа может вызвать болезненность костей, лимфаденопатию, умеренную спленомегалию, гепатомегалию и менингеальный синдром.

Отек яичек или признаки сдавления средостения чаще наблюдаются при Т-клеточном лимфобластном лейкозе.

Часто наблюдаются инфекции и выраженные анемия и тромбоцитопения.

Согласованные пороговые значения для диагностирования Т-клеточного лимфобластного лейкоза и Т-клеточной лимфобластной лимфомы отсутствуют, в отличие от острого миелоидного лейкоза (содержание бластов в крови или костном мозге > 20%).

Линия бластов определяется с помощью микроскопического исследования (морфология), иммунофенотипирования (проточная цитометрия), а также с помощью цитогенетического и молекулярного анализов. Цитоморфологически бласты могут быть неоднородными (от небольших клеток с нечетким ядерным хроматином и малозаметными ядрышками до более крупных бластов с мелкодисперсным хроматином и выраженными ядрышками).

Иммунофенотипически Т-лимфоциты часто экспрессируют терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу (TdT). Наблюдается варибельная экспрессия Т-клеточных антигенов CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 и CD8. На основании профилей антигенов распознаются четыре группы клеток при Т-клеточном лимфобластном лейкозе: про-Т (CD7+), пре-Т (CD2+ и (или) CD5+ и (или) CD8+), кортикальные Т (CD1a+) и зрелые Т (поверхностный CD3+, CD1a-)¹⁹.

Известны частые структурные генетические aberrации, которые определяют генетические подтипы клеток при Т-клеточном лимфобластном лейкозе с участием онкогенов факторов транскрипции, таких как основные гены спирали-петли-спирали, гены только LIM-домена (LMO), гены гомеобокса (HOX) и протоонкогены, например MYC и MYB²⁰.

Аналогичным образом, благодаря прогрессу в молекулярных исследованиях за последние годы были выявлены и рецидивирующие молекулярные нарушения в клетках при Т-клеточном лимфобластном лейкозе, включая сигнальный путь NOCН, нарушения клеточного цикла, факторы транскрипции клеток, опухолевые супрессоры, трансдукцию сигнала и ремоделирование хроматина²⁰.

Несмотря на достижения в области генетики, способствующие пониманию генетических основ и биологии Т-клеточного лимфобластного лейкоза, в последней классификации ВОЗ (WHO-НАЕМ5) упоминается, что на данный момент имеющихся в литературе доказательств недостаточно для предложения генетического подтипа клеток при Т-клеточном лимфобластном лейкозе²¹.





СЛУЧАЙ 4 | Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ / Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОБЛАСТНАЯ ЛИМФОМА

Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза и микроцитоза без анемии.

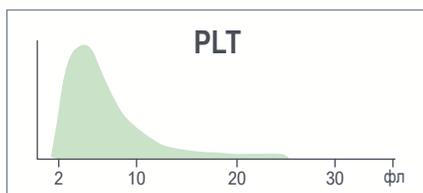
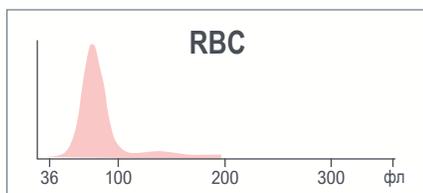
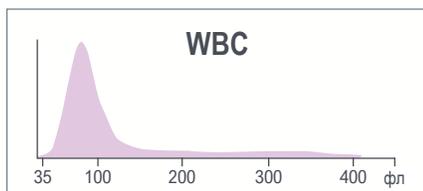
Гистограмма WBC не соответствует норме и отражает единственную популяцию.

Число тромбоцитов находится в пределах нормы, MPV ниже нормы.

Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	47,5	H
UWBC	47,5	H
RBC	4,88	
HGB	12,6	
HCT	38,5	
MCV	78,9	
MCH	25,9	
MCHC	32,8	
RDW	14,2	
RDW-SD	38,1	
PLT	160	
MPV	7,0	L



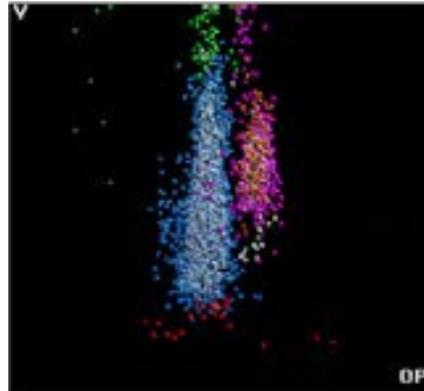
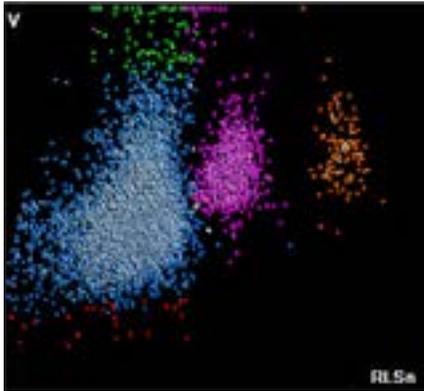
Параметр	Результат	Флаг
NE	10,6	L
LY	86,7	H
MO	0,9	L
EO	1,4	
BA	0,4	
NE#	5,0	
LY#	41,2	aH
MO#	0,4	
EO#	0,7	H
BA#	0,2	H
NRBC	1,3	aH
NRBC#	0,62	cH

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие лимфоцитоза, эозинофилии, базофилии и большого числа NRBC.





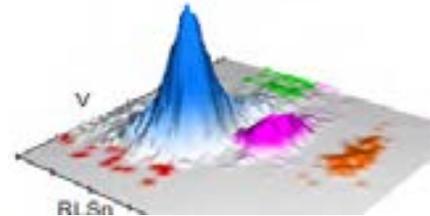
ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях

- LY Blast (лимфобласт)
- Variant LY (атипичные лимфоциты)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и на графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	152	26,36 ↑	115 ↑	25,87 ↑	235 ↑	15,41	159	21,96
C	150	5,72	120	5,71	119	16,01	150	4,58
MALS	138	10,52	78	18,61	88	17,11	207	8,35
UMALS	143	11,63	75	20,94	87	22,16	222	9,17
LMALS	129	13,21	75	21,66	85	16,10	188	11,32
LALS	190	34,94	56	25,78	100	40,03	197	48,09
AL2	137	13,79	80	16,25	113	31,29	116	10,37

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема лимфоцитов, среднего объема моноцитов, стандартного отклонения объема лимфоцитов и стандартного отклонения объема нейтрофилов по сравнению с нормальными образцами.

NRBC

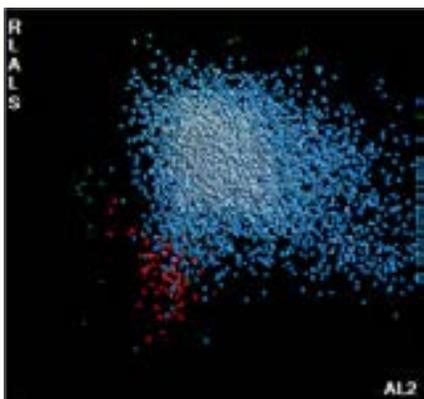
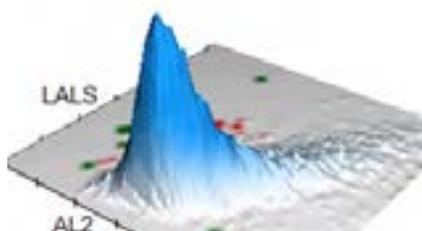


График NRBC1 отражает преобладающую популяцию лимфоцитов и NRBC.

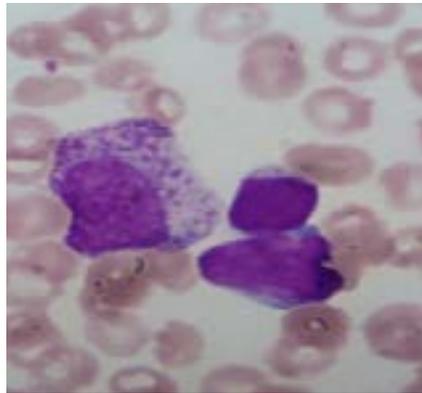
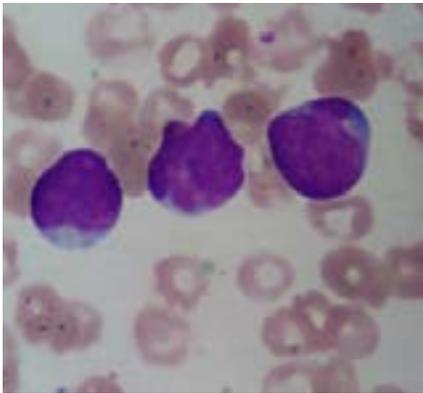
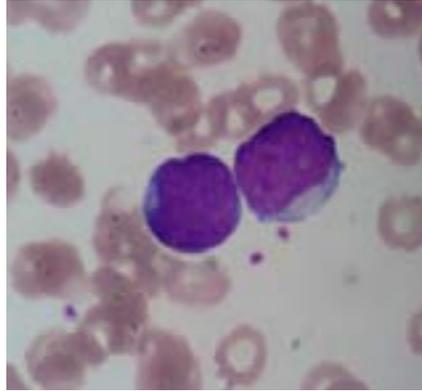
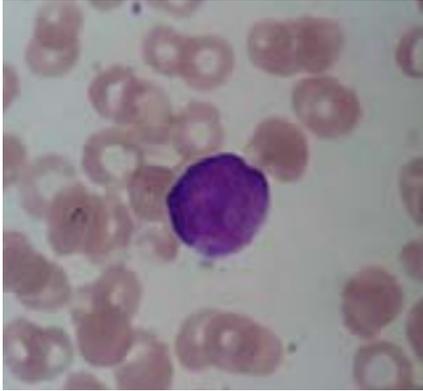


Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)



МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	11
Палочкоядерные нейтрофилы	
Лимфоциты	10
Моноциты	2
Эозинофилы	2
Базофилы	1
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	0
Атипичные лимфоциты	
Бласты	74
NRBC	1

Краткие результаты

- › Микроцитоз без анемии, большое число NRBC.
- › Число тромбоцитов соответствуют норме, MPV ниже нормы.
- › Лейкоцитоз с эозинофилией, базофилией и выраженным абсолютным лимфоцитозом с сообщениями анализатора о подозрениях Variant Lymph (атипичный лимфоцит) и LY Blast (лимфобласт).
- › Результаты анализа VCS указывают на атипичную популяцию лимфоцитов с макроцитозом и анизоцитозом, моноцитов с макроцитозом и нейтрофилов с анизоцитозом по сравнению с нормальными образцами.
- › В мазке крови наблюдаются незрелые клетки с крупными ядрами. Очень большое число бластов с высоким соотношением объемов ядра и цитоплазмы и выраженными ядрышками.

ДИАГНОЗ: Т-КЛЕТОЧНЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ / Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОБЛАСТНАЯ ЛИМФОМА.



1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206. doi:10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v
3. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(5):855-865. doi:10.1080/10428190601137336
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Medicine)*. Revised. World Health Organization; 2017:585.
5. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*. 1958;13(7):609-630.
6. Andritsos LA, Grever MR. Historical overview of hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015;28(4):166-174. doi:10.1016/j.beha.2015.10.018
7. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017;129(5):553-560. doi:10.1182/blood-2016-01-689422
8. Tiacchi E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1733-1747. doi:10.1056/NEJMoa1506583
9. Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet*. 1994;343(8891):213-216. doi:10.1016/s0140-6736(94)90994-6
10. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer*. 2009;125(1):229-234. doi:10.1002/ijc.24320
11. Mehta-Shah N, Ratner L, Horwitz SM. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *J Oncol Pract*. 2017;13(8):487-492. doi:10.1200/JOP.2017.021907
12. Tsukasaki K, Tsushima H, Yamamura M, et al. Integration patterns of HTLV-I provirus in relation to the clinical course of ATL: frequent clonal change at crisis from indolent disease. *Blood*. 1997;89(3):948-956. doi:10.1182/blood.V89.3.948
13. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):854-859. doi:10.1001/archderm.143.7.854
14. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064-5073. doi:10.1182/blood-2008-10-184168
15. Kubica AW, Davis MDP, Weaver AL, Killian JM, Pittelkow MR. Sézary syndrome: a study of 176 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1189-1199. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.043
16. Martinez XU, Di Raimondo C, Abdulla FR, Zain J, Rosen ST, Querfeld C. Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019;32(3):239-252. doi:10.1016/j.beha.2019.06.004
17. Spicknall KE. Sézary syndrome-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(1):18-23. doi:10.12788/j.sder.2018.005
18. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713-1722. doi:10.1182/blood-2007-03-055749
19. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EIGL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-1786.
20. Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3398-3406. doi:10.1172/JCI61269
21. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2





Миелоидные злокачественные новообразования

Острые и хронические

случай 1	Хронический миелоидный лейкоз
случай 2	Миелодиспластический синдром
случай 3	Острый миелоидный лейкоз
случай 4	Острый панмиелоз с миелофиброзом
случай 5	Острый моноцитарный лейкоз
случай 6	Острый миелоидный лейкоз, вариант M2, при рецидиве
случай 7	Острый миелоидный лейкоз при установлении диагноза





СЛУЧАЙ 1 | ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Описание заболевания

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — это хроническое миелопролиферативное злокачественное заболевание; ежегодная заболеваемость составляет 1–2 случая на 100 000 населения. Примерно 15% случаев впервые выявленного лейкоза у взрослых пациентов приходится на ХМЛ.

ХМЛ — это заболевание гемопоэтических стволовых клеток, которое характеризуется сбалансированной транслокацией t(9;22)(q34;q11.2), при которой ген ABL1 (гомолог 1 вирусного онкогена лейкоза мышей Абельсона) на 9-й хромосоме сливается с геном BCR (кластер точек разрыва) на 22-й хромосоме, что приводит к образованию филадельфийской (Ph) хромосомы. Полученный химерный онкоген BCR-ABL1 в дальнейшем приводит к экспрессии химерного онкопротеина BCR-ABL1.

Клинико-патологическая картина^{1,2}

Примерно у половины пациентов с ХМЛ отсутствуют клинические проявления, и заболевание диагностируют по результатам клинического анализа крови. При ХМЛ число лейкоцитов обычно превышает $50 \times 10^9/\text{л}$.

У пациентов с клиническими проявлениями заболевания могут наблюдаться симптомы анемии, включая утомляемость и недомогание, а также снижение массы тела или ночная потливость. При ХМЛ часто развивается спленомегалия (увеличение селезенки). У пациентов с тромбоцитопенией может наблюдаться геморрагический диатез из-за нарушения функции тромбоцитов.

Иногда ХМЛ может сопровождаться атипичными признаками в виде тромбоцитоза, что может привести к эпизодам тромбоза или приапизму.

У пациентов с поздней стадией ХМЛ могут отмечаться лихорадка, боль в костях, боль в суставах, кровотечение, инфекции и лимфаденопатия.

ПРИЗНАКИ СО СТОРОНЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Для хронической (наиболее распространенной) фазы характерен лейкоцитоз из-за пролиферации гранулоцитов с преобладанием миелоцитов и зрелых нейтрофилов. Наблюдается базофилия и (или) эозинофилия. Значимого увеличения числа бластов и дисплазии не наблюдается. Эритроциты нормоцитарные и нормохромные. Чаще всего отмечается повышение числа тромбоцитов.

ПРИЗНАКИ СО СТОРОНЫ КОСТНОГО МОЗГА

При типичной хронической фазе ХМЛ по результатам трепан-биопсии выявляется скорректированная по возрасту гиперцеллюлярность с преимущественно выраженной пролиферацией гранулоцитов с полным созреванием клеток и сниженным эритропоезом. Мегакариоциты также увеличены, они характерно малы и имеют гипосегментированные ядра (обычно их называют «карликовыми» мегакариоцитами).

В аспиратах преобладают клетки гранулоцитарного ряда на всех стадиях созревания, но в основном миелоциты и зрелые нейтрофилы. Кроме того, отмечается повышение числа базофилов, а иногда и эозинофилов. Характерным признаком является наличие в аспиратах псевдоклеток Гоше.

Прогрессирование заболевания обычно происходит поэтапно, от вялотекущей хронической фазы к фазам акселерации и бластного криза.

Диагностика ХМЛ основана на обнаружении Ph-хромосомы или BCR-ABL1 методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) и (или) полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ).





Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза, тромбоцитоза и микроцитарной гипохромной анемии с анизоцитозом.

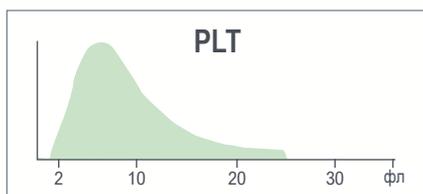
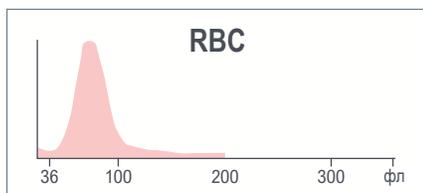
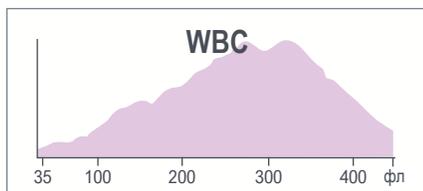
Небольшое повышение, наблюдаемое на левой стороне гистограммы RBC и на правой стороне гистограммы PLT, может указывать на присутствие фрагментированных эритроцитов, хотя эти паттерны не являются в достаточной степени аномальными для появления сообщения о подозрении RBC Frag/Microcytes (фрагменты эритроцитов / микроциты).

На гистограмме WBC наблюдается одна популяция с удлинением с правой стороны.

Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	135,8	cH
UWBC	135,8	cH
RBC	4,32	
HGB	10,1	L
HCT	32,7	L
MCV	75,6	
MCH	23,3	L
MCHC	30,8	aL
RDW	19,4	aH
RDW-SD	51,2	H
PLT	1002	cH
MPV	8,8	



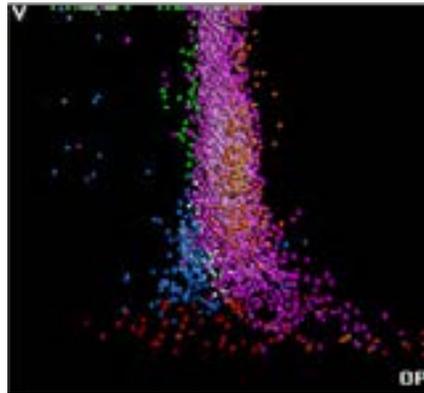
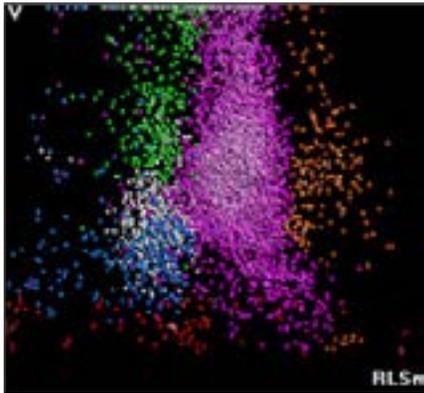
Параметр	Результат	Флаг
NE	82,0	H
LY	3,2	L
MO	6,8	
EO	2,5	
BA	5,5	aH
NE#	111,5	cH
LY#	4,3	H
MO#	9,2	aH
EO#	3,4	aH
BA#	7,4	aH
NRBC	0,2	
NRBC#	0,23	cH
MDW	97,70	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие нейтрофилии, лимфоцитоза, моноцитоза, эозинофилии, базофилии и большого числа NRBC.





ЛЕЙКОЦИТЫ

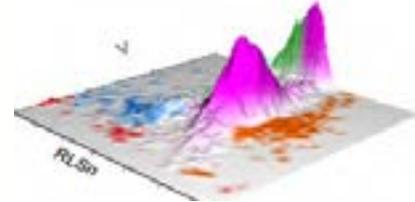


Сообщения о подозрениях

- Left Shift (сдвиг влево)
- Imm Gran (незрелые гранулоциты)
- NE Blast (нейтробласт)

Анализ лейкоцитов SPD1

Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	161	42,71 ↑	106 ↑	51,27 ↑	224 ↑	39,47 ↑	150	38,44
C	133 ↓	8,25	110	21,84	118	18,03	141	7,78
MALS	139	14,95	73	28,17	98	15,46	193	14,23
UMALS	148	19,33	80	28,75	107	17,64	208	15,10
LMALS	126	15,58	61	28,93	87	17,53	174	16,20
LALS	148	34,33	55	46,16	107	41,98	153	41,27
AL2	146	25,84	71	15,90	154	42,83	144	24,73

Данные о популяции клеток указывают на увеличение стандартного отклонения объема нейтрофилов, увеличение среднего объема лимфоцитов, увеличение стандартного отклонения объема лимфоцитов, увеличение среднего объема моноцитов, увеличение стандартного отклонения объема моноцитов и уменьшение средней проводимости нейтрофилов по сравнению с нормальным образцом.

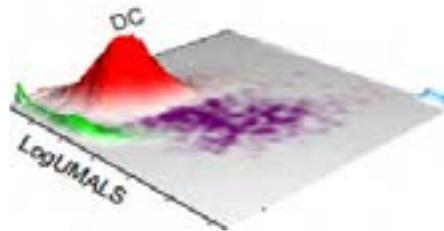
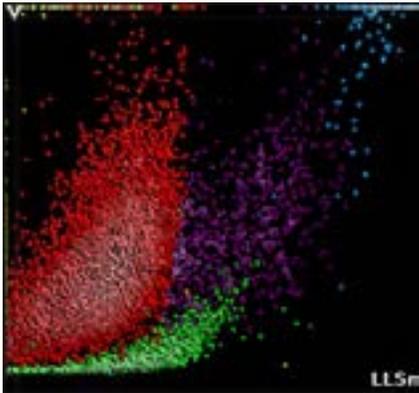
Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)





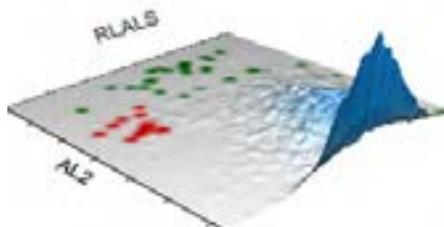
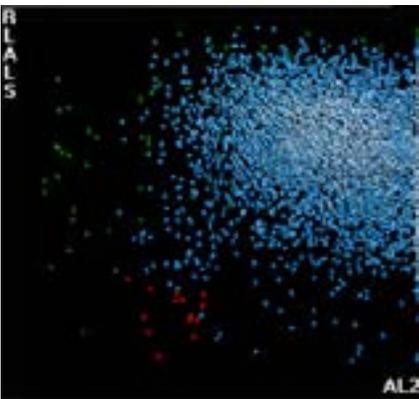
АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ



Параметр	Результат	Флаг
RET	2,33	H
RET#	0,1007	
MRV	108,4	
IRF	0,63	H

Высокие значения числа ретикулоцитов и IRF

NRBC

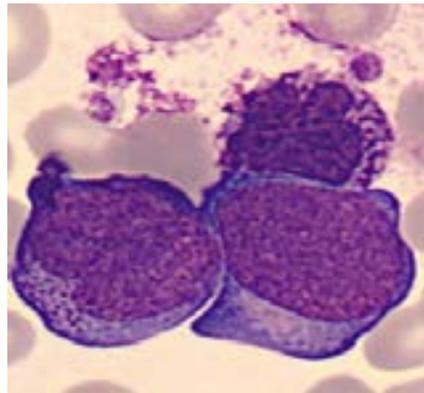
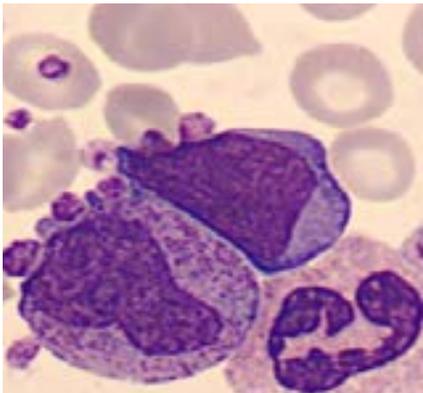
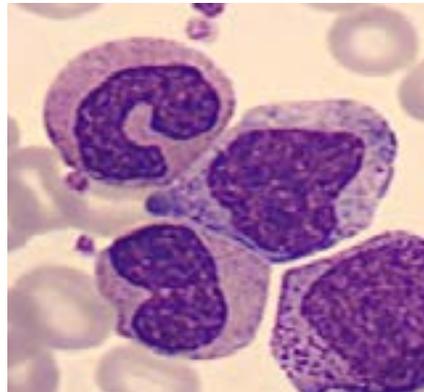
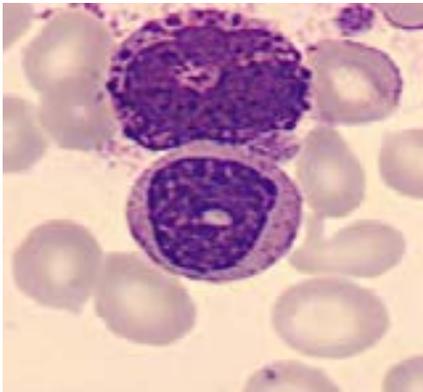
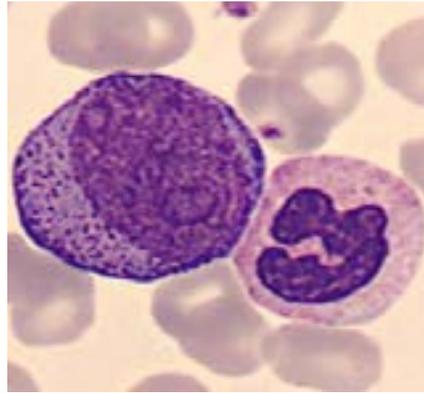
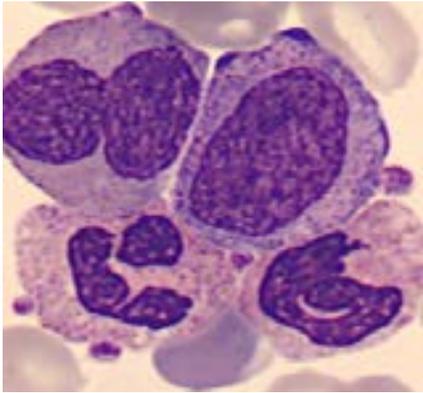


Высокие значения числа ретикулоцитов и IRF. График NRBC1 указывает на однородность популяции, которая представлена нейтрофилами и некоторым количеством NRBC.





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	59
Палочкоядерные нейтрофилы	12
Лимфоциты	3,5
Моноциты	4
Эозинофилы	1
Базофилы	5,5
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	15
Атипичные лимфоциты	
Бласты	
NRBC	

Комментарии.

Микроцитарная гипохромная анемия может быть связана с фоновыми железодефицитом или гемоглобинопатией и не влияет на диагностику хронического миелоидного лейкоза. В этом случае оценка уровней железа и ферритина в сыворотке крови, а также электрофорез гемоглобина могут помочь определить этиологию микроцитарной гипохромной анемии.

Краткие результаты

- › Микроцитарная гипохромная анемия с анизоцитозом, большое число NRBC.
- › Высокие значения числа ретикулоцитов и IRF.
- › Тромбоцитоз с нормальным MPV.
- › Лейкоцитоз с нейтрофилией, лимфоцитоз, моноцитоз, эозинофилия и базофилия.
- › На графиках 5PD1 и 5PD2 наблюдаются отклонения от нормы.
- › В мазке крови наблюдаются незрелые гранулоциты и палочкоядерные нейтрофилы.

ДИАГНОЗ: ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ (ХМЛ)





СЛУЧАЙ 2 | МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Описание заболевания

Термин «миелодиспластический синдром» (МДС) относится к спектру заболеваний, вызванных клональным нарушением на уровне стволовых клеток, которое приводит к неэффективному гемопоэзу или недостаточности костного мозга, проявляющимся в виде одной или нескольких цитопений, диспластической морфологии клеток в одной или нескольких гемопоэтических линиях, изменений числа копий генов и хромосомных нарушений, а также в соматических мутациях в драйверных и недриверных генах.

МДС обычно развивается в пожилом возрасте (старше 60 лет) и чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин.

В целом, пациенты с МДС имеют повышенный риск прогрессирования заболевания до острого миелобластного лейкоза (ОМЛ).

К известным факторам риска развития МДС относятся пожилой возраст, предшествующая химио- или лучевая терапия, воздействие канцерогенов окружающей среды и промышленных канцерогенов, таких как бензол, химические удобрения, нитроорганические взрывчатые вещества и дизельное топливо, а также некоторые наследственные генетические заболевания, такие как анемия Фанкони, синдром Швахмана — Даймонда, семейное тромбоцитарное расстройство и тяжелая врожденная нейтропения.

В классификации опухолей кроветворной системы ВОЗ 2022 г. МДС был переименован в миелодиспластическое злокачественное образование, чтобы подчеркнуть его неопластическую природу.

Клинико-патологическая картина^{1,2}

МДС подозревают, когда у пациента развивается не менее одной стойкой или прогрессирующей цитопении без признаков реактивной этиологии, которая может быть связана с низким числом клеток крови.

В 5-м издании классификации ВОЗ для опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей рекомендуемые пороговые значения для определения цитопений были незначительно изменены по сравнению с таковыми в оригинальной международной прогностической системе оценки (IPSS)¹. К ним относятся: Hb < 13 г/дл у мужчин и < 12 г/дл у женщин при анемии, абсолютное число нейтрофилов < $1,8 \times 10^9/л$ при лейкопении и число тромбоцитов < $150 \times 10^9/л$ при тромбоцитопении.

Анемия проявляется в виде бледности, вялости и одышки. Пациенты с нейтропенией подвержены рецидивирующим инфекциям, в то время как тромбоцитопения приводит к быстрому образованию синяков или кровотечений.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Изменения со стороны периферической крови:

Часто наблюдается панцитопения. Эритроциты обычно макроцитарные, но иногда гипохромные. Низкое число ретикулоцитов. Часто снижается число гранулоцитов и развивается гипогрануляция. Часто присутствует псевдо-аномалия Пельгера — Хюэрта (т.е. нейтрофилы с одно- или двухсегментным ядром). Число тромбоцитов обычно снижается.

Изменения со стороны костного мозга:

ВОЗ рекомендует проводить исследование биоптатов и аспиратов костного мозга. Для всех клеточных линий рекомендуемый порог диагностирования структурной дисплазии установлен на уровне 10 %.





Клинико-патологическая картина^{1,2}

Диспластические признаки в клетках эритроидного ряда могут включать ядерные нарушения, такие как ядерное почкование, межъядерный мостик, кариорексис и многоядерность. Эритроидные предшественники часто имеют размер мегалобластов.

Дисгранулопоэз проявляется в виде аномальной ядерной сегментации (гиперсегментация или гипосегментация (псевдо-аномалия Пельгера — Хьюэта)), цитоплазматической гипогрануляции и наличия гранул Чедиака — Хигаси.

Диспластическими признаками в мегакариоцитах являются присутствие микромегакариоцитов, небольших мегакариоцитов с гипо-/несегментированным ядром или мегакариоцитов с сегментированным ядром.

Аспираты также оценивают на предмет увеличения доли бластов, что является критическим параметром для классификации МДС. В 5-й редакции классификации ВОЗ на основании доли бластов МДС подразделяется на МДС с низким содержанием бластов (< 5% в костном мозге и менее 2% в периферической крови) и МДС с избытком бластов-1 и -2 (МДС-ИБ1: 5–9% в костном мозге или 2–4% в периферической крови; МДС-ИБ2: 10–19% в костном мозге или 5–19% в периферической крови).

Как правило, по результатам трепан-биопсии костного мозга выявляется скорректированная по возрасту гиперцеллюлярность. Примерно в 10% случаев присутствует гипоцеллюлярность костного мозга. В 5-й редакции классификации ВОЗ гипопластический МДС выделяется как отдельный тип МДС, при котором гипоцеллюлярность определяется как скорректированное по возрасту содержание клеток костного мозга $\leq 25\%$. Еще в 10–15% случаев МДС наблюдается выраженный миелофиброз (2-й или 3-й степени тяжести).

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИ МДС

В некоторых случаях может быть полезно проведение иммуногистохимического окрашивания и окрашивания альтернативными методами. Панель часто используемых маркеров включает CD34, CD117, один маркер мегакариоцитов (CD61 или CD42b) и один маркер эритроцитов (гликофорин-А или -С). Для оценки степени миелофиброза в случае выявления фиброза проводят окрашивание ретикулином и трихромом.

При подозрении на МДС окрашивание CD34 позволяет выделять кластеры аномальных CD34+ бластов. CD117 используется в качестве суррогатного маркера, если бласты не экспрессируют CD34. Поскольку в эритроидных клетках-предшественниках также может экспрессироваться CD117, гликофорин-А или -С может помочь отличить бласты от эритроидных клеток-предшественников. Мегакариоцитарные маркеры дифференцировки CD61 или CD42b используются для выявления атипичных цитологических признаков (карликовые формы, включая микромегакариоциты) и аномального распределения.

Важным дополнительным методом служит многопараметрическая проточная цитометрия (МПЦ). МПЦ может помочь в диагностике МДС, но только ее результатов недостаточно для установления первичного диагноза. МПЦ может быть полезна при подсчете процентного содержания бластов, обнаружении aberrантных иммунофенотипов бластов и выявлении aberrантных профилей созревания гранулоцитов, эритроидов и моноцитов.





Клинико-патологическая картина^{1,2}

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ АНАЛИЗ ПРИ МДС

Цитогенетический анализ (FISH и традиционное кариотипирование) не только играет ключевую роль в установлении клональности при диагностике МДС, но также позволяет выявить корреляцию со специфическими морфологическими и клиническими характеристиками, спрогнозировать течение заболевания и стратифицировать риски.

Часто встречающиеся у пациентов с МДС генетические аномалии (Y-, del 5q, del 20q, del 12p, del 7q, +8, +19, i17q, inv3) были разделены на 5 прогностических подгрупп с помощью комплексной системы оценки цитогенетических признаков (CCSS). Цитогенетические подгруппы для МДС согласно CCSS включены в пересмотренную международную прогностическую систему оценки (IPSS-R)^{3,4}.

Обнаружение более 40 периодически мутировавших генов, связанных с МДС, обеспечило более широкое применение методов секвенирования нового поколения (NGS) для обнаружения генных мутаций, связанных с МДС, поскольку многие из них имеют значимую прогностическую ценность при этом заболевании. Подробное описание мутаций выходит за рамки данного документа.

Ввиду значимости генетических аномалий и мутаций при диагностике МДС в 5-м издании классификации ВОЗ миелодиспластические злокачественные образования подразделяются на вызванные генетическими аномалиями и морфологическими нарушениями. К группе МДС, вызванным генетическими аномалиями, относятся МДС с низким числом бластов и изолированной делецией 5q (МДС-5q), МДС с низким числом бластов и мутацией SF3B1 (МДС-SF3B1) и МДС с биаллельной инактивацией TP53 (МДС-biTP53).





Результаты клинического анализа крови указывают на наличие нормоцитарной нормохромной анемии и тромбоцитопении.

На аномальной гистограмме WBC наблюдаются интерференция на уровне 35 фл и большой пик в области между 100 и 300 фл.

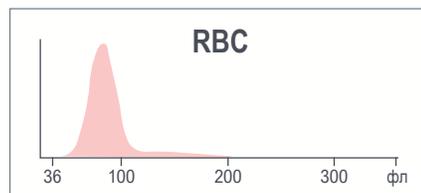
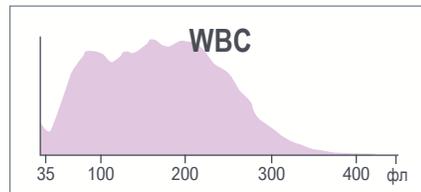
На аномальной гистограмме PLT наблюдаются интерференция с левой стороны (клеточный дебрис) и выход за пределы уровня 25 фл, что может указывать на наличие агрегации тромбоцитов / гигантских тромбоцитов.

Связанные с тромбоцитами результаты отмечены флагами для проверки.

Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	8,5	
UWBC	8,5	
RBC	2,75	L
HGB	8,3	aL
HCT	24,3	L
MCV	88,3	
MCH	30,2	
MCHC	34,2	
RDW	15,1	
RDW-SD	44,6	
PLT	24	RcL
MPV	10,8	R



Сообщение системы

- PLT Inter: Debris (интерференция с меньшими по размеру тромбоцитами)

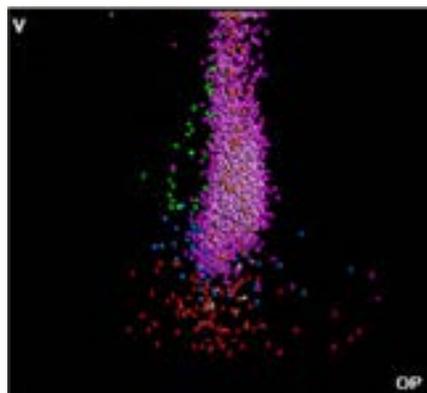
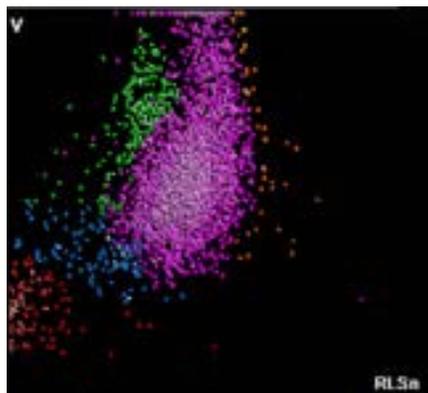
Параметр	Результат	Флаг
NE	93,3	H
LY	2,0	L
MO	3,8	L
EO	0,8	
BA	0,1	L
NE#	7,9	H
LY#	0,2	L
MO#	0,3	
EO#	0,1	
BA#	0,0	
NRBC	0,1	
NRBC#	0,01	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие нейтрофилии и лимфопении.





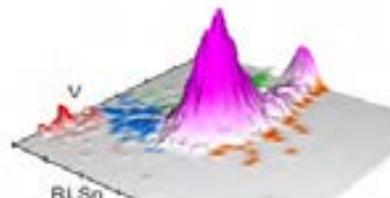
ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях

- Imm Gran (незрелые гранулоциты)
- Left Shift (сдвиг влево)
- NE Blast (нейтробласт)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма

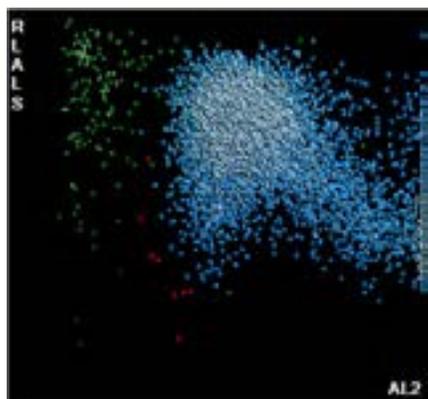


На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, о чем свидетельствует несколько сообщений прибора, с преобладанием отдельных популяций нейтрофилов.

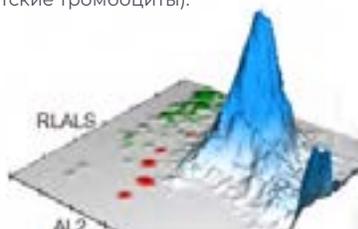
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	147	34,77 ↑	94	14,47	187	27,33	178	52,63
C	139 ↓	8,67	124	17,08	126	9,87	137	5,11
MALS	109 ↓	14,91	53	21,97	78	15,90	153	11,75
UMALS	112	19,22	57	28,27	88	17,95	160	14,87
LMALS	103	15,53	43	22,40	64	17,74	142	11,13
LALS	125	45,63	36	20,54	72	34,00	112	35,99
AL2	140	24,21	80	16,29	140	22,15	164	33,60

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение стандартного отклонения объема нейтрофилов, снижение среднего рассеяния света (MALS) для нейтрофилов и снижение средней проводимости нейтрофилов по сравнению с нормальным образцом.

NRBC



На графике NRBC1 присутствует популяция клеток, отмеченная зеленым цветом, которая может указывать на наличие некоторых крупных тромбоцитов, но они недостаточно велики для появления сообщения о подозрении Giant Platelets (гигантские тромбоциты).



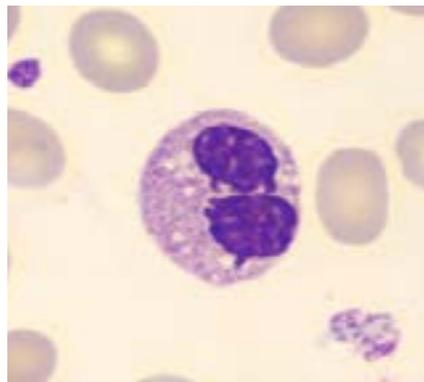
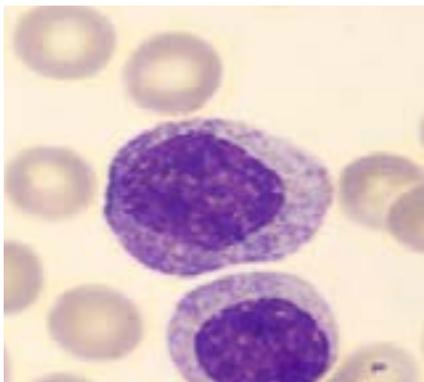
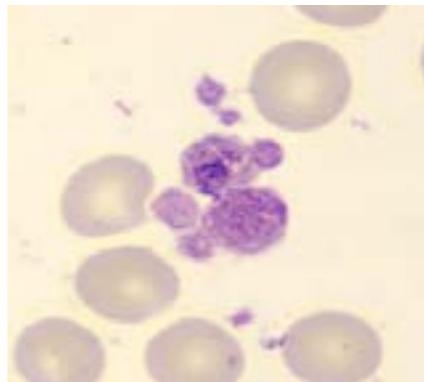
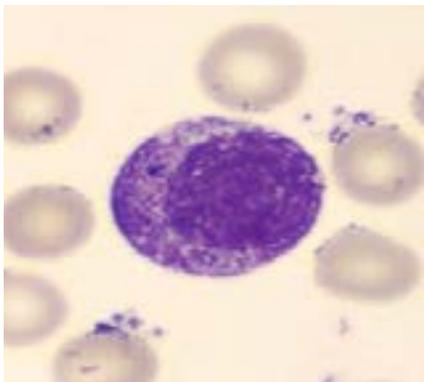
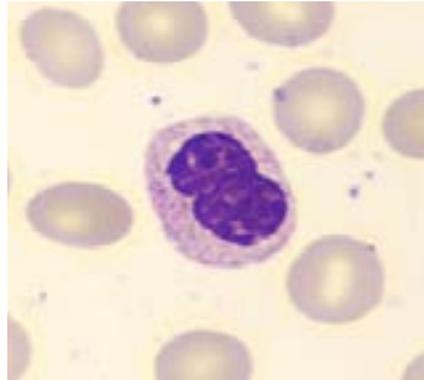
Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	55
Палочкоядерные нейтрофилы	
Лимфоциты	5
Моноциты	5
Эозинофилы	2
Базофилы	0
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	30
Атипичные лимфоциты	
Бласты	3
NRBC	

Комментарии.

Несколько крупных тромбоцитов.

Хотя признаки со стороны периферической крови предполагают наличие МДС, для установления окончательного диагноза необходимы результаты исследования костного мозга, а также цитогенетические данные. Более подробная информация представлена в общей характеристике МДС.

Наблюдаемая в этом случае нейтрофилия не характерна для типичной картины МДС. Необходимо исследовать другие причины (реактивную этиологию), которые могут быть связаны с повышением числа нейтрофилов.

Краткие результаты

- > Нормоцитарная анемия
- > Тромбоцитопения с небольшим количеством крупных тромбоцитов в мазке крови.
- > Нормальное число лейкоцитов с нейтрофилией и лимфопенией.
- > Результаты анализа VCS указывают на анизоцитоз, низкую степень разброса и низкую проводимость нейтрофилов.
- > В мазке крови выявлены гипогранулированные нейтрофилы и 30% незрелых гранулоцитов.
- > Несколько диспластических нейтрофилов, обнаруженных в мазке крови, характеризуются гипогранулярностью, гипосегментацией ядра или наличием округлых ядер.

ДИАГНОЗ: МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ





СЛУЧАЙ 3 | ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Описание заболевания

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — это злокачественное заболевание предшественников гемопоэтических стволовых клеток, возникающее в костном мозге и вызывающее недостаточность костного мозга. ОМЛ связан с качественными и количественными отклонениями гемопоэтических клеток в периферической крови и костном мозге.

В США среди всех ежегодно впервые диагностируемых случаев злокачественных новообразований доля ОМЛ составляет лишь 1,2%, тогда как среди случаев лейкоза на долю ОМЛ приходится 15–20 и 35% у детей и взрослых пациентов соответственно⁵.

Отличительный признак данного заболевания — одновременные пролиферация и апоптоз гемопоэтических клеток, что приводит к пролиферации клеток в костном мозге, но на фоне периферической панцитопении. Нарушение гемопоэза приводит к дисфункции нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов.

ОМЛ диагностируют при доле миелобластов в периферической крови или аспиратах костного мозга $\geq 20\%$. Однако при наличии определенных рецидивирующих генетических аномалий, например, $t(8;21)$, $inv(16)$ или $t(15;17)$, число бластов не имеет значения, т.е. в этих случаях заболевание диагностируют независимо от доли бластов в крови или костном мозге⁶.

Клинико-патологическая картина

Хотя у некоторых пациентов заболевание диагностируют на основе стандартного анализа крови, у большинства пациентов наблюдается ряд признаков и симптомов, вызванных неэффективным эритропоэзом или недостаточностью костного мозга. У пациентов часто развиваются рецидивирующие инфекции, анемия, кровоподтеки, кровотечение из десен или других участков слизистой оболочки, а также диссеминированная внутрисосудистая коагуляция.

Тяжелая анемия может проявляться легкой утомляемостью, одышкой и общей слабостью. К частым признакам относится инфильтрация органов лейкозными клетками, которая может проявляться в виде гепатоспленомегалии, кожной сыпи и (редко) лимфаденопатии.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Частым признаком является панцитопения. В периферической крови могут отмечаться признаки диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, которые включают наличие шистоцитов и полихромазии. Часто присутствуют бласты, и их количество может варьироваться от нескольких клеток до более чем 20%. Если доля бластов составляет $\geq 20\%$, для диагностики можно использовать образец периферической крови.

У созревающих миелоидных клеток, таких как гранулоциты, часто отмечаются диспластические признаки, включая псевдо-аномалию Пельгера — Хюэта, гипогранулярность цитоплазмы или аномальные включения. Тромбоциты могут характеризоваться гигантскими размерами и гипогранулярностью.

ПРИМЕЧАНИЕ. Окончательную классификацию ОМЛ проводят по результатам дополнительных исследований на предмет рецидивирующих цитогенетических аномалий или определенных мутаций. Категоризацию ОМЛ на основе морфологических изменений выполняют только после исключения генетических причин.





Результаты клинического анализа крови указывают на наличие нормоцитарной нормохромной анемии и критической тромбоцитопении.

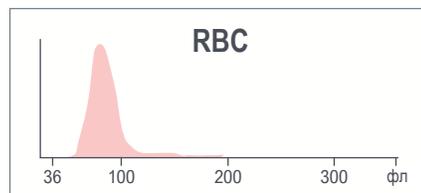
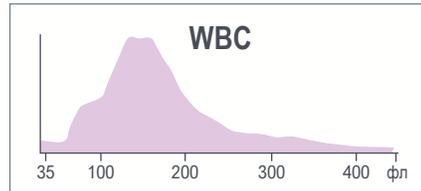
На гистограмме WBC наблюдается преобладающая субпопуляция клеток.

На гистограмме PLT наблюдаются отклонения от нормы, но число тромбоцитов недостаточно отклоняется от нормы для отметки флагом о необходимости проверки.

Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	8,3	
UWBC	8,3	
RBC	2,80	L
HGB	8,1	aL
HCT	23,7	L
MCV	84,6	
MCH	28,9	
MCHC	34,1	
RDW	15,1	
RDW-SD	43,8	
PLT	5	cL
MPV	11,0	



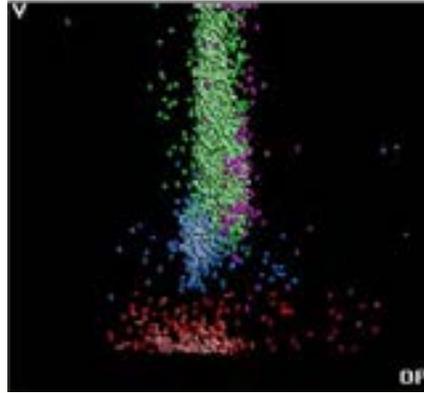
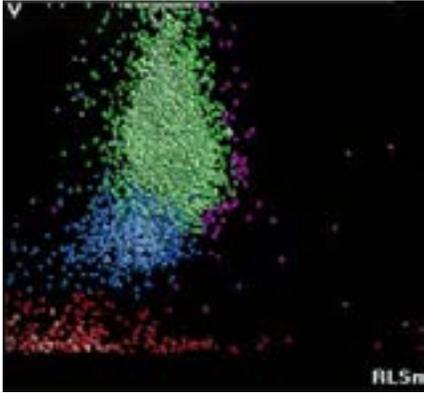
Параметр	Результат	Флаг
NE	2,0	L
LY	11,6	L
MO	86,3	aH
EO	0,1	L
BA	0,0	L
NE#	0,2	cL
LY#	1,0	
MO#	7,2	aH
EO#	0,0	
BA#	0,0	
NRBC	0,6	
NRBC#	0,05	H
MDW	36,53	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие моноцитоза и критической нейтропении.





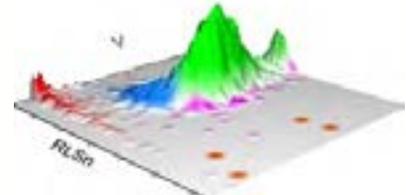
ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях

- Imm Grans (незрелые гранулоциты)
- Left Shift (сдвиг влево)
- LY Blast (лимфобласт)
- MO Blast (монобласт)
- Variant LY (атипичные лимфоциты)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма

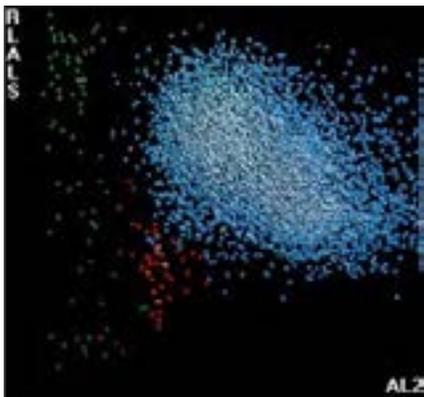


На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

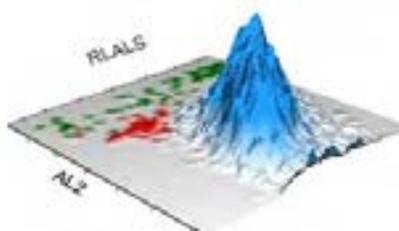
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	157	51,81 ↑	103 ↑	19,54 ↑	167	32,64 ↑	158	2,00
C	144	15,03	118	11,04	127	6,88	197	40,00
MALS	120 ↓	27,53	77	19,62	99 ↑	13,10	223	13,00
UMALS	120	25,53	80	19,69	100	13,76	225	9,50
LMALS	114	32,27	68	23,14	92	16,00	218	16,00
LALS	128	55,24	41	14,82	91	34,92	195	60,00
AL2	137	33,11	83	11,51	134	18,98	155	67,00

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение стандартного отклонения объема нейтрофилов, снижение среднего рассеяния света (MALS) нейтрофилами, увеличение стандартного отклонения объема лимфоцитов, увеличение среднего объема лимфоцитов, увеличение стандартного отклонения объема моноцитов и снижение среднего рассеяния света (MALS) моноцитами по сравнению с нормальным образцом.

NRBC



На графике NRBC1 присутствуют одна популяция лейкоцитов и несколько NRBC (отмечены красным цветом).



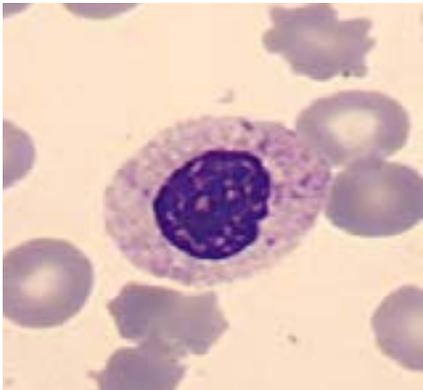
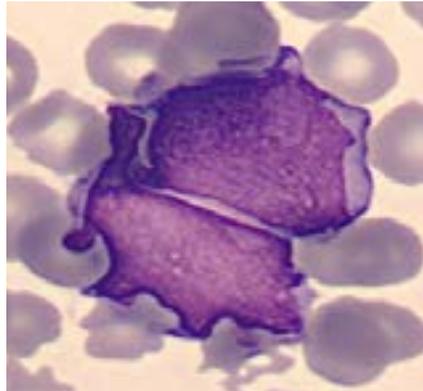
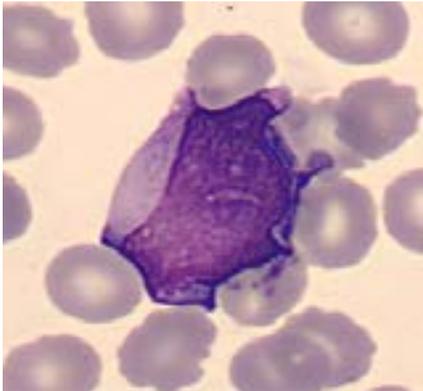
Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	32
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	8
Моноциты	2
Эозинофилы	0
Базофилы	0
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	0,5
Атипичные лимфоциты	4
Бласты	53,5
NRBC	

Краткие результаты

- › Нормальное число лейкоцитов на фоне моноцитоза и тяжелой нейтропении.
- › Нормоцитарная нормохромная анемия и тяжелая тромбоцитопения на фоне аномальной гистограммы тромбоцитов, но без отклонения их числа от нормы.
- › На гистограмме WBC наблюдается преобладающая субпопуляция клеток, распознаваемых как моноциты.
- › На графике 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются анизоцитоз нейтрофилов и моноцитов, снижение разброса нейтрофилов и увеличение разброса моноцитов.
- › Присутствие 53,3% бластов, обнаруженных в мазке крови, и дегранулированных нейтрофилов, согласуется со снижением разброса нейтрофилов.

ДИАГНОЗ: ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ





СЛУЧАЙ 4 | ОСТРЫЙ ПАНМИЕЛОЗ С МИЕЛОФИБРОЗОМ

Описание заболевания

Острый панмиелоз с миелофиброзом — это агрессивная форма первичного ОМЛ, которая наблюдается преимущественно у взрослых пациентов. Он характеризуется острой панмиелоидной пролиферацией с повышением уровня бластов, цитопенией с фиброзом костного мозга и отсутствием спленомегалии.

Это редкое заболевание, составляющее менее 1% от всех случаев ОМЛ.

Медиана возраста на момент установления диагноза составляет около 67 лет; при этом у мужчин это заболевание наблюдается чаще, чем у женщин.

Точная и своевременная диагностика имеет решающее значение, поскольку заболевание быстро прогрессирует и почти всегда приводит к смертельному исходу.

До установления диагноза следует исключить другие типы ОМЛ, такие как ОМЛ с рецидивирующими цитогенетическими нарушениями, ОМЛ, связанный с миелодисплазией (ОМЛ-МД), и ОМЛ после цитотоксической терапии.

Клинико-патологическая картина^{1,7}

У пациентов отмечаются внезапное повышение температуры тела, боль в костях и панцитопения. Рентгенологически признаки спленомегалии минимально выражены или отсутствуют.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Изменения со стороны периферической крови:

Отмечается выраженная панцитопения. Наблюдаются лейкоэритроблостоз, характеризующийся выраженным анизопойкилоцитозом RBC, присутствие дакриоцитов (каплеобразных RBC), но ядродержащие эритроциты и сдвиг лейкоцитарной формулы влево с преобладанием бластных форм гранулоцитов отсутствуют. Морфология эритроцитов без особенностей. У нейтрофилов наблюдаются дисгранулопоэзные изменения, включая присутствие псевдо-аномалии Пельгера — Хюэрта и (или) гипогранулированных форм. Изредка наблюдаются единичные циркулирующие бласты. Могут наблюдаться патологические формы тромбоцитов, включая гипо- и гипергранулированные, а также гигантские тромбоциты.

Изменения со стороны костного мозга:

При попытке выполнить аспирацию костного мозга выявляется отсутствие ликвора из-за выраженного фиброза. Проведение качественной биопсии костного мозга имеет решающее значение для диагностики.

Отмечается гиперцеллюлярность костного мозга с разной степенью экспансии эритроидных, миелоидных и мегакариоцитарных предшественников. Наблюдается увеличение числа мегакариоцитов на фоне увеличения доли микромегакариоцитов и атипичных мегакариоцитов с нелобулированными или гиполобулированными ядрами. Для их выявления рекомендуется проводить Шифф-реакцию (PAS) или иммуногистохимическое окрашивание с использованием CD61 или CD42b. Число бластов увеличивается, и часто они организованы в разбросанные агрегаты и кластеры, выявляемые с помощью иммуногистохимического окрашивания с использованием CD34. Доля бластов обычно составляет 20–25%. По результатам проточной цитометрии бласты экспрессируют один или несколько миелоидных антигенов (CD33, CD117). Как следует из названия заболевания, его характерная особенность — наличие диффузного и выраженного фиброза. При окрашивании ретикулином выявляется увеличение доли крупных диффузных волокон ретикулина. Отложения коллагена встречаются реже.

Генетические изменения:

Из-за отсутствия ликвора трудно получить образец для цитогенетических исследований. В случае получения образца результаты традиционного кариотипирования обычно свидетельствуют о сложном (≥ 3 аномалий) кариотипе.





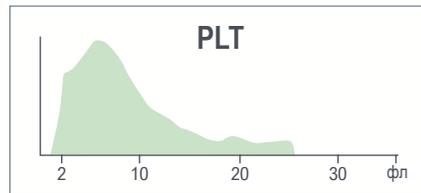
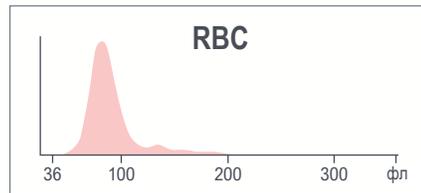
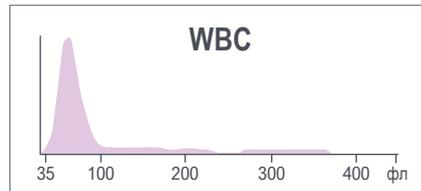
Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкопении, нормоцитарной нормохромной анемии и тромбоцитопении.

Аномальная гистограмма WBC с преобладанием популяции лимфоидных клеток.

Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	0,9	aL
UWBC	0,9	aL
RBC	3,04	L
HGB	9,2	L
HCT	27,2	L
MCV	89,4	
MCH	30,3	
MCHC	33,8	
RDW	15,4	
RDW-SD	45,5	
PLT	30	aL
MPV	8,6	



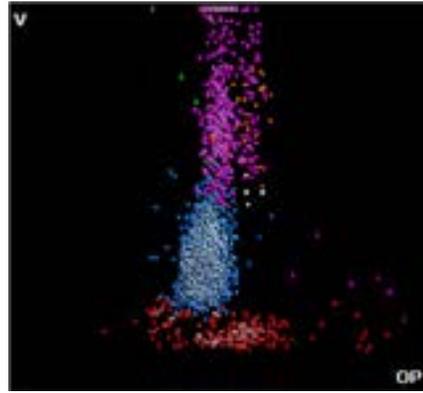
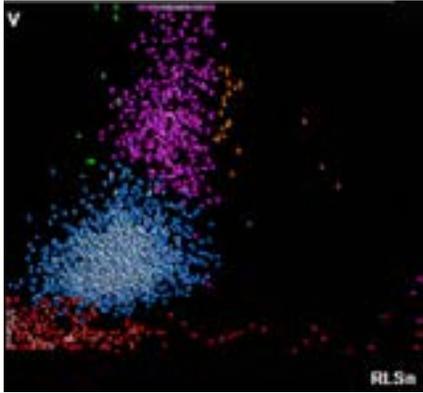
Параметр	Результат	Флаг
NE	22,5	L
LY	76,3	H
MO	0,3	L
EO	0,8	
BA	0,1	L
NE#	0,2	cL
LY#	0,7	L
MO#	0,0	L
EO#	0,0	
BA#	0,0	
NRBC	0,3	
NRBC#	0,00	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие критической нейтропении, лимфопении и моноцитопении.





ЛЕЙКОЦИТЫ

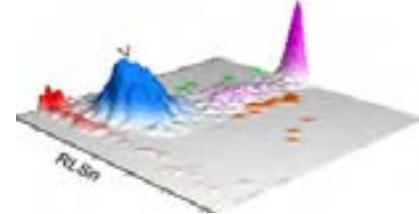


Сообщения о подозрениях

- Imm Gran (незрелые гранулоциты)
- NE Blast (нейтробласт)
- Variant LY (атипичные лимфоциты)

Анализ лейкоцитов SPD1

Трехмерная поверхностная диаграмма

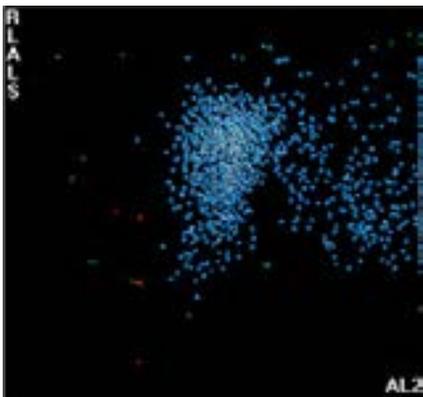


На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с преобладанием популяции аномальных лимфоцитов и некоторого количества клеточного дебриса.

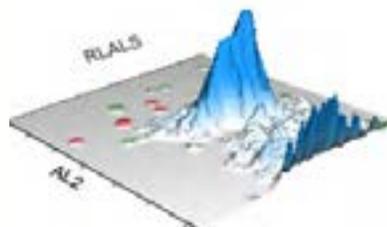
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	206 ▲	43,68 ▲	86	16,57	204	41,74	182	21,88
C	130 ▼	11,01 ▲	119	6,86	115	12,93	144	10,45
MALS	102 ▼	16,37 ▲	68	19,35	58	8,42	143	20,08
UMALS	104 ▼	18,56 ▲	65	23,60	61	13,62	146	24,52
LMALS	97 ▼	16,97 ▲	64	22,01	52	9,33	137	17,72
LALS	98 ▼	31,61 ▲	36	11,84	56	21,61	162	37,24
AL2	173 ▼	36,77 ▲	83	12,58	148	35,51	163	21,28

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема нейтрофилов и стандартного отклонения объема нейтрофилов, снижение средней проводимости нейтрофилов, увеличение стандартного отклонения проводимости нейтрофилов, снижение всех средних значений рассеяния света нейтрофилами и увеличение всех значений стандартного отклонения рассеяния света нейтрофилами по сравнению с нормальным образцом.

NRBC



На графике NRBC1 наблюдаются отклонения от нормы с преобладанием популяции лимфоидных клеток.



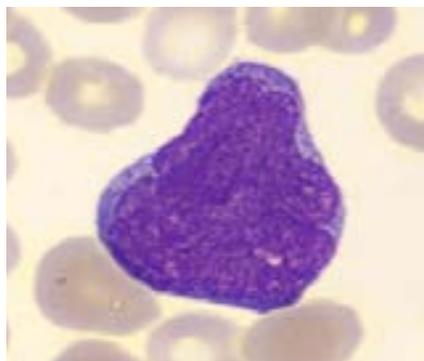
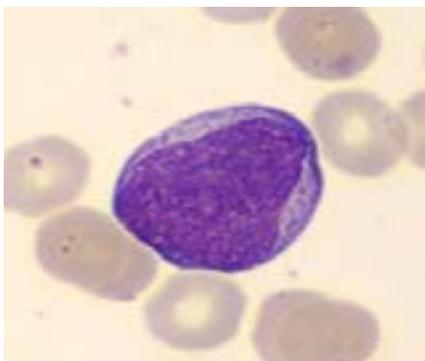
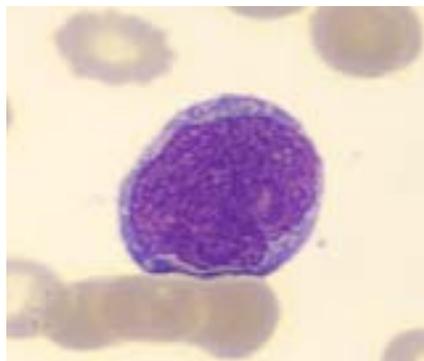
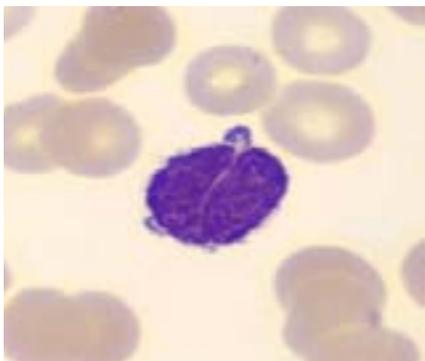
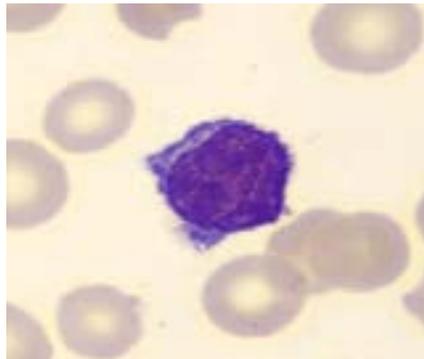
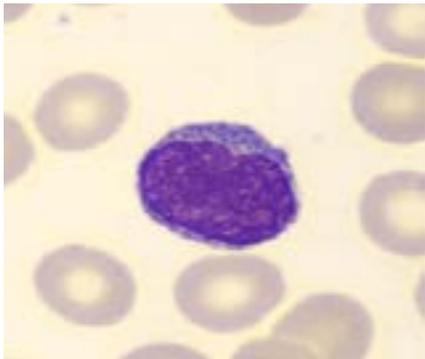
Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	4
Палочкоядерные нейтрофилы	
Лимфоциты	74
Моноциты	0
Эозинофилы	0
Базофилы	0
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	
Атипичные лимфоциты	
Бласты	22
NRBC	

Комментарии.

Хотя по результатам ручного определения лейкоцитарной формулы выявлено 22% бластов, что совместимо с наличием острого лейкоза, при типичном случае острого панмиелоза с миелофиброзом из-за выраженного миелофиброза в костном мозге редко наблюдается значительное количество бластов в периферической крови.

Краткие результаты

- › Нормоцитарная нормохромная анемия и тромбоцитопения.
- › Лейкопения с тяжелой нейтропенией, лимфопенией и моноцитопенией. Аномальная гистограмма WBC с преобладанием популяции лимфоидных клеток.
- › На графике 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с преобладанием аномальных лимфоцитов.
- › На графике NRBC1 наблюдаются отклонения от нормы с преобладанием популяции лимфоидных клеток.
- › В мазке крови выявлено 22% бластных клеток. Бласты крупные, с высоким соотношением объемов ядра и цитоплазмы и отсутствием телец Ауэра в цитоплазме.

ДИАГНОЗ: ОСТРЫЙ ПАНМИЕЛОЗ С МИЕЛОФИБРОЗОМ





СЛУЧАЙ 5 | ОСТРЫЙ МОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ

Описание заболевания

До установления диагноза следует исключить другие типы ОМЛ, такие как ОМЛ с рецидивирующими цитогенетическими нарушениями, ОМЛ, связанный с миелодисплазией (ОМЛ-МД), и ОМЛ после цитотоксической терапии.

Согласно рекомендациям 5-го издания классификации ВОЗ для опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, острый моноцитарный лейкоз диагностируют при наличии $\geq 80\%$ моноцитов и (или) их предшественников (монобластов и (или) промоноцитов) и $< 20\%$ созревающих гранулоцитов в образцах периферической крови или костного мозга².

По результатам проточной цитометрии и (или) иммуногистохимического анализа на бластах и промоноцитах выявляется экспрессия по крайней мере двух моноцитарных маркеров, включая CD11c, CD14, CD36 и CD64, либо по результатам цитохимического анализа определяется неспецифическая эстераза (НЭ).

Острый моноцитарный лейкоз встречается редко и составляет менее 5% от всех случаев ОМЛ.

Клинико-патологическая картина^{1,2}

У пациентов с острым моноцитарным лейкозом наблюдаются экстрамедуллярные образования и инфильтрация кожи и десен. Кроме того, часто отмечаются нарушения свертываемости крови, включая диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию. Во многих случаях выявляют поражение центральной нервной системы.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

У пациентов часто наблюдается гиперлейкоцитоз с медианой числа лейкоцитов $30 \times 10^9/\text{л}$ (диапазон: $1,3\text{--}178,0 \times 10^9/\text{л}$).

Также часто встречаются нормоцитарная нормохромная анемия и тромбоцитопения (80% случаев).

ПРИЗНАКИ СО СТОРОНЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА

По результатам биопсии костного мозга выявляется скорректированная по возрасту гиперцеллюлярность и слои крупных незрелых мононуклеарных клеток с округлыми ядрами, мелкодисперсным хроматином, выступающими ядрышками и обильной цитоплазмой.

В целом $\geq 80\%$ всех ядросодержащих клеток имеют моноцитарное происхождение, а $\geq 20\%$ приходится на долю миелобластов, монобластов или промоноцитов.

Монобласты обычно представляют собой крупные клетки с крупными круглыми ядрами с тонким кружевоподобным хроматином и одним или несколькими выступающими ядрышками. Они имеют обильную умеренно базофильную цитоплазму, которая может содержать разбросанные мелкие гранулы и иногда вакуоли.

Промоноциты представляют собой такие же крупные клетки с тонким кружевоподобным хроматином, однако ядро имеет складчатый или бороздчатый вид. Ядрышки присутствуют, цитоплазма мелко гранулирована, а доля гранул и (или) вакуолей варьируется.

По результатам анализа мазков из аспирата костного мозга часто выявляется гемофагоцитоз.

Результаты цитохимического окрашивания на НЭ демонстрируют сильную положительную реакцию в монобластах и промоноцитах. Реакция на миелопероксидазу отрицательная в монобластах и слабо положительная в промоноцитах.

Рекомендуется проведение иммунофенотипирования методом проточной цитометрии для установления моноцитарного происхождения. Монобласты и промоноциты представляют собой CD34⁺, CD117^{-/+} клетки и демонстрируют экспрессию двух или более маркеров моноцитарной дифференцировки, включая CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD36 и CD64.





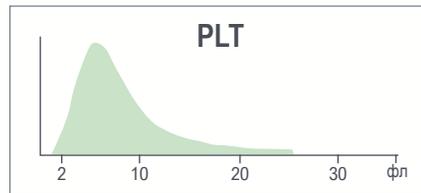
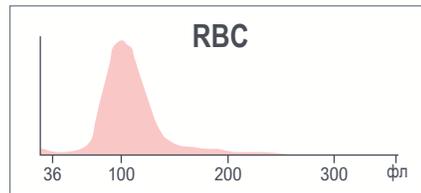
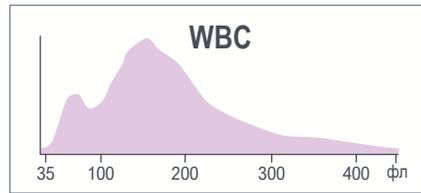
Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза и макроцитарной анемии с анизоцитозом.

Аномальная гистограмма WBC с пиком в области между 100 и 200 фл.

Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	66,6	cH
UWBC	66,6	cH
RBC	2,32	L
HGB	7,9	aL
HCT	24,5	L
MCV	105,6	aH
MCH	34,2	aH
MCHC	34,4	L
RDW	19,0	H
RDW-SD	66,9	H
PLT	251	
MPV	8,6	



Сообщения системы

- Abn Diff Pattern (аномальная лейкоцитарная формула)

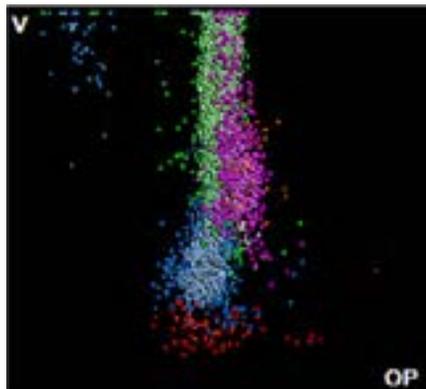
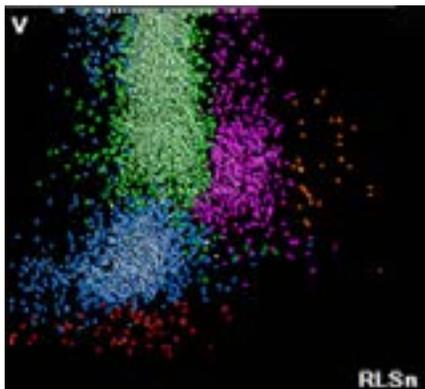
Параметр	Результат	Флаг
NE	7,7	R L
LY	20,9	R
MO	70,4	R aH
EO	0,4	R L
BA	0,6	R
NE#	5,1	R
LY#	13,9	R aH
MO#	46,9	R aH
EO#	0,2	R
BA#	0,4	R H
NRBC	0,0	
NRBC#	0,00	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы отмечены флагом «R» для проверки из-за появления сообщения системы Abn Diff Pattern (аномальная лейкоцитарная формула).





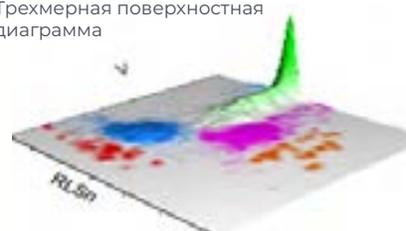
ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях

- Imm Gran (незрелые гранулоциты)
- Left Shift (сдвиг влево)
- MO Blast (монобласт)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, о чем свидетельствует сообщение прибора.

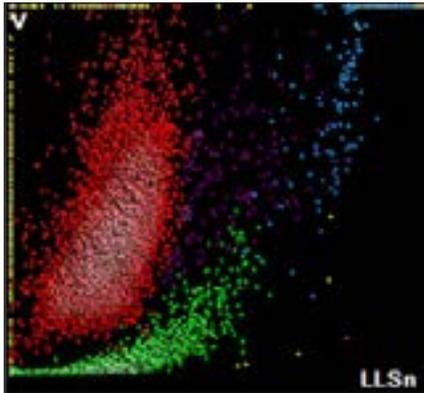
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	157	35,99 ↑	104 ↑	49,68 ↑	215 ↑	36,36 ↑	152	24,54
C	141	8,58	119	14,77	130	5,82	148	9,36
MALS	140	17,16	73	21,47 ↑	93	11,31	193	13,76
UMALS	146	20,95	75	27,00	104	11,92	206	14,44
LMALS	130	16,39	66	22,19	79	15,26	177	14,58
LALS	135	34,47	35	11,66	96	23,13	151	49,35
AL2	154	23,60	85	12,44	170	22,87	144	20,62

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение стандартного отклонения объема нейтрофилов, увеличение среднего объема моноцитов, увеличение стандартного отклонения объема лимфоцитов, увеличение среднего объема лимфоцитов, увеличение стандартного отклонения объема моноцитов и стандартного отклонения рассеяния света (MALS) лимфоцитами по сравнению с нормальным образцом.

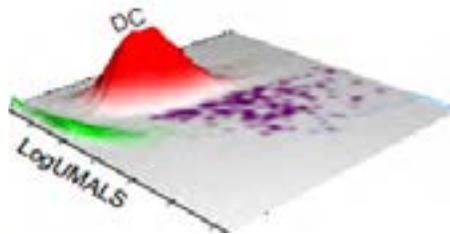




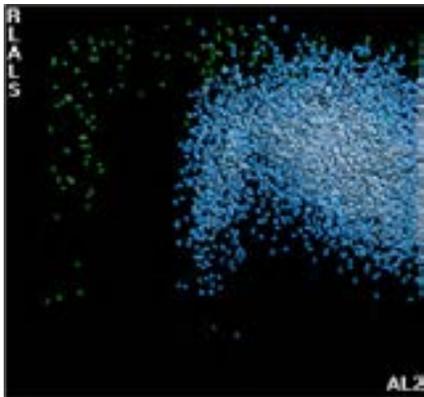
АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ



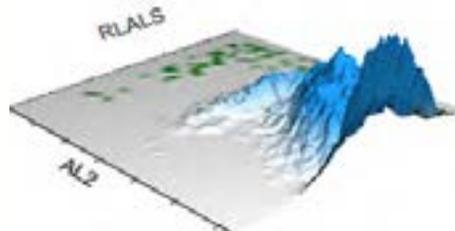
Низкое число ретикулоцитов, высокий MRV и высокая IRF. Популяция, отмеченная синим цветом, указывает на низкий объем или хрупкость лейкоцитов.



Параметр	Результат	Флаг
RET	0,54	
RET#	0,0126	L
MRV	145,7	H
IRF	0,56	H

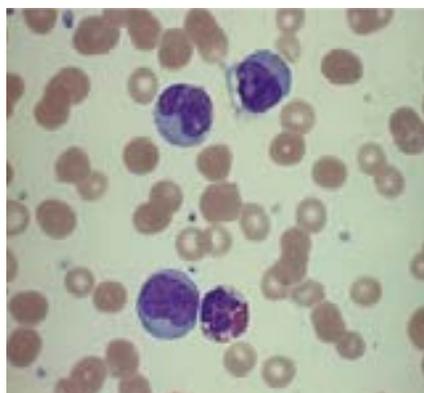
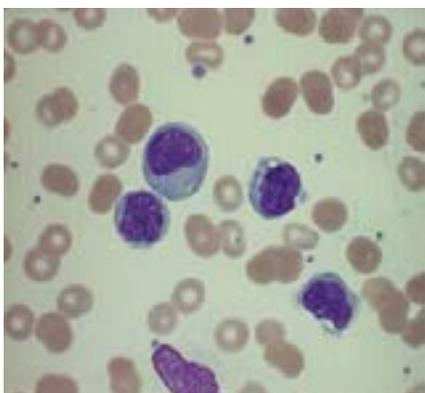
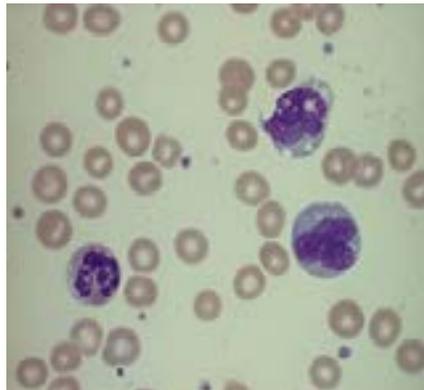
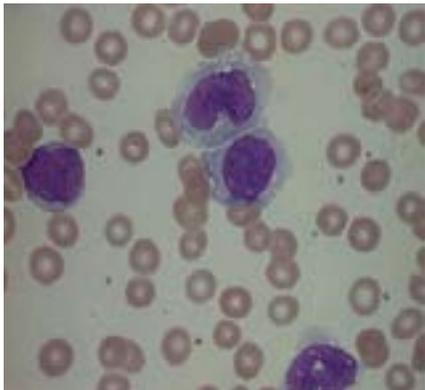


На графике NRBC1 наблюдаются отклонения от нормы с преобладанием популяции аномальных клеток из-за повышенной доли моноцитарных клеток и монобластов.





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	9
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	18
Моноциты	63
Эозинофилы	1
Базофилы	1
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	
Атипичные лимфоциты	
Бласты	8
NRBC	

Комментарии.

Окончательную классификацию ОМЛ проводят по результатам дополнительных исследований на предмет рецидивирующих цитогенетических аномалий или определенных мутаций. Категоризацию ОМЛ на основе морфологических изменений выполняют только после исключения генетических причин.

Краткие результаты

- › Макроцитарная анемия с анизоцитозом, низким числом ретикулоцитов, высоким MRV и высокой IRF.
- › Отсутствие отклонений от нормы числа тромбоцитов и гистограммы тромбоцитов.
- › Лейкоцитоз, аномальная гистограмма WBC с пиком в области мононуклеарных клеток и аномальная лейкоцитарная формула на графике 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема).
- › В мазке крови выявлено 63% моноцитов и 8% бластов.

ДИАГНОЗ: ОСТРЫЙ МОНОЦИТАРНЫЙ ЛЕЙКОЗ





СЛУЧАЙ 6 | ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ, ВАРИАНТ М2, ПРИ РЕЦИДИВЕ

Описание заболевания

ОМЛ — наиболее распространенная форма острого лейкоза у взрослых пациентов. Повреждение генов приводит к повышению скорости пролиферации, снижению апоптоза и блокировке дифференцировки клеток.

Острый миелоидный лейкоз с созреванием (ОМЛ-М2) характеризуется наличием $\geq 20\%$ бластов в костном мозге и признаками созревания ($\geq 10\%$ созревающих клеток нейтрофильного ряда). На долю ОМЛ-М2 приходится 10% случаев ОМЛ. ОМЛ-М2 встречается во всех возрастных группах, при этом в структуре заболеваемости 20% пациентов моложе 25 лет, а 40% в возрасте ≥ 60 лет.

Клинико-патологическая картина^{1,2}

Накопление злокачественных клеток в костном мозге вызывает его недостаточность. Обычно у пациентов отмечаются лихорадка и утомляемость, а также частые инфекции. Также наблюдаются анемия и тромбоцитопения, которые часто бывают тяжелыми.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

В крови или костном мозге доля бластов составляет $> 20\%$, однако ОМЛ-М2 может быть диагностирован при доле бластов $< 20\%$ при наличии специфических цитогенетических или молекулярно-генетических аномалий.

Линия бластов определяется с помощью микроскопического исследования (морфология), иммунофенотипирования (проточная цитометрия), а также с помощью цитогенетического и молекулярного анализов. У пациентов наблюдается нормоцитарная нормохромная анемия с вариабельностью числа лейкоцитов.

ПРИМЕЧАНИЕ. Окончательную классификацию ОМЛ проводят по результатам дополнительных исследований на предмет рецидивирующих цитогенетических аномалий или определенных мутаций. Категоризацию ОМЛ на основе морфологических изменений выполняют только после исключения генетических причин.



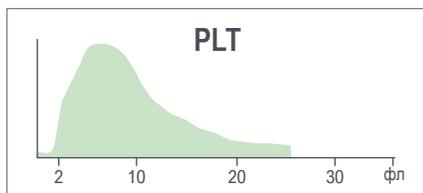
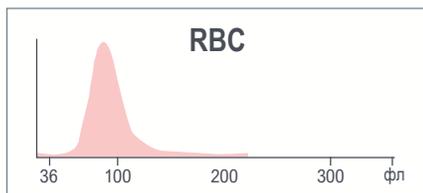
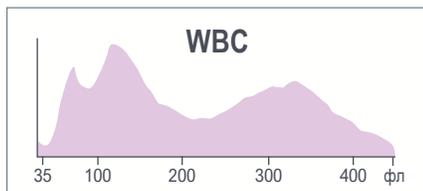


Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкопении, нормоцитарной нормохромной анемии с анизоцитозом и тромбоцитопении.

Аномальная гистограмма WBC с пиком в области между 100 и 200 фл.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	2,2	L
UWBC	2,2	L
RBC	2,81	L
HGB	8,6	L
HCT	25,7	L
MCV	91,4	
MCH	30,4	
MCHC	33,3	
RDW	16,4	H
RDW-SD	51,6	H
PLT	76	L
MPV	9,6	



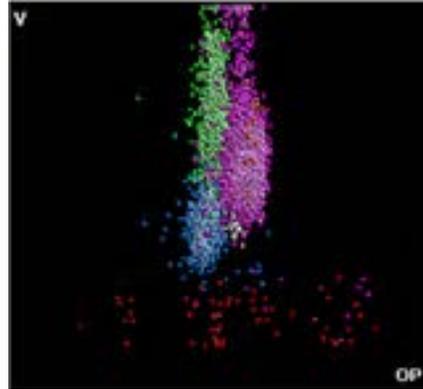
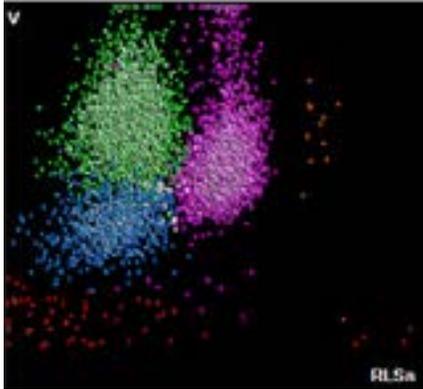
Параметр	Результат	Флаг
NE	54,1	
LY	11,1	L
MO	29,8	H
EO	0,2	L
BA	4,8	aH
NE#	1,2	L
LY#	0,2	L
MO#	0,6	
EO#	0,0	
BA#	0,1	
NRBC	0,4	
NRBC#	0,01	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие нейтропении, лимфопении и базофилии.



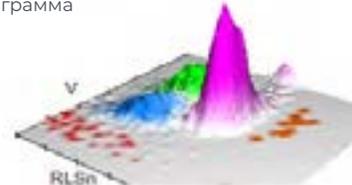


ЛЕЙКОЦИТЫ



- Сообщения о подозрениях
- Imm Gran (незрелые гранулоциты)
 - Left Shift (сдвиг влево)
 - MO Blast (монобласт)
 - NE Blast (нейтробласт)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма

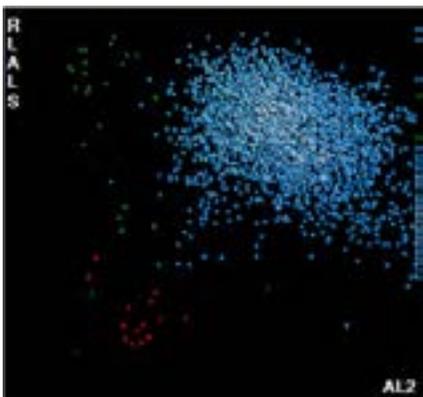


На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, о чем свидетельствуют сообщения прибора.

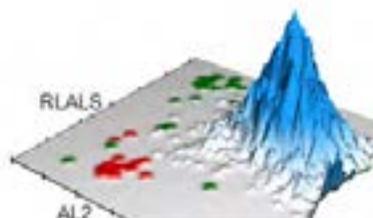
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	153	25,80 ↑	109 ↑	15,94	180	24,57 ↑	172	20,91
C	146	5,80	120	6,68	125	4,60	148	3,05
MALS	134	10,90	64	18,36	73 ↓	15,61	192	6,31
UMALS	132	15,41	66	22,04	85	14,81	203	7,20
LMALS	130	12,86	55	20,60	59	19,89	177	10,88
LALS	151	33,87	42	12,80	56	27,50	118	26,26
AL2	158	17,59	107	11,87	154	14,69	150	7,54

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение стандартного отклонения объема нейтрофилов, увеличение стандартного отклонения объема моноцитов, увеличение среднего объема лимфоцитов и снижение среднего рассеяния света (MALS) моноцитами по сравнению с нормальным образцом.

NRBC



На графике NRBC1 наблюдается скудная субпопуляция ядер лимфоцитов и явное преобладание ядер нейтрофилов и моноцитов.



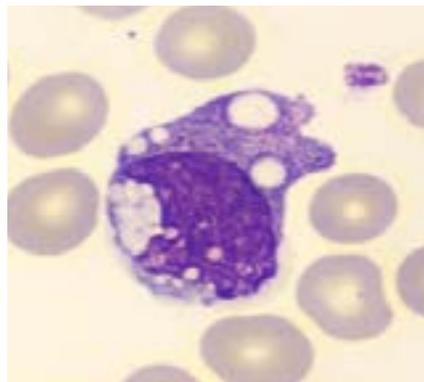
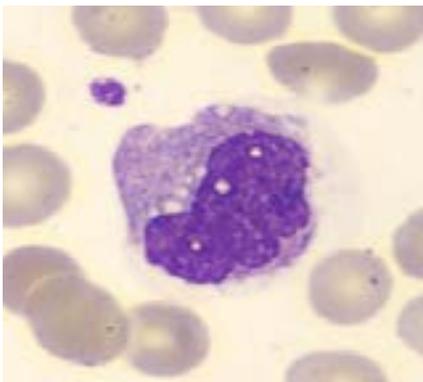
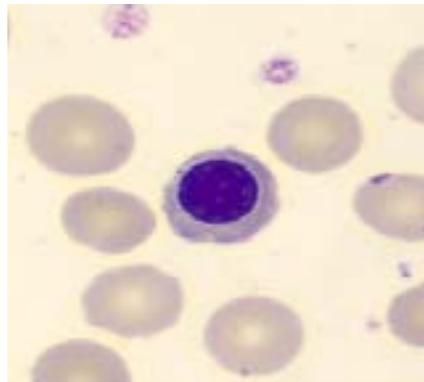
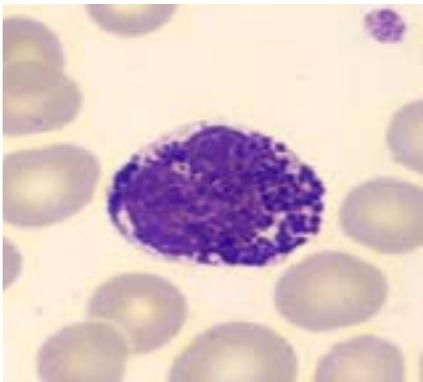
Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	41
Палочкоядерные нейтрофилы	
Лимфоциты	11
Моноциты	32
Эозинофилы	0
Базофилы	6
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	10
Атипичные лимфоциты	
Бласты	
NRBC	

Краткие результаты

- › Нормоцитарная нормохромная анемия с анизоцитозом.
- › Тромбоцитопения.
- › Лейкопения с нейтропенией, лимфопенией и базофилией, анизоцитоз нейтрофилов и моноцитов, аномальный разброс моноцитов.
- › В мазке крови выявлено 10% незрелых гранулоцитов.

ДИАГНОЗ: ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ, ВАРИАНТ М2, ПРИ РЕЦИДИВЕ





СЛУЧАЙ 7 | ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ ПРИ ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА

Описание заболевания

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — это злокачественное заболевание предшественников гемопоэтических стволовых клеток, возникающее в костном мозге и вызывающее недостаточность костного мозга. ОМЛ связан с качественными и количественными отклонениями гемопоэтических клеток в периферической крови и костном мозге. В США среди всех ежегодно впервые диагностируемых случаев злокачественных новообразований доля ОМЛ составляет лишь 1,2%, тогда как среди случаев лейкоза на долю ОМЛ приходится 15–20 и 35% у детей и взрослых пациентов соответственно⁸.

Отличительный признак ОМЛ — одновременные пролиферация и апоптоз гемопоэтических клеток, что приводит к пролиферации клеток в костном мозге, но на фоне периферической панцитопении. Нарушение гемопоэза приводит к дисфункции нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов.

ОМЛ диагностируют при доле миелобластов в периферической крови или аспиратах костного мозга $\geq 20\%$, но при наличии определенных рецидивирующих генетических аномалий, например, $t [t(8;21), inv(16)]$ или $t(15;17)$, число бластов не имеет значения, т.е. в этих случаях заболевание диагностируют независимо от доли бластов в крови или костном мозге⁹.

Клинико-патологическая картина^{1,2}

Хотя у некоторых пациентов заболевание диагностируют на основе стандартного анализа крови, у большинства пациентов наблюдается ряд признаков и симптомов, вызванных неэффективным эритропоэзом или недостаточностью костного мозга. У пациентов часто развиваются рецидивирующие инфекции, анемия, кровоподтеки, кровотечение из десен или других участков слизистой оболочки, а также диссеминированная внутрисосудистая коагуляция.

Тяжелая анемия может проявляться легкой утомляемостью, одышкой и общей слабостью. К частым признакам относится инфильтрация органов лейкозными клетками, которая может проявляться в виде гепатоспленомегалии, кожной сыпи и (редко) лимфаденопатии.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Частым признаком является панцитопения. В периферической крови могут отмечаться признаки диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, которые включают наличие шистоцитов и полихромазии. Часто присутствуют бласты, и их количество может варьироваться от нескольких клеток до более чем 20%. Если доля бластов составляет $\geq 20\%$, для диагностики можно использовать образец периферической крови.

У созревающих миелоидных клеток, таких как гранулоциты, часто отмечают диспластические признаки, включая псевдо-аномалию Пельгера — Хюэта, гипогранулярность цитоплазмы или аномальные включения. Тромбоциты могут характеризоваться гигантскими размерами и гипогранулярностью.

ПРИМЕЧАНИЕ. Окончательную классификацию ОМЛ проводят по результатам дополнительных исследований на предмет рецидивирующих цитогенетических аномалий или определенных мутаций. Категоризацию ОМЛ на основе морфологических изменений выполняют только после исключения генетических причин.





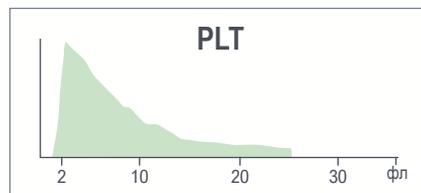
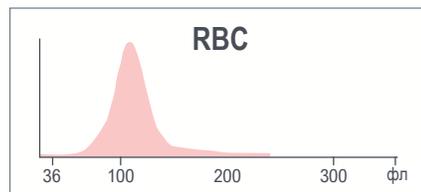
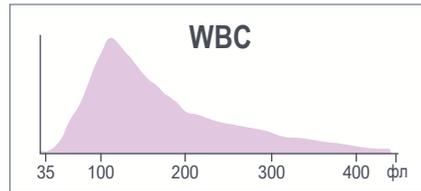
Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза, макроцитарной гиперхромной анемии с анизоцитозом и тромбоцитопении.

На аномальной гистограмме WBC наблюдается одна популяция клеток с удлинением с правой стороны.

Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	108,6	cH
UWBC	108,6	cH
RBC	2,30	L
HGB	8,3	aL
HCT	26,4	L
MCV	114,6	aH
MCH	36,3	aH
MCHC	31,6	L
RDW	15,6	
RDW-SD	60,4	H
PLT	19	cL
MPV	8,5	



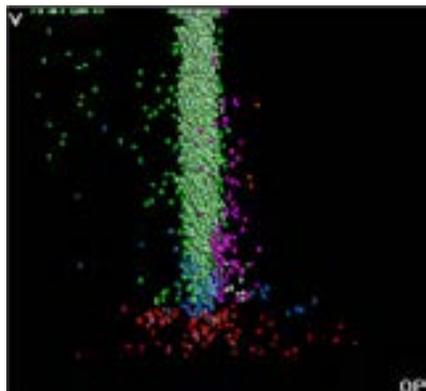
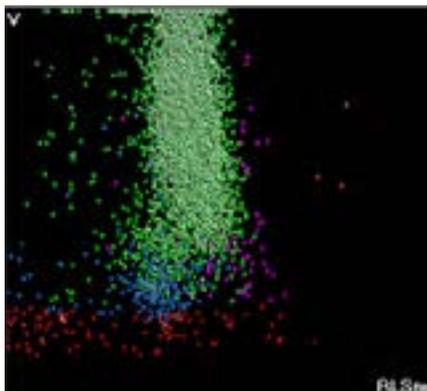
Параметр	Результат	Флаг
NE	1,3	L
LY	2,6	L
MO	96,0	aH
EO	0,0	L
BA	0,1	L
NE#	1,4	L
LY#	2,8	
MO#	104,2	aH
EO#	0,0	
BA#	0,1	
NRBC	0,0	
NRBC#	0,04	H

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие нейтропении и моноцитоза.





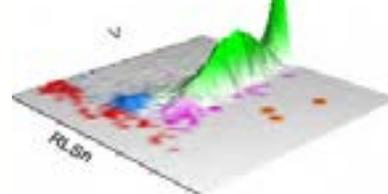
ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях

- Imm Gran (нейтробласт)
- Left Shift (сдвиг влево)
- LY Blast (лимфобласт)
- MO Blast (монобласт)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма

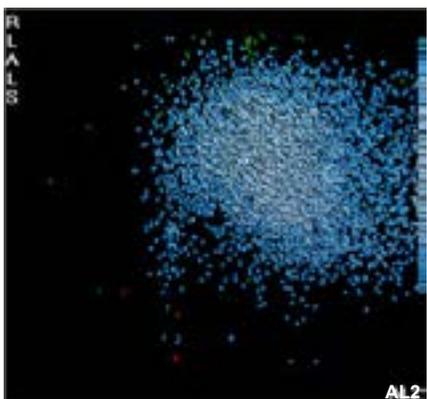


На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы, о чем свидетельствует несколько сообщений прибора, с преобладанием популяции клеток, классифицированных как моноциты.

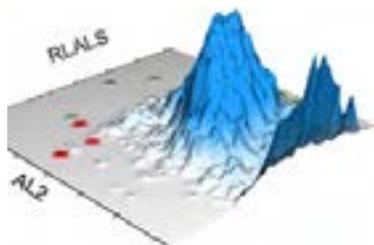
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	116	42,17	77	22,16	184 ↑	43,29 ↑	158	24,17
C	133	7,02	119	14,69	116 ↓	7,55	149	2,16
MALS	131	21,36	87	23,10	109 ↑	13,23	202	7,87
UMALS	137	20,68	91	20,70	115	22,76	219	11,61
LMALS	119	25,64	79	26,51	97	17,40	179	5,19
LALS	76	34,93	26	7,29	73	24,74	156	14,61
AL2	116	26,87	55	7,89	112	25,78	142	25,20

Данные о популяции клеток указывают на увеличение среднего объема моноцитов, увеличение стандартного отклонения объема моноцитов, увеличение среднего рассеяния света (MALS) моноцитами и снижение средней проводимости моноцитов по сравнению с нормальным образцом.

NRBC



На графике NRBC1 присутствует одна преобладающая популяция клеток.



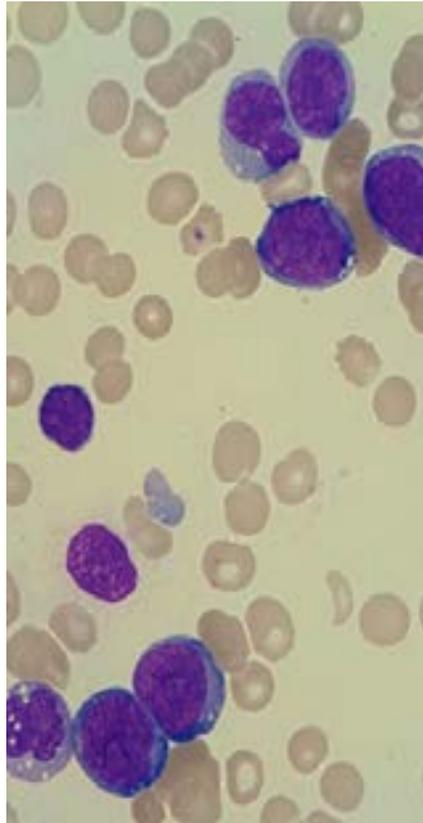
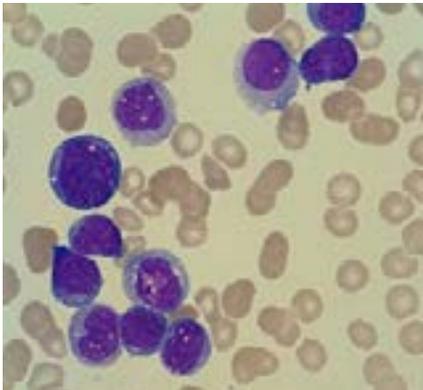
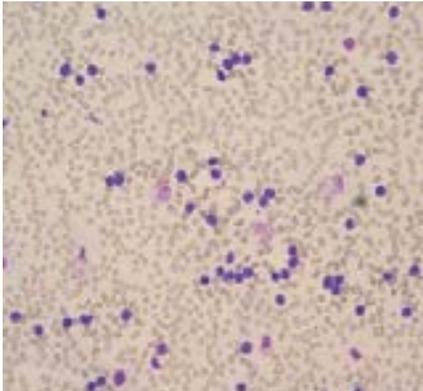
Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	0,5
Палочкоядерные нейтрофилы	
Лимфоциты	6
Моноциты	59
Эозинофилы	0
Базофилы	0
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	
Атипичные лимфоциты	
Бласты	34,5
NRBC	

Краткие результаты

- > Макроцитарная гиперхромная анемия с анизоцитозом.
- > Тромбоцитопения.
- > Лейкоцитоз с нейтропенией и моноцитозом.
- > На трехмерной поверхностной диаграмме анализа лейкоцитов 5PD1 преобладающая популяция аномальных клеток классифицирована как моноциты.
- > Макроцитоз и анизоцитоз, повышенный разброс и пониженная проводимость этих аномальных клеток по сравнению с моноцитами из нормального образца на трехмерной поверхностной диаграмме анализа лейкоцитов 5PD1.
- > В мазке крови выявлены клетки с крупными ядрами, а также аномальные моноциты с ядрами неправильной формы, многочисленные цитоплазматические вакуоли и несколько клеток с морфологией бластов.

ДИАГНОЗ: ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ДИАГНОЗА





1. WHO Classification of Tumours Editorial Board, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Medicine)*. Revised. World Health Organization; 2017:585.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
3. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-2465. doi:10.1182/blood-2012-03-420489.
4. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):820-829. doi:10.1200/JCO.2011.35.6394. /
5. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012;120(16):3187-3205. doi:10.1182/blood-2012-03-362608.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196.
7. Orazi A, O'Malley DP, Jiang J, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia. *Mod Pathol*. 2005;18(5):603-614. doi:10.1038/modpathol.3800348.
8. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, et al. Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Children and Adolescents: Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2012;120(16):3187-205.
9. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.





Нарушения со стороны эритроцитов

Случай 1	Носительство признака бета-талассемии
Случай 2	SS-гемоглинопатия / серповидноклеточная анемия
Случай 3	Носительство признака серповидно-клеточности
Случай 4	Дефицит витамина B12
Случай 5	Железодефицитная анемия с агрегацией тромбоцитов





СЛУЧАЙ 1 | НОСИТЕЛЬСТВО ПРИЗНАКА БЕТА-ТАЛАССЕМИИ

Описание заболевания

Термин «талассемия», означающий снижение обычно нормальной выработки гемоглобина, происходит от греческого слова *thalassa* («морской») и был введен в 1925 г. докторами Томасом Кули и Перлом Ли для описания случаев тяжелой анемии.

Бета-талассемия развивается из-за снижения синтеза бета-глобина в результате единичной мутации в локусе бета-глобина на 11-й хромосоме. На сегодняшний день известно более 200 мутаций.

При наличии мутаций β^+ синтез бета-глобина снижается (но не прекращается), в то время как мутация β^0 приводит к полному отсутствию синтеза бета-глобина. Пациенты с полным отсутствием синтеза гена бета-глобина (β^0/β^0) имеют самую тяжелую форму заболевания (большая бета-талассемия), при которой требуется пожизненное переливание крови. Пациенты с носительством признака бета-талассемии обычно имеют генотип β/β^+ или β/β^0 , что приводит к снижению экспрессии генов бета-глобина и более умеренной анемии.

Клинико-патологическая картина

У пациентов с бета-талассемией клинические проявления отсутствуют, поскольку выработка бета-глобина не нарушена вследствие наличия одного нормального гена. Несмотря на возможность бессимптомного течения, у пациентов могут наблюдаться некоторые отклонения показателей клинического анализа крови от нормы, включая низкий MCV, низкую MCHC, высокое число эритроцитов ($> 5,5 \times 10^6/\text{мкл}$) и легкую анемию (уровень гемоглобина: 10–12 г/дл) на фоне присутствия микроцитарных и гипохромных эритроцитов.

Характерный признак на электрофореграмме гемоглобина — повышение уровня HbA2, обычно до 4–8%, со средним значением около 5–6%. Предостережение в отношении диагностики только на основании повышения уровня HbA2 заключается в наличии сопутствующего дефицита железа, который может привести к супрессии и, таким образом, маскировать повышение уровня HbA2. Следовательно, до установления диагноза рекомендуется всегда проводить оценку дефицита железа. При обнаружении дефицита железа электрофорез и анализ уровня гемоглобина следует проводить только после коррекции уровня железа.

У пациентов с признаками бета-талассемии на электрофореграмме также наблюдается повышение уровня гемоглобина F. Обычно уровень HbF составляет 5–7% от уровня общего гемоглобина.

Одна из наиболее важных рекомендаций при диагностике — проведение пренатального консультирования, если у партнера пациента также наблюдается значимое нарушение уровня гемоглобина. Если оба родителя являются носителями признака β -талассемии, риск рождения ребенка с большой бета-талассемией составляет 25%.





Результаты клинического анализа крови указывают на наличие микроцитарной гипохромной анемии с анизоцитозом и тромбоцитоза.

На гистограмме RBC наблюдаются отклонения от нормы с популяцией диморфных эритроцитов, о чем свидетельствует сообщение прибора Dimorphic Reds (диморфные эритроциты).

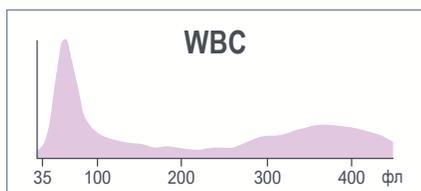
Аномальная гистограмма PLT с повышением в правой части и повышение в левой части на гистограмме RBC из-за интерференции между тромбоцитами и микроцитарными эритроцитами.

Несмотря на тяжелый микроцитоз, алгоритм DxH 900 может устранить интерференцию и зарегистрировать число тромбоцитов без флага «R».

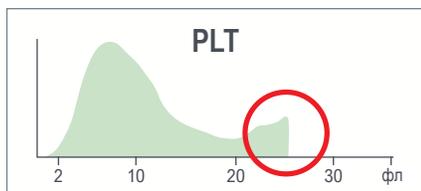
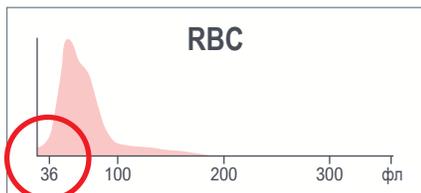
Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	9,4	
UWBC	9,4	
RBC	5,09	
HGB	10,3	L
HCT	32,6	L
MCV	64,1	cL
MCH	20,2	L
MCHC	31,5	L
RDW	26,5	aH
RDW-SD	55,6	H
PLT	471	H
MPV	9,9	



Сообщения системы
· Dimorphic Reds (диморфные эритроциты)



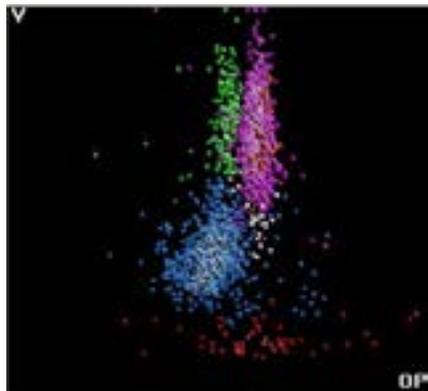
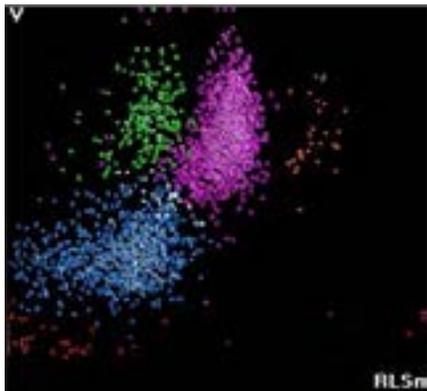
Параметр	Результат	Флаг
NE	53,9	
LY	35,8	
MO	7,4	
EO	1,0	
BA	1,9	H
NE#	5,1	
LY#	3,4	H
MO#	0,7	
EO#	0,1	
BA#	0,2	H
NRBC	0,0	
NRBC#	0,00	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие лимфоцитоза и базофилии.

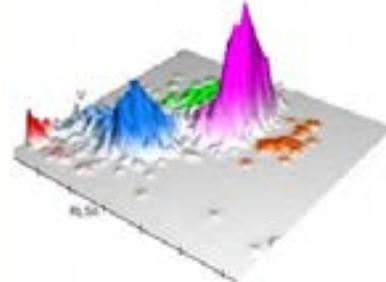




ЛЕЙКОЦИТЫ



Анализ лейкоцитов 5PD1
Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с большим разбросом лимфоцитов.

	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	172	23,06	91	16,31	183	20,83	171	21,97
C	152	5,85	124	13,01	133	9,22	155	4,33
MALS	134	12,71	70	23,50 ↑	85	14,58	188	9,51
UMALS	137	11,50	78	26,13	97	16,08	202	8,84
LMALS	127	17,91	58	24,37	68	18,58	170	11,44
LALS	194	46,47	36	12,23	74	27,30	198	30,80
AL2	151	14,00	68	11,82	121	15,72	135	12,02

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение стандартного отклонения рассеяния света (MALS) лимфоцитами по сравнению с нормальными образцами.

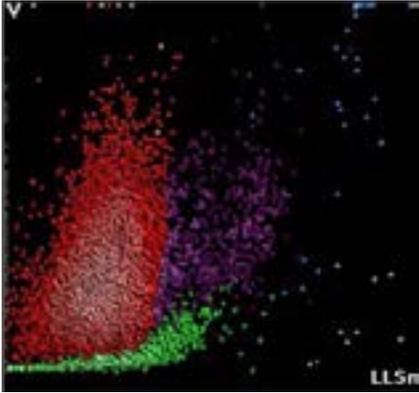
Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)

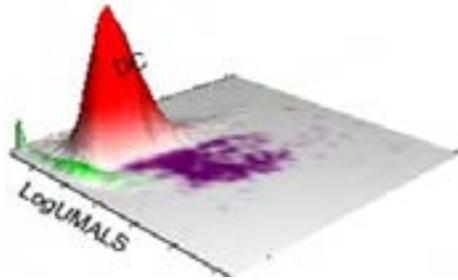




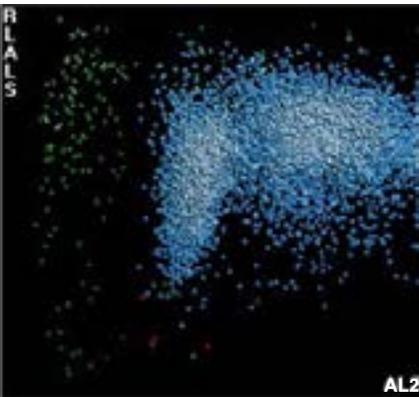
АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ



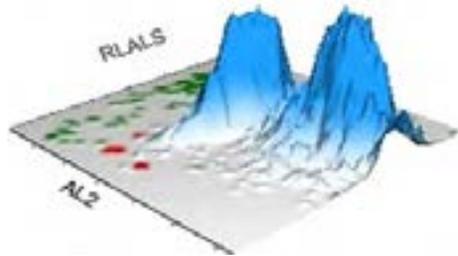
Низкий MRV.



Параметр	Результат	Флаг
RET	2,10	
RET#	0,1067	
MRV	97,1	L
IRF	0,49	

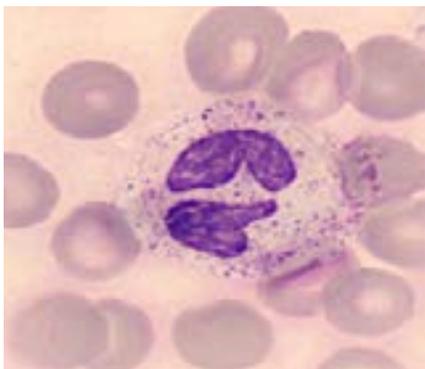
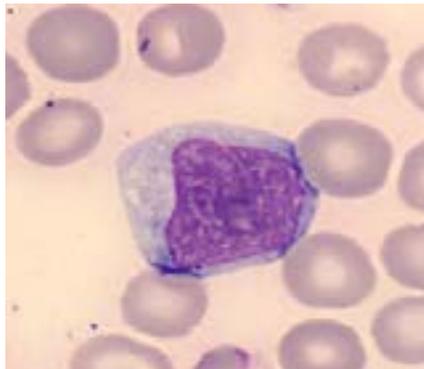
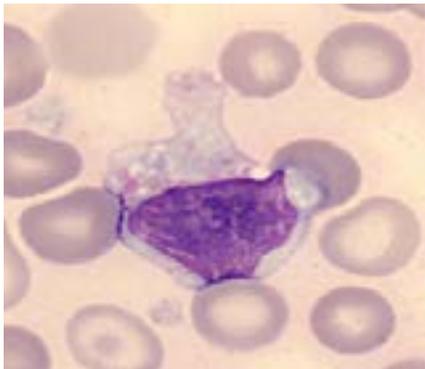


На графике NRBC1 отсутствуют отклонения от нормы.





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы	
Нейтрофилы	45
Палочкоядерные нейтрофилы	2
Лимфоциты	7
Моноциты	7
Эозинофилы	2
Базофилы	1
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	
Атипичные лимфоциты	36
Бласты	
NRBC	

Комментарии.

У пациента наблюдается лимфоцитоз, который требует дальнейшего обследования, чтобы определить, является ли он реактивным или вторичным по отношению к лимфопролиферативному заболеванию. Может потребоваться цитометрия периферической крови и (или) анализ клоальности методом ПЦР.

Краткие результаты

- Микроцитарная гипохромная анемия с анизоцитозом, аномальная гистограмма RBC с популяцией диморфных эритроцитов, низкий MRV.
- Тромбоцитоз с аномальной гистограммой PLT из-за наличия микроцитарных эритроцитов.
- Нормальное число лейкоцитов с лимфоцитозом и базофилией; неравномерная грануляция лимфоцитов.
- На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы для лимфоцитов и увеличение стандартного отклонения разброса лимфоцитов.
- Hgb-электрофорез: высокий уровень Hgb-F.

ДИАГНОЗ: НОСИТЕЛЬСТВО ПРИЗНАКА БЕТА-ТАЛАССЕМИИ

Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)





СЛУЧАЙ 2 | SS-ГЕМОГЛОБИНОПАТИЯ / СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Описание заболевания

SS-гемоглобинопатия, также известная как серповидноклеточная анемия (СКА), вызвана мутацией в гене бета-глобина, которая приводит к продукции серповидноклеточного гемоглобина. Продукция серповидноклеточного гемоглобина (HbS: $\alpha 2\beta 2s$) обусловлена заменой аденина (A) на тимидин (T) (ГАГ на ГТГ) в 6-м положении гена β -глобина. Мутантный гемоглобин продуцирует дефектную и нестабильную бета-цепь с одной аминокислотной заменой (валин на глутаминовую кислоту) в 6-м положении полипептидной цепи. Наследование обоих мутантных генов глобина приводит к развитию SS-гемоглобинопатии / СКА.

В условиях гипоксии (обезвоживание, большая высота, инфекция) эта нестабильная бета-цепь имеет тенденцию к полимеризации и преципитации. В результате форма эритроцитов искажается и образуется характерная «серповидная» форма.

Эритроциты с искаженной формой закупоривают мелкие кровеносные сосуды, что приводит к вазоокклюзионным кризам и гемолизу — основным процессам, ответственным за клинические проявления SS-гемоглобинопатии / СКА.

Клинико-патологическая картина

У пациентов с SS-гемоглобинопатией симптомы наблюдаются с детства. При этом заболевание проявляется в виде тяжелой гемолитической анемии, а также признаков и симптомов, связанных с полиорганным поражением (обычно со стороны костей, селезенки, почек и центральной нервной системы).

При гипоксии пациенты испытывают боль в костях и суставах на фоне вазоокклюзионного криза. Повреждение почек на ранних стадиях проявляется гематурией и может постепенно прогрессировать до хронической почечной недостаточности в более позднем возрасте. Поражение легких может проявляться в виде острого грудного синдрома, характеризующегося болью в груди, тахипноэ и хрипами. Неврологические осложнения могут привести к развитию инсульта.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

У пациентов обычно отмечается нормоцитарная нормохромная анемия средней или тяжелой степени с уровнем гемоглобина 6–8 г/дл. Число ретикулоцитов повышено. Гематокрит снижен. В ходе оценки морфологии мазка периферической крови выявлены вариабельность доли обратимых и необратимых серповидных клеток и присутствие умеренной доли клеток-мишеней (кодоцитов). У пациентов с функциональным аспленизмом могут наблюдаться тельца Хауэлла — Джолли. Результаты оценки уровня железа, проводимые для исключения его сопутствующего дефицита, обычно указывают на повышение уровня железа в сыворотке крови, нормальную общую железосвязывающую способность сыворотки крови и нормальную степень (%) насыщения сыворотки крови железом. У всех пациентов в той или иной степени присутствует лейкоцитоз (число лейкоцитов: 12–20 тыс/мкл) с нейтрофилией. Количество клеток более 20 тыс/мкл указывает на наличие инфекции.

У пациентов с подозрением на СКА быстрым и недорогим методом скрининга являются испытания на растворимость (с использованием наборов SICKLEDEX, SickScreen или SICKLEQUIK). В случае положительного результата необходимо провести более точный / подтверждающий анализ. Результаты испытания на растворимость не позволяют отличить носительство признака серповидно-клеточности от СКА. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты — распространенное явление.

По результатам электрофореза гемоглобина, точного способа диагностики СКА, обычно выявляется преобладание HbS (80–95%), вариабельность HbF (2–20%), низкий уровень (HbA2 < 3,6%) и отсутствие Hb A.



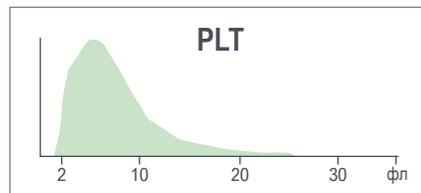
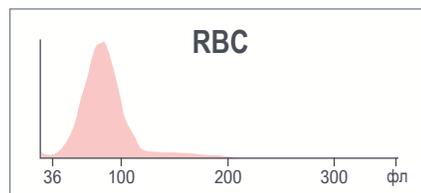
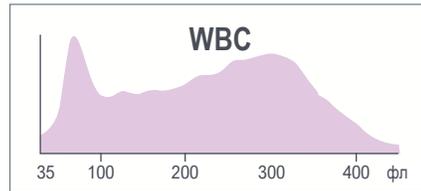


Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза, микроцитарной анемии с анизоцитозом и тромбоцитоза с низким MPV.

На гистограмме WBC наблюдались отклонения от нормы с увеличением площади моноцитов/эозинофилов/базофилов.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	17,0	H
UWBC	17,0	H
RBC	2,93	L
HGB	7,8	aL
HCT	23,3	L
MCV	79,4	
MCH	26,8	
MCHC	33,7	
RDW	21,7	aH
RDW-SD	60,8	H
PLT	428	H
MPV	7,1	L



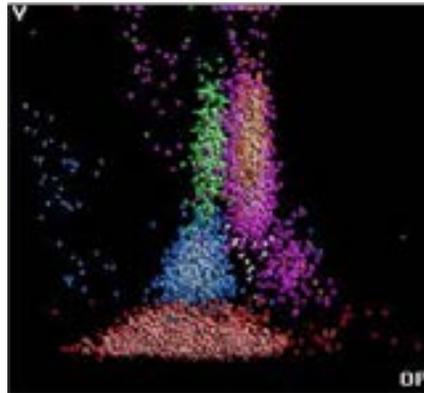
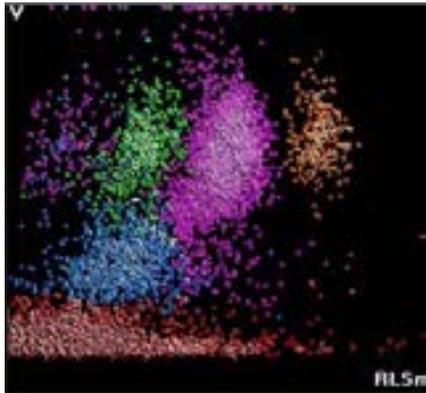
Параметр	Результат	Флаг
NE	69,8	
LY	16,6	
MO	8,2	
EO	4,6	
BA	0,8	
NE#	11,8	H
LY#	2,8	
MO#	1,4	H
EO#	0,8	aH
BA#	0,1	
NRBC	0,8	H
NRBC#	0,14	aH
MDW	20,09	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие нейтрофилии, моноцитоза, эозинофилии и большого числа NRBC.



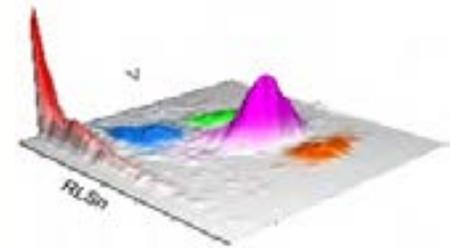


ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях
 • Left Shift (сдвиг влево)

Анализ лейкоцитов SPD1
 Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с популяцией, предполагающей наличие NRBC (отмечена красным цветом).

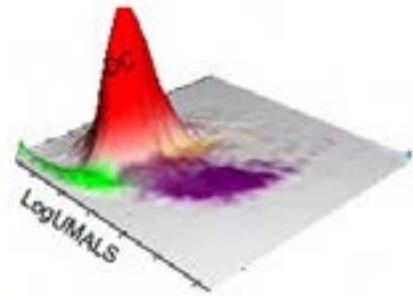
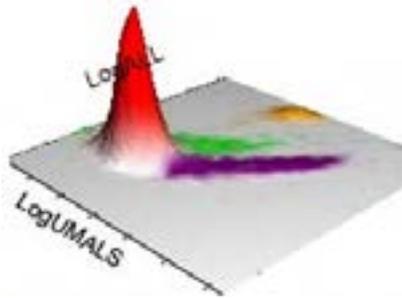
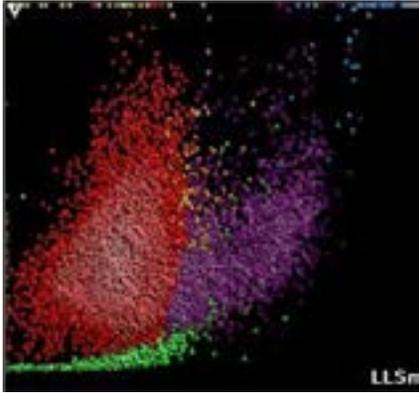
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	156	24,49 ↑	89	23,65 ↑	161	22,41	169	20,34
C	146	8,40	113	20,35	123	7,41	148	3,94
MALS	130	21,70	68	20,03	81	13,04	191	9,23
UMALS	134	21,60	67	22,13	92	12,78	201	10,30
LMALS	122	24,12	62	22,84	67	17,73	177	10,22
LALS	158	52,74	38	13,96	72	33,73	197	41,84
AL2	143	23,28	72	12,56	126	15,74	127	11,32

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение стандартного отклонения объема нейтрофилов и увеличение стандартного отклонения объема лимфоцитов по сравнению с нормальным образцом.





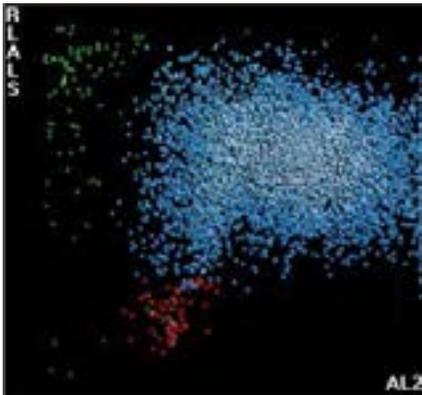
АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ



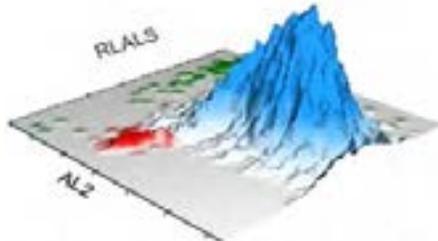
Высокие значения числа ретикулоцитов и IRF, низкий MRV. На трехмерном графике зависимости Log ALL от log UMALS отчетливо видна популяция незлизованных эритроцитов (@UGC) (отмечена оранжевым цветом), что может указывать на наличие аномалий эритроцитов.
 · @UGC: 2,03%
 · @UGC#: 0,06

Параметр	Результат	Флаг
RET	7,20	H
RET#	0,2109	H
MRV	93,5	L
IRF	0,61	H

NRBC

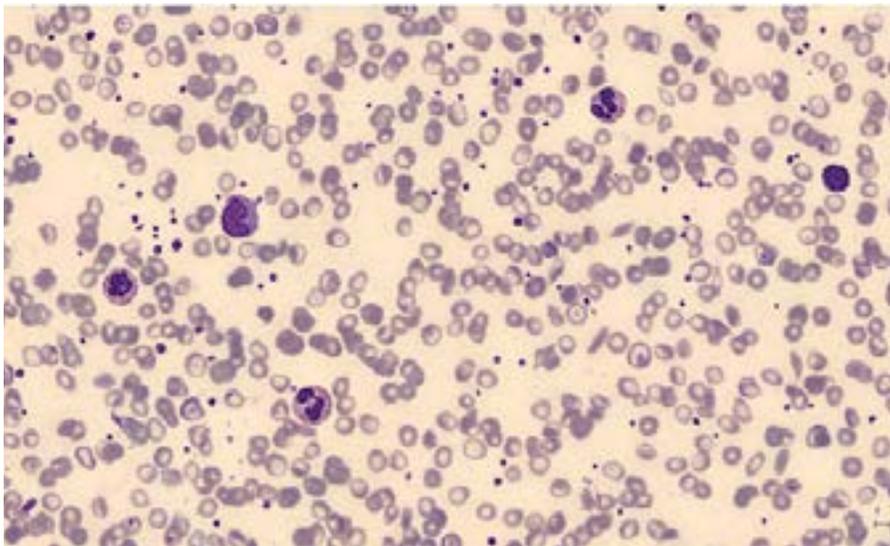


На графике NRBC1 присутствует четко выраженная популяция NRBC (отмечена красным цветом).





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы	
Нейтрофилы	69
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	16
Моноциты	8
Эозинофилы	5
Базофилы	1
Метамиелоциты	0
Миелоциты	0
Промиелоциты	0
Незрелые гранулоциты	1
Атипичные лимфоциты	0
Бласты	0
NRBC	0,3

Краткие результаты

- › Лейкоцитоз с нейтрофилией, моноцитоз и эозинофилия.
- › Микроцитарная анемия с анизоцитозом, большое число NRBC.
- › Тромбоцитоз с низким MPV.
- › На гистограмме WBC наблюдаются отклонения от нормы с увеличением площади моноцитов/эозинофилов/базофилов.
- › На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются анизоцитоз нейтрофилов и лимфоцитов и отклонения от нормы с популяцией, предполагающей наличие NRBC (отмечена красным цветом).
- › Высокие значения числа ретикулоцитов и IRF, низкий MRV. @UCG: 2,03%
- › Результаты анализа мазка периферической крови указывают на наличие выраженного анизоцитоза с обилием клеток-мишеней и некоторым количеством серповидных клеток.

ДИАГНОЗ: SS-ГЕМОГЛОБИНОПАТИЯ / СЕРПОВИДНОКЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)





СЛУЧАЙ 3 | НОСИТЕЛЬСТВО ПРИЗНАКА СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНОСТИ

Описание заболевания

Носительство признака серповидно-клеточности, как и серповидноклеточная анемия, вызвано продукцией серповидноклеточного гемоглобина (HbS) в результате точечной мутации в гене бета-глобина в виде замены А на Т в 6-м положении гена бета-гемоглобина. Однако в отличие от СКА, при которой мутируют оба гена глобина, у пациентов с носительством признака серповидно-клеточности наблюдается только один аномальный аллель гена бета-гемоглобина.

Поскольку существует по крайней мере один нормальный ген бета-глобина, который обеспечивает выработку HbA, у пациентов с носительством признака серповидно-клеточности обычно отсутствуют тяжелые проявления, наблюдаемые при СКА, такие как вазоокклюзионные кризы и тяжелая гемолитическая анемия.

Клинико-патологическая картина

Носительство признака серповидно-клеточности обычно протекает бессимптомно, и пациенты ведут нормальный образ жизни, аналогичный таковому у людей в общей популяции без данной патологии. Только в условиях, приводящих к окислительному стрессу, гипоксии, обезвоживанию, гипотермии, повышению уровня 2,3-дифосфоглицерата и т.д., эритроциты принимают серповидную форму, наблюдаемую у пациентов с носительством признака серповидно-клеточности.

У некоторых пациентов могут развиваться гематурия или инфаркт селезенки, вызванные хроническими эпизодами ишемии. Также может присутствовать повышенный риск развития медуллярной карциномы почки.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Результаты клинического анализа крови могут свидетельствовать об отсутствии отклонений от нормы или легкой нормоцитарной анемии. Отклонения от нормы морфологии эритроцитов отсутствуют. Серповидные клетки отсутствуют. Число ретикулоцитов может быть повышено.

У пациентов с подозрением на СКА быстрым и недорогим методом скрининга являются испытания на растворимость (с использованием наборов SICKLEDEX, Sicklescreen или SICKLEQUIK). В случае положительного результата необходимо провести более точный / подтверждающий анализ. Результаты испытания на растворимость не позволяют отличить носительство признака серповидно-клеточности от СКА. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты — распространенное явление.

По результатам электрофореза гемоглобина, точного метода, используемого для диагностики СКА и носительства признака серповидно-клеточности, обычно получают следующие уровни гемоглобина: HbS = 35–45 %, HbF = < 1 %, HbA2 = 1–3 %, HbA = 50–55 %.





Результаты клинического анализа крови указывают на наличие лейкоцитоза, макроцитарной гиперхромной анемии с анизоцитозом и тромбоцитоза.

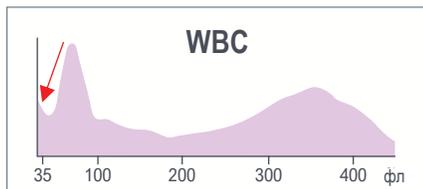
Гистограмма WBC указывает на наличие интерференции с левой стороны гистограммы.

Тромбоцитоз с низким MPV.

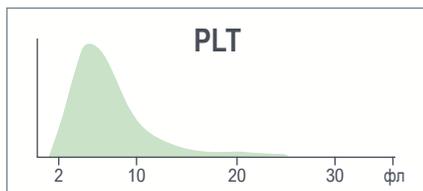
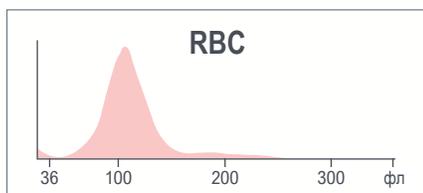
Параметры, связанные с тромбоцитами, отмечены флагом «R» из-за появления сообщения системы PLT Clumps (агрегация тромбоцитов).

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	12,5	H
UWBC	12,5	H
RBC	2,38	L
HGB	9,0	L
HCT	26,2	L
MCV	109,9	aH
MCH	37,6	aH
MCHC	34,2	
RDW	17,7	H
RDW-SD	66,5	H
PLT	745	R H
MPV	7,4	R



Сообщения системы
• PLT Clumps (агрегация тромбоцитов)



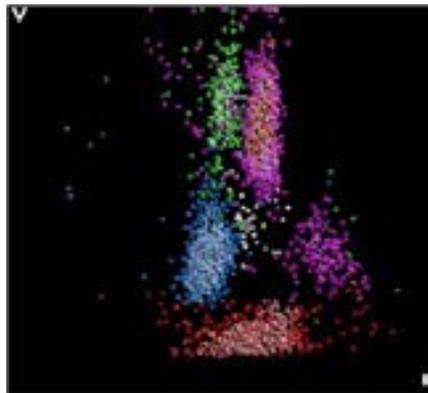
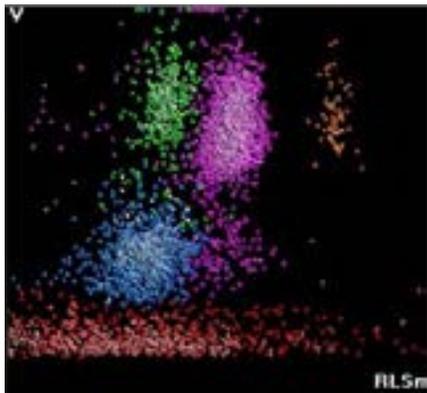
Параметр	Результат	Флаг
NE	65,9	
LY	23,1	
MO	8,6	
EO	1,5	
BA	0,9	
NE#	8,3	H
LY#	2,9	
MO#	1,1	
EO#	0,2	
BA#	0,1	
NRBC	0,2	
NRBC#	0,03	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие нейтрофилии.





ЛЕЙКОЦИТЫ



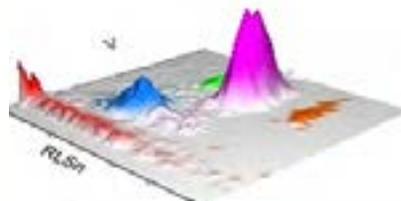
Сообщения о подозрениях

- Giant Platelets (гигантские тромбоциты)

Сообщение системы

- PLT Clumps (агрегация тромбоцитов)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма

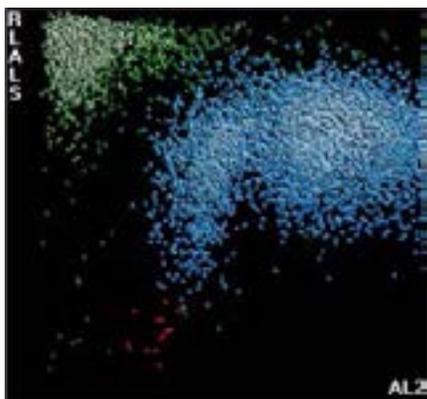


На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с популяцией, которая может состоять из гигантских тромбоцитов / агрегатов тромбоцитов (отмечена красным цветом), согласно сообщению прибора.

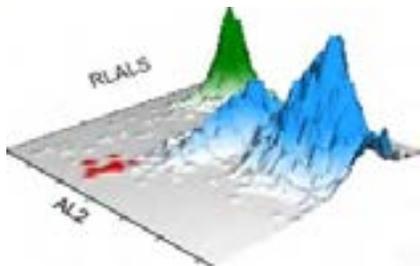
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	176 ▲	20,45	92	17,58	190 ▲	24,68 ▲	184	18,67
C	146	7,99	115	9,49	125	10,05	146	3,96
MALS	137	11,88	83	16,26	96	11,10	200	5,78
UMALS	143	11,59	86	18,20	106	13,28	212	5,70
LMALS	127	14,36	73	18,86	81	13,62	184	8,16
LALS	167	36,60	39	11,38	105	28,10	178	48,14
AL2	157	14,18	77	10,49	143	13,86	129	10,03

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема нейтрофилов, увеличение среднего объема моноцитов и увеличение стандартного отклонения объема моноцитов по сравнению с нормальным образцом.

NRBC



На графике NRBC1 присутствует популяция клеток, отмеченная зеленым цветом, что указывает на типичный паттерн агрегации тромбоцитов.



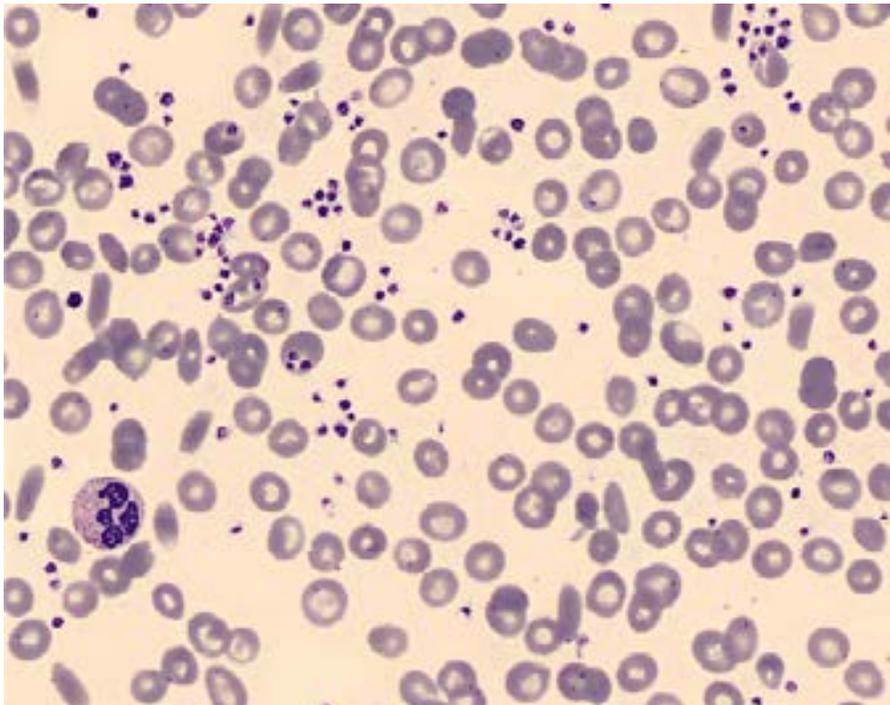
Только для исследовательских целей. Не предназначено для диагностики.

@ — параметры только для исследовательских целей (RUO)





МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	64,5
Палочкоядерные нейтрофилы	0
Лимфоциты	25
Моноциты	8,5
Эозинофилы	0,5
Базофилы	0
Метамиелоциты	
Миелоциты	
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	0
Атипичные лимфоциты	1,5
Бласты	
NRBC	

Краткие результаты

- › Лейкоцитоз и нейтрофилия.
- › Макроцитарная гиперхромная анемия с анизоцитозом.
- › Гистограмма WBC указывает на наличие интерференции с левой стороны гистограммы.
- › На графике 5PD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике 5PD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдаются отклонения от нормы с популяцией, отмеченной красным цветом, а на графике NRBC1 популяция отмечена зеленым цветом. Все эти паттерны совместимы с флагом «R» PLT Clumps (агрегация тромбоцитов).
- › Тромбоцитоз с низким MPV, флаг «R» из-за появления сообщения системы PLT Clumps (агрегация тромбоцитов).
- › Множественные аномалии эритроцитов: клетки-мишени и овалоциты.
- › По результатам анализа мазка крови выявлена агрегация тромбоцитов.

ДИАГНОЗ: НОСИТЕЛЬСТВО ПРИЗНАКА СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНОСТИ

Комментарии.

Агрегация тромбоцитов может быть причиной получения ложных данных о снижении числа тромбоцитов и наличии псевдотромбоцитопении. Рекомендуется провести повторный сбор образца крови в пробирку с антикоагулянтом, таким как цитрат, без ЭДТА.





СЛУЧАЙ 4 | ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12

Описание заболевания

Витамин В12 участвует в синтезе как ДНК, так и эритроцитов. Поскольку клетки человека не производят витамин В12, он должен поступать с пищей. Такие продукты, как яйца и морепродукты, характеризуются естественным высоким содержанием витамина В12, а многие другие продукты обогащены им. Дефицит витамина В12 может возникнуть в результате веганской диеты, проведения гастрэктомии, применения определенных лекарственных препаратов, препятствующих всасыванию, или при наличии поражений тонкого кишечника. Тяжелый дефицит витамина В12, особенно в западных странах, может быть вызван злокачественной анемией (анемия Аддисона), характеризующейся нарушением всасывания витамина В12 в кишечнике.

Клинико-патологическая картина

Низкий уровень витамина В12 может вызвать слабость и утомляемость, головокружение и неврологические нарушения, такие как потеря памяти и покалывание в конечностях. Дефицит витамина В12 характеризуется постепенным нарастанием симптомов и признаками анемии, легкой желтухой, глосситом (воспаление и покраснение языка) и ангулярным стоматитом. Также наблюдаются легкие симптомы мальабсорбции со снижением массы тела.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Присутствует макроцитарная анемия ($MCV > 98$ фл, в тяжелых случаях часто до 120–140 фл). Также наблюдаются признаки мегалобластной анемии со снижением числа эритроцитов, уровня Hgb и Hct. Эритроциты имеют аномальную форму. Общее число лейкоцитов и тромбоцитов может быть снижено, особенно у пациентов с тяжелой анемией. Часть нейтрофилов имеет гиперсегментированное ядро ($c \geq 6$ сегментами). Характерно присутствие гигантских и аномальных метамиелоцитов.





Результаты клинического анализа крови указывают на наличие макроцитарной анемии с анизоцитозом и тромбоцитопении.

Присутствует **одновременный** дефицит витамина В12 и железа.

Сообщения системы PLT Inter: Debris (интерференция с меньшими по размеру тромбоцитами) и RBC-PLT Overlap (интерференция с большими по размеру тромбоцитами).

Аномальная гистограмма PLT с интерференцией в начале и в конце, в результате чего значения числа тромбоцитов и MPV отмечены флагом «R».

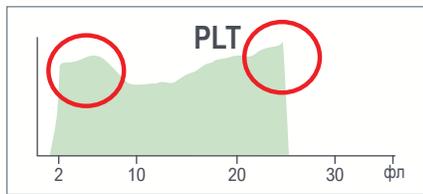
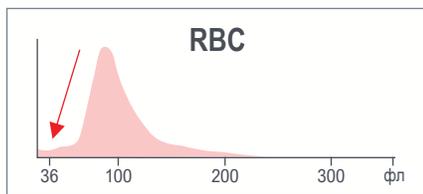
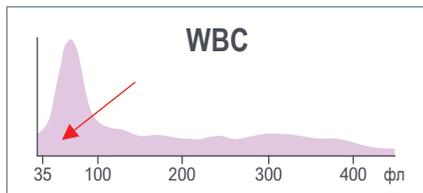
На гистограмме WBC наблюдается интерференция на пороговом уровне 35 фл.

Повышение с левой стороны гистограммы RBC указывает на потенциальное присутствие фрагментов эритроцитов.

Красный цвет указывает на превышение критического предела.

Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	8,3	
UWBC	8,3	
RBC	3,00	L
HGB	10,0	L
HCT	29,2	L
MCV	97,2	H
MCH	33,3	
MCHC	34,3	
RDW	22,7	aH
RDW-SD	74,8	H
PLT	27	RaL
MPV	6,5	R L



Сообщения системы

- PLT Inter: Debris (интерференция с меньшими по размеру тромбоцитами)
- RBC-PLT overlap (интерференция с большими по размеру тромбоцитами)

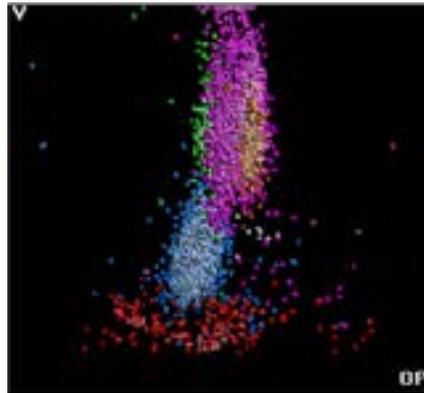
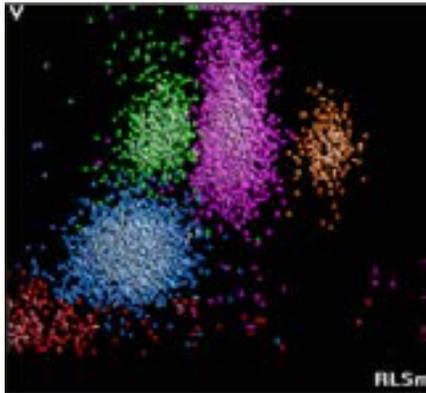
Параметр	Результат	Флаг
NE	46,7	
LY	40,8	
MO	9,0	
EO	3,4	
BA	0,1	L
NE#	3,9	
LY#	3,4	H
MO#	0,7	
EO#	0,3	
BA#	0,0	
NRBC	8,0	cH
NRBC#	0,67	cH
MDW	22,33	

Результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы указывают на наличие лимфоцитоза и большого числа NRBC.



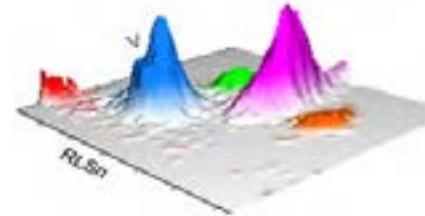


ЛЕЙКОЦИТЫ



- Сообщения о подозрениях
- Imm Grans (незрелые гранулоциты)
 - Left Shift (сдвиг влево)

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) наблюдается популяция нейтрофилов, вытянутая вдоль одной оси, о чем свидетельствует сообщение прибора, и популяция, отмеченная красным цветом, предполагающая наличие NRBC.

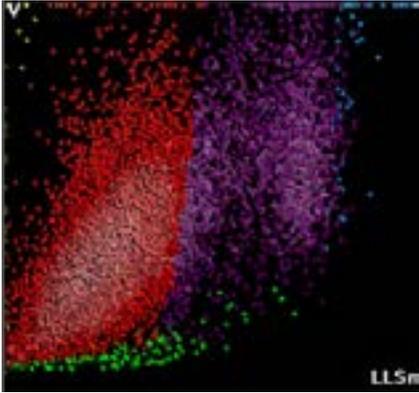
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD
V	178 ↑	28,70 ↑	92	16,12	172	23,38 ↑	161	16,44
C	143	8,70	115	8,94	124	6,59	148	7,54
MALS	138	11,27	76	16,05	91	12,58	196	8,89
UMALS	143	14,32	78	18,08	97	13,47	208	10,10
LMALS	129	12,31	67	19,28	82	15,05	180	10,23
LALS	170	45,44	37	10,68	103	31,73	189	51,27
AL2	159	18,32	77	11,94	137	16,60	130	11,58

Данные о популяциях клеток указывают на увеличение среднего объема нейтрофилов, увеличение стандартного отклонения объема нейтрофилов и увеличение стандартного отклонения объема моноцитов по сравнению с нормальным образцом.

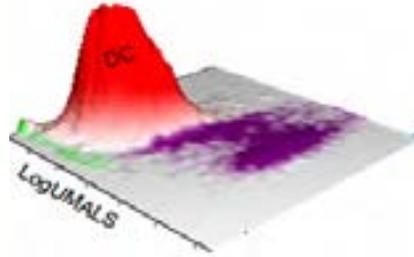




АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ

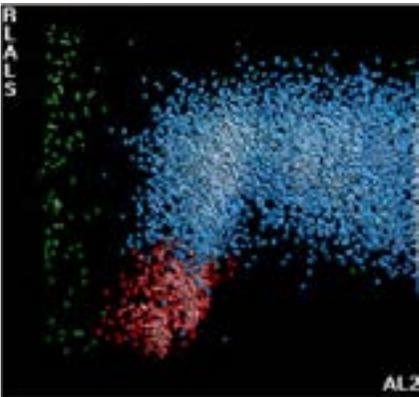


Высокие значения числа ретикулоцитов, MRV и IRF.

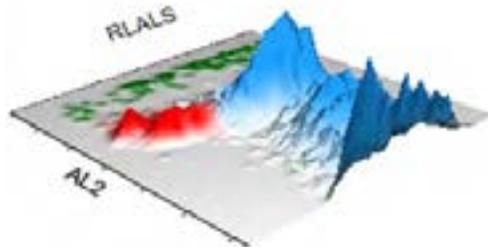


Параметр	Результат	Флаг
RET	7,89	H
RET#	0,2369	H
MRV	148,9	H
IRF	0,73	H

NRBC

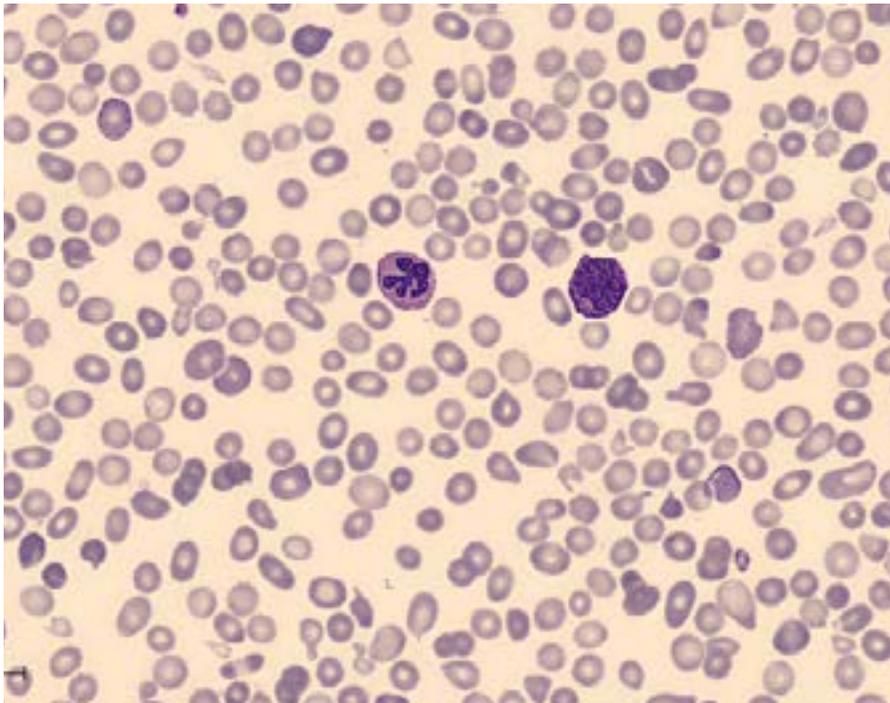


На графике NRBC1 присутствует четко выраженная популяция NRBC (отмечена красным цветом).



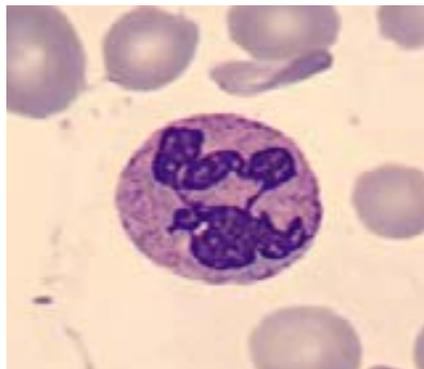


МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы

Нейтрофилы	36
Палочкоядерные нейтрофилы	1
Лимфоциты	43,5
Моноциты	8
Эозинофилы	4
Базофилы	0,5
Метамиелоциты	1
Миелоциты	6
Промиелоциты	0
Незрелые гранулоциты	0
Атипичные лимфоциты	0
Бласты	0
NRBC	10



Краткие результаты

- › Макроцитарная анемия с анизоцитозом, большое число NRBC. Высокие значения числа ретикулоцитов, MRV и IRF.
- › Тромбоцитопения с аномальной гистограммой тромбоцитов с интерференцией в начале и в конце, в результате чего значения числа тромбоцитов и MPV отмечены флагом «R».
- › Умеренный лимфоцитоз.
- › На графиках SPD1 и SPD2 наблюдается популяция аномальных нейтрофилов и популяция в нижней части графика, отмеченная красным цветом, что указывает на наличие NRBC.
- › Гиперсегментированные нейтрофилы.
- › Аномальные эритроциты: овалоциты, эхиноциты, дакриоциты.
- › Наличие фрагментов эритроцитов, наблюдаемых в мазке крови, вызывает появление сообщения системы RBC-PLT Overlap (интерференция с большими по размеру тромбоцитами)
- › Диагноз, установленный в больнице: дефицит В12, дефицит железа, интрамедуллярный гемолиз

ДИАГНОЗ: ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В12, ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА, ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫЙ ГЕМОЛИЗ





СЛУЧАЙ 5 | ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ С АГРЕГАЦИЕЙ ТРОМБОЦИТОВ

Описание заболевания

Железодефицитная анемия — наиболее часто диагностируемый тип анемии. Низкий уровень железа в крови может быть вызван кровопотерей, например, во время менструации или при частом донорстве крови, низким содержанием железа в рационе, мальабсорбцией железа и беременностью. Тяжелая железодефицитная анемия может привести к нарушению частоты сердечных сокращений, низкой массе тела при рождении, осложнениям беременности и нарушению роста. Железо содержится в таких продуктах, как красное мясо, зеленые листовые овощи и некоторые злаки, а также в биологически активных добавках. Увеличение потребления витамина С при богатом железом рационе может улучшить всасывание железа.

Клинико-патологическая картина

Главные механизмы адаптации к анемии связаны с сердечно-сосудистой системой и кривой диссоциации гемоглобина.

Наличие или отсутствие клинических проявлений можно разделить на четыре основные категории:

- › Скорость наступления
- › Степень тяжести: симптомы и признаки обычно наблюдаются при уровне HGB менее 10 г/дл
- › Возраст
- › Кривая диссоциации оксигемоглобина

При легких формах заболевание часто протекает бессимптомно, но при наличии клинических проявлений симптомы могут включать одышку, слабость, вялость, сердцебиение и головную боль.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ

Наиболее полезная классификация основана на параметрах эритроцитов, и согласно ей анемия делится на микроцитарную, нормоцитарную и макроцитарную. У пациентов с железодефицитной анемией отмечается низкий уровень гемоглобина, микроцитоз, гипохромия и анизоцитоз.





Результаты клинического анализа крови указывают на наличие микроцитарной гипохромной анемии и тромбоцитопении.

На гистограмме WBC наблюдаются отклонения от нормы с повышением в области 35 фл.

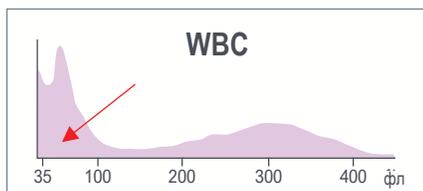
Из-за этой интерференции и сообщения системы Cellular interference (клеточная интерференция) результаты оценки WBC и UWBC отмечены флагом «R» для проверки.

На гистограмме PLT наблюдаются отклонения от нормы с повышением в правой части гистограммы, вероятно, из-за агрегации тромбоцитов, о чем свидетельствует сообщение системы PLT clumps (агрегация тромбоцитов).

Как и в случае с лейкоцитами, это приводит к отметке результатов, связанных с тромбоцитами, флагом «R».

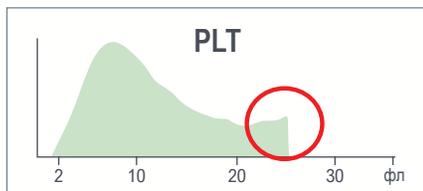
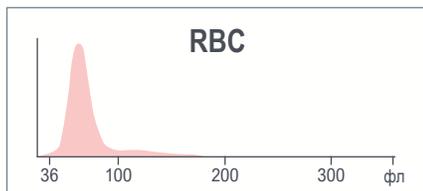
Желтый цвет указывает на превышение предела действия.

Параметр	Результат	Флаг
WBC	5,6	R
UWBC	8,3	R
RBC	4,50	
HGB	9,6	L
HCT	30,3	L
MCV	67,3	aL
MCH	21,4	L
MCHC	31,8	L
RDW	16,1	
RDW-SD	36,8	
PLT	83	R L
MPV	10,6	R



Сообщения о подозрениях
 • Giant Platelets (гигантские тромбоциты)

Сообщения системы
 • Cellular Inter-Platelet Clumps (межтромбоцитарные мостики)



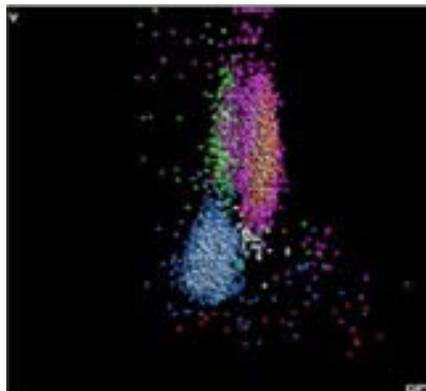
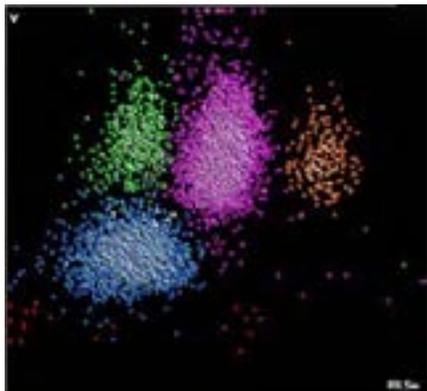
Параметр	Результат	Флаг
NE	64,4	
LY	25,9	
MO	6,3	
EO	2,6	
BA	0,8	
NE#	3,6	R
LY#	1,5	R
MO#	0,4	R
EO#	0,1	R
BA#	0,0	R
NRBC	0,1	
NRBC#	0,00	R

Абсолютные результаты автоматизированного определения лейкоцитарной формулы отмечены флагом «R», поскольку число лейкоцитов отмечено флагом для проверки.





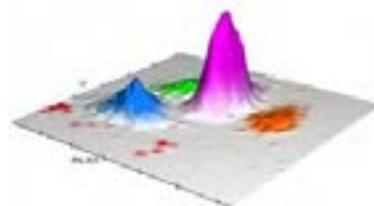
ЛЕЙКОЦИТЫ



Сообщения о подозрениях

- Сообщения прибора, связанные с лейкоцитарной формулой, отсутствуют.

Анализ лейкоцитов SPD1
Трехмерная поверхностная диаграмма



На графике SPD1 (рассеяние света в зависимости от объема) и графике SPD2 (непрозрачность в зависимости от объема) отклонений от нормы не наблюдалось.

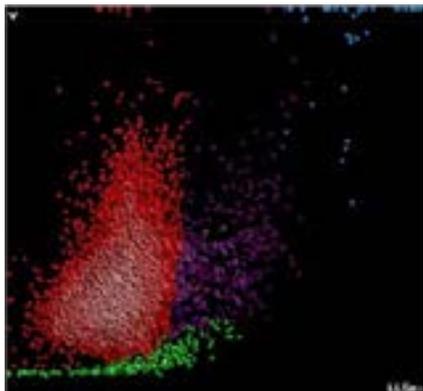
	NE		LY		MO		EO	
	Среднее значение	SD						
V	158	20,51	90	13,48	169	21,43	156	17,99
C	153	6,28	124	8,81	133	7,72	155	4,04
MALS	132	10,89	75	17,22	78	14,24	194	10,38
UMALS	129	12,04	77	19,68	89	15,66	206	10,75
LMALS	130	14,67	67	20,38	64	17,78	178	12,70
LALS	189	34,07	37	10,11	83	29,59	183	40,38
AL2	140	11,00	69	8,68	119	11,58	121	9,11

Данные о популяциях клеток не указывают на наличие отклонений от нормы по сравнению с нормальным образцом.

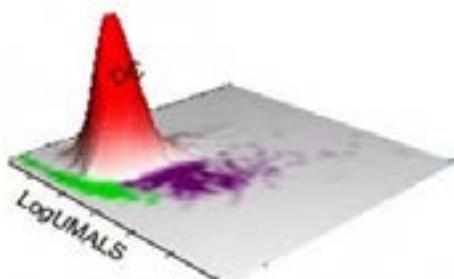




АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ РЕТИКУЛОЦИТОВ

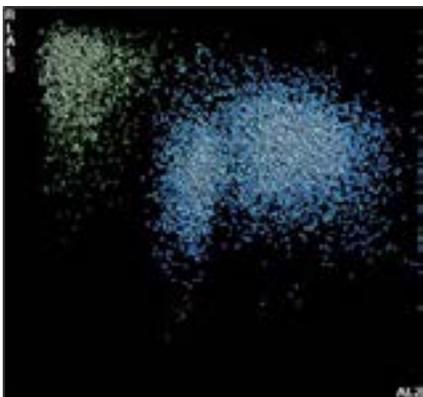


Низкий MRV.

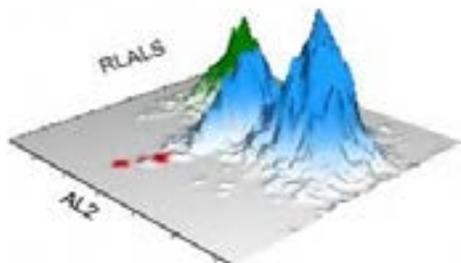


Параметр	Результат	Флаг
RET	1,26	
RET#	0,0568	
MRV	90,0	
IRF	0,46	

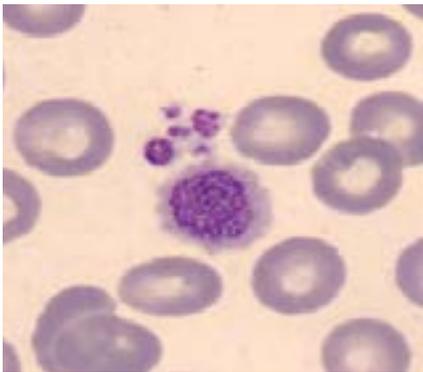
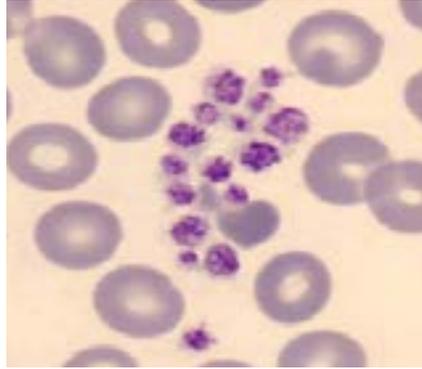
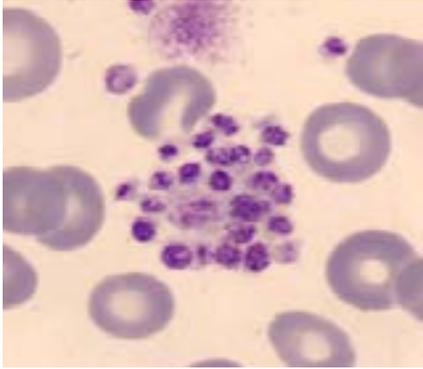
NRBC



На графике NRBC1 в верхнем левом углу присутствует популяция, отмеченная зеленым цветом, которая может состоять из агрегированных тромбоцитов, о чем свидетельствует сообщение прибора.



МАЗОК КРОВИ



Ручное определение лейкоцитарной формулы	
Нейтрофилы	62
Палочкоядерные нейтрофилы	2
Лимфоциты	27
Моноциты	6
Эозинофилы	1
Базофилы	0,5
Метамиелоциты	
Миелоциты	1,5
Промиелоциты	
Незрелые гранулоциты	1,5
Атипичные лимфоциты	
Бласты	
NRBC	

Комментарии.

Выявлены небольшое количество крупных тромбоцитов, агрегатов тромбоцитов, гипохромия, эллиптоциты.

Краткие результаты

- › Микроцитарная гипохромная анемия и низкий MRV.
- › На гистограмме WBC наблюдаются отклонения от нормы с интерференцией в области 35 фл. В мазке крови обнаружено небольшое количество незрелых гранулоцитов.
- › Независимо от наличия железодефицитной анемии у этого пациента наблюдалась агрегация тромбоцитов, возможно, в результате недостаточности еще до анализа
- › (Псевдо)тромбоцитопения с аномальной гистограммой PLT. Из-за наличия флага Platelet clumps (агрегация тромбоцитов) результат оценки числа тромбоцитов отмечен флагом «R» для проверки.
- › На предметном стекле обнаружено небольшое количество крупных тромбоцитов и агрегатов тромбоцитов.

ДИАГНОЗ: ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ С АГРЕГАЦИЕЙ ТРОМБОЦИТОВ, ИНФЕКЦИЯ РУКИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ



Выражаем особую благодарность сотрудникам компании Beckman Coulter за участие в составлении и подготовке этого сборника примеров и бесценный вклад в пополнение нашей базы данных:

Елена Сухачева, Ph. D.

Beckman Coulter Eurocenter, Ньон,
Швейцария

Ахмед Бентахар, врач, Ph. D.

Beckman Coulter, Майами, штат Флорида,
США

Мирта Гамез, MT (ASCP), CLS

Beckman Coulter, Бреа, штат Калифорния,
США

Каночиа Джонсон, MT (ASCP), CLS, MPM

Beckman Coulter, Бреа, штат Калифорния,
США

Дополнительная информация представлена на сайте
beckmancoulter.com/hematology

© 2025 Beckman Coulter, Inc. Все права защищены. Название Beckman Coulter, стилизованный логотип, а также знаки продукции и услуг компании Beckman Coulter, упомянутые в настоящем документе, являются товарными знаками или зарегистрированными товарными знаками компании Beckman Coulter Inc. в США и других странах.

Адреса и номера телефонов международных офисов компании Beckman Coulter указаны на сайте по адресу: www.beckmancoulter.com/contact

BR-369701 | 2023-11794, 2023-11797, 2023-11649, 2023-11791, 2023-11793

BCRU_BR_10510325_rev.1

