

Анализаторы цифровой морфологии в гематологии: обзор и рекомендации ICSH

Морфологический анализ мазка периферической крови, окрашенного по Романовскому, является важным элементом диагностики гематологических заболеваний. 1 Морфологический вид лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов может иметь решающее значение для выявления определенных гематологических болезненных состояний.

Традиционно морфологический анализ мазка крови выполняли методом ручной световой микроскопии. Хотя этот метод является золотым стандартом, он имеет недостатки, заключающиеся в том, что он трудоемкий, требует непрерывного обучения персонала и подвержен относительно большой изменчивости между наблюдателями. 2 Кроме того, существуют ограничения по пространству для хранения обычных предметных стекол, и трудно получить доступ к вторичным консультациям с использованием классического метода ручной микроскопии. Таким образом, возрастает потребность в разработке систем цифровой микроскопии, способных выполнять морфологический анализ мазков крови в автоматическом режиме

3 - 7

Первые разработки в этой области относятся к 1960-м годам. CELLSCAN, 8 Hematrak, 9 и система сканирующего микроскопа Cydac (Cydac) 10 были одними из первых внедренных автоматизированных систем морфологического анализа. Затем последовали другие системы, такие как компьютер автоматического распознавания лейкоцитов (LARC; Corning Medical, Роли, Северная Каролина), Coulter Diff3 и Diff4 (гистограмма Coulter S-Plus WBC, Coulter Electronics) и ADC500 (Abbott Laboratories). Однако эти ранние системы не обеспечивали значительных улучшений рабочего процесса, поскольку они были относительно медленными и демонстрировали ограниченную степень автоматизации.

В 1980-х годах область лабораторной гематологической диагностики образцов крови значительно продвинулась вперед с появлением проточных счетчиков клеток. Эти счетчики клеток были способны подклассифицировать лейкоциты и обнаруживать аномалии в лейкоцитах, красных кровяных тельцах и тромбоцитах с помощью флажков прибора. 12 Хотя эти платформы претерпели множество усовершенствований и сегодня стали неотъемлемой частью лабораторной гематологической диагностики, потребность в морфологическом анализе мазков крови по-прежнему сохраняется.

Совсем недавно были разработаны и представлены на рынке лабораторной гематологии более совершенные автоматизированные системы цифровой микроскопии: (a) CellaVision® DM96 , CellaVision® DM1200 , CellaVision® DM9600 (CellaVision AB); (б) Sysmex DI-60 (Sysmex Corp. Кобе, Япония/На базе платформы CellaVision DM1200); с) Вижн Хема (Вест

Медика); d) ИзиСелл (Корпорация Медика); (e) Nextslide (Nextslide Imaging LLC); (f) Cobas m511 (Roche Diagnostics); и НемаСАМ (Институт интегральных схем Фраунгофера IIS). На сегодняшний день большинство рецензируемых исследований было выполнено с использованием систем CellaVision и Sysmex.

В большинстве этих систем используется цифровая камера, соединенная с компьютерной системой. Цифровые изображения отдельных клеток затем используются в качестве исходного материала для компьютерной классификации на основе параметров анализа изображений клеток крови, таких как геометрические, цветовые и текстурные особенности

2 ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИЛЬНЫХ И СЛАБЫХ СТОРОНЫ ДОСТУПНЫХ ПЛАТФОРМ

Поисковая система PubMed использовалась для обзора литературы для поиска «Digital Imaging» и «CellaVision», концентрируясь на рецензируемых статьях. Полученные статьи затем использовались для выявления дополнительных публикаций в этой области. Мы также обсуждали новые инструменты и разработки с лидерами мнений в этой области на научных встречах. На основе этой информации мы создали базу данных рецензируемых статей и инструментов цифровой обработки изображений, представленных на рынке.

DM96, DM1200 и DM9600 CellaVision AB (Лунд, Швеция)

Системы DM (далее CellaVision) (CellaVision AB) представляют собой автоматизированные цифровые анализаторы изображений, которые находят клетки в мазке крови, захватывают изображения клеток, предварительно классифицируют клетки с помощью программного обеспечения для анализа изображений, а затем отображают изображения на экране компьютера. Анализатор сканирует часть предметного стекла для микроскопии и автоматически идентифицирует соответствующую область анализа (монослой), в которой он находит и захватывает изображения масла X50 (эритроциты, эритроциты) или масла X100 (лейкоциты, лейкоциты) клеток крови. мазок. 4 Программное обеспечение предварительно классифицирует лейкоциты для автоматического дифференциального подсчета мазков периферической крови или цитоспиновых слайдов биологических жидкостей и предварительно характеризует эритроциты по морфологическим аномалиям. Распознавание типов клеток основано на искусственной нейронной сети, которая анализирует цифровые изображения и предварительно классифицирует клетки. Анализатору требуется квалифицированный морфолог для просмотра всех клеток и переклассификации всех неидентифицированных клеток, прежде чем можно будет опубликовать результаты.

Основная технология, лежащая в основе Diffmaster Octavia (представленного в 2001 г.), который был предшественником серии

гематологических инструментов CellaVision, была обобщена Роном Хагнером и Питером Уилсоном. 14 С момента своего появления в 2003 году платформа широко оценивалась в рецензируемой литературе. 5 , 6

2.1.1 Дифференциал лейкоцитов

Kratz и соавт. задокументировали, что предварительная классификация лейкоцитов была наиболее точной для сегментоядерных нейтрофилов (92,5% правильно классифицированы), лимфоцитов (96,4%) и моноцитов (81,4%); задания предварительной классификации были аналогичным образом воспроизведены для базофилов, но не для эозинофилов (63,2%). 4 Технологи согласились с 82% классификаций прибора. Бриггс и др. баналогичным образом сообщалось о плохом обнаружении незрелых гранулоцитов, эозинофилов и базофилов; они сообщили, что дифференциальная диагностика с CellaVision выполнялась быстрее, чем с ручной микроскопией. Бриггс и др. сообщили, что общая точность предварительной классификации CellaVision составила 89,2%. Авторы отметили, что субъективная классификация незрелых гранулоцитов по более раннему или более позднему классу зрелости также является ошибкой человека. Cornet et al 15 и Billard et al 16 указали на неспособность идентифицировать лимфобласты. Rollins-Raval и соавторы обнаружили, что в зависимости от популяции пациентов точность CV составляла от 87,2% до 95,4%. Они отметили, что CellaVision было трудно надежно идентифицировать незрелые гранулоциты, плазматические клетки и бласты. 17Eilertsen et al . 18 использовали обобщенные линейные смешанные модели для определения эффектов предварительной и повторной классификации, а также различий между мазками и между технологиями в подсчетах бластов. Они обнаружили значительную разницу между количеством бластов при предварительной классификации и повторной классификации ($P = 0,009$). Не было никаких существенных различий между дубликатами мазков ($P = 0,621$) или между лаборантами ($P = 0,542$). Одной только функции предварительной классификации было достаточно, чтобы убедиться в отсутствии взрывов в образцах, отмеченных автоматическим анализатором Sysmex XE-5000. Напротив, Парк и др. 19обнаружили, что обнаружение базофилов и палочкоядерных нейтрофилов было плохим, но обнаружение бластов показало высокую чувствительность и специфичность. В своем исследовании времени и производительности для образцов с лейкопенией авторы установили, что, исследуя дополнительные 90 клеток на предметном стекле, они могут достичь более надежного дифференциального подсчета с дополнительным временем примерно 40 секунд, затрачиваемым на каждое предметное стекло.

Lee и соавт. оценили 359 предметных стекол с аномальными результатами с помощью ручной микроскопии и CellaVision DM96 с повторной классификацией при необходимости. 20 В целом они обнаружили, что корреляция между DM96 и ручной микроскопией была такой же хорошей

или лучше, чем опубликованные данные. Коэффициенты корреляции варьировали от 0,99 для бластов до 0,72 для метамиелоцитов. Авторы предложили несколько объяснений отличной корреляции между ручной микроскопией и результатами DM96:

Авторы признали, что их выбор патологических мазков крови не был случайным; мазки были отобраны для включения примеров аномалий лейкоцитов.

Технологи каждой участвующей лаборатории анализировали только препараты из своих больниц. Поскольку в каждой лаборатории было только 2–3 технолога, существовала высокая вероятность того, что один и тот же лаборант вручную прочитает предметное стекло, а также реклассифицирует результаты DM96.

Исследование, как и многие другие отчеты, было сосредоточено на результатах переклассифицированных клеток, а не на автоматических предварительно классифицированных результатах. Хотя именно так DM96 будет использоваться в клинической практике, полученные в результате исследования в конечном итоге оценивают способность технологов идентифицировать клетки на экране компьютера, а не проверяют способность алгоритмов DM96 классифицировать клетки. Таким образом, исследование может быть не в состоянии проверить возможность полной автоматизации анализа PBS.

Stouten и коллеги проанализировали 6945 мазков крови, содержащих примерно 1,4 миллиона клеток. Они пришли к выводу, что CellaVision имеет отличные характеристики для пяти «нормальных» классов WBC, а также для взрывных работ. 21 В другом исследовании Riedl et al разместили инструменты CellaVision в каждой из четырех различных клинических лабораторий в Нидерландах. 22 Они смогли продемонстрировать, что инструменты дали воспроизводимые результаты предварительной классификации нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов. Бластные клетки также были идентифицированы правильно. Классификация базофилов показала более высокую вариабельность из-за небольшого количества этих клеток, присутствующих в образцах.

Amundsen et al.²³ сообщили, что количество нейтрофилов в CellaVision очень хорошо сравнимо со стандартом проточной цитометрии даже при очень низком количестве нейтрофилов. Vuogo и соавт. ²⁴ сравнили подсчет моноцитов с помощью автоматического гематологического анализатора, проточной цитометрии, оптической микроскопии и цифрового морфологического анализатора. Они обнаружили, что оптическая микроскопия или цифровой анализ изображений не обеспечивают удовлетворительного уровня точности для подсчета моноцитов, которых обычно очень мало в периферической крови.

Vaughan и др. ²⁵ провели оценку CellaVision в Африке. Из 149 рассмотренных образцов 53% образцов были положительными на ВИЧ.

Результаты до и после классификации DM96 сравнивали с ручным дифференциальным подсчетом. Точность до и после классификации была аналогична результатам, полученным в развитых странах. Реклассификация потребовалась для 16% клеток. Неправильная классификация была высокой для эозинофилов (32%), бластов (34%) и базофилов (94%).

2.1.2 Морфология эритроцитов и CellaVision ARBCA

CellaVision ARBCA (Advanced Red Blood Cell Application) было разработано с использованием искусственной нейронной сети. Он учитывает большое количество признаков, включая размер, округлость, размер и форму центральной бледности, а также распределение насечек по границе для классификации эритроцитов. 26 Он группирует эритроциты в 21 морфологическую категорию на основе цвета, размера, формы и включений, включая анизоцитоз, микро- и макроцитоз, полихромазию и гипохромазию, пойкилоцитоз, клетки-мишени, шистоциты, шлемовидные клетки, серповидные клетки, сфероциты, эллиптоциты, овалоциты, каплевидные клетки, стоматоциты, акантоциты и эхиноциты. Также классифицируются включения телец Хауэлла-Джолли, телец Паппенгеймера и паразитов.

В недавней статье Huisjes et al 27 проанализировали образцы 90 пациентов с наследственной гемолитической анемией и 32 контрольных пациентов с помощью CellaVision ARBCA, чтобы улучшить и стандартизировать диагностику этих заболеваний. Они обнаружили, что DM96 является полезным инструментом скрининга для обнаружения и количественного определения различных морфологических изменений, характерных для различных форм наследственной гемолитической анемии.

Hervent и соавт. сравнили использование ARBCA для подсчета шистоцитов до и после переклассификации клеток с эталонным ручным микроскопическим методом в соответствии с критериями ICSH. 28 Они сообщили об очень высокой чувствительности, но довольно низкой специфичности, требующей частой переклассификации оператором. Около двух третей эритроцитов, первоначально классифицированных программным обеспечением как шистоциты, пришлось переклассифицировать в другие категории (ложноположительные клетки). Около четверти всех эритроцитов, в конечном итоге классифицированных оператором как шистоциты, были переназначены из других категорий (ложноотрицательные клетки). Высокая вариабельность между наблюдателями показала, что основной проблемой при анализе шистоцитов остается морфологическое определение шистоцита.

Egele и соавт. сравнили чувствительность и специфичность пре- и постклассификации каплевидных клеток с помощью ARBCA в 10 нормальных мазках крови и в 46 мазках крови пациентов, в которых присутствовали слезоточивые клетки. Они обнаружили повышенную

чувствительность ARBCA к каплевидным клеткам по сравнению с ручной микроскопией, что приводит к завышению оценки каплевидных клеток на 20-30% 29 .

Egele et al. дополнительно оценили ARBCA на 16 мазках периферической крови, в которых присутствовали шистоциты, а также на 10 нормальных предметных стеклах. Предварительная классификация нормальных мазков крови показала менее 1,4% шистоцитов; у пациентов с заболеваниями, связанными с шистоцитами, у 15 из 16 число шистоцитов составляло 3,2% и выше. 21 , 30

Следует отметить, что прямое сравнение результатов различных исследований ARBCA затруднено, поскольку значения отсечки эритроцитов могут быть скорректированы пользователем.

Перекрытие эритроцитов иногда ложно определяется CellaVision как макроцитоз 5 , 6 , 16. Horn et al. сообщают о низкой чувствительности 33% для агглютинации эритроцитов. 31 Они также сообщили о высокой специфичности, но различной чувствительности для морфологических аномалий эритроцитов с использованием DM96. Чувствительность к серповидно-клеточным и стоматоцитам достигала 100%.

Criel et al оптимизировали точки отсечки между отрицательными и положительными результатами программного обеспечения. 32 Это позволило им достичь чувствительности, превышающей 80% для «критических» категорий эритроцитов (клетки-мишени, каплевидные клетки, сфероциты, серповидноклеточные клетки и паразиты), в то время как специфичность превысила 80% для других морфологических категорий эритроцитов. Результаты вариабельности внутри цикла, между циклами и между наблюдателями были клинически приемлемыми. Однако оценка изображений опытным наблюдателем оставалась необходимой.

Флорин и др. 33 оценили ARBCA для скрининга и последующего наблюдения за малярией. Они обнаружили, что чувствительность приложения была слишком низкой, чтобы его можно было использовать в качестве метода проверки. Тем не менее, приложение может играть роль в последующем наблюдении за паразитемией.

Имеются сообщения о случаях обнаружения клеточных включений, таких как бактерии 34 и индуцированные ганцикловиром включения, подобные тельцам Хауэлла-Джолли, с помощью DM96. 35

Racsa et al [36] ретроспективно проанализировали 124 мазка крови Plasmodium и 6 Babesia. Уровень обнаружения паразитемии с помощью CellaVision составил 63% при уровне паразитемии <0,1%; 87% при уровне

паразитемии от 0,1% до <1,0%; 94% при уровне паразитемии от 1,0% до 2,49%; и 100% при уровне паразитемии от 2,5% до >10%. Это указывало на то, что частота обнаружения с помощью CellaVision увеличивалась при более высокой степени паразитемии. Авторы отмечают, что CellaVision не одобрена FDA США для обнаружения внутриклеточных паразитов.

2.1.3 Сгустки тромбоцитов

Gulati et al [37] собрали 102 образца крови у 79 пациентов в возрасте от 0 дней (новорожденные) до 82 лет. Они сообщили о неспособности CellaVision обнаруживать скопления тромбоцитов. Они обнаружили, что чувствительность обнаружения скоплений тромбоцитов варьировалась от 40,4% до 82,8% в зависимости от того, искал ли пользователь скопления или нити фибрина только на экране WBC или на всех экранах WBC и PLT.

Подобные результаты были получены Billard et al. в 521 образце новорожденных и младенцев. 16 Это в основном связано с появлением скоплений тромбоцитов за пределами области, просматриваемой CellaVision, например, в перьях и боковых краях мазка.

Gao и соавт. 38 сравнили 127 мазков периферической крови с помощью ручной микроскопии, автоматического гематологического анализатора и CellaVision DM96. Общая производительность системы DM96 для подсчета тромбоцитов была аналогична как автоматическим гематологическим анализаторам, так и ручной оценке тромбоцитов. Графики Бленда-Альтмана не показали систематической ошибки.

2.1.4 Жидкости организма

Riedl et al 39 проанализировали 177 биологических жидкостей (спинномозговую жидкость [ЦСЖ] и брюшную жидкость, а также жидкость для непрерывного амбулаторного перитонеального диализа) с помощью CellaVision и сравнили результаты с ручной микроскопией. Точность предварительной классификации составила 90 % для спинномозговой жидкости и 83 % для других жидкостей. Коэффициенты корреляции для постклассификации варьировались от 0,92 до 0,99 для спинномозговой жидкости и от 0,83 до 0,98 для других жидкостей, что указывает на возможность использования CellaVision в клинической практике для анализа жидкостей организма. Этот метод одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

2.1.5 Педиатрические пробы

Billard et al . 16 сообщили, что обнаружение лимфобластов показало низкую чувствительность и специфичность в педиатрических образцах и что мазки крови новорожденных показали самые низкие показатели общей точности. Авторы предполагают, что высокий уровень ошибочной классификации может быть результатом повышенной хрупкости клеток у маленьких детей. Действительно, распространение крови с высоким гематокритом порождает повышенное количество поврежденных клеток. 16 Поэтому образцы от новорожденных и от пациентов с лейкемией могут потребовать ручной проверки. Преимуществом CellaVision была экономия времени при сканировании лейкоцитов для диагностики болезней накопления. Напротив, Rollins-Raval et al 17 обнаружили, что идентификация бластов в педиатрической популяции имеет превосходную положительную прогностическую ценность и чувствительность (94,7% и 90,5%).

2.1.6 Скорость рассмотрения

Имеющиеся в литературе данные об экономии времени, достигнутой с помощью CellaVision, различны. Скорость, с которой слайды просматриваются с помощью CellaVision DM96 (примерно 30 слайдов в час), по оценкам, на 10-25% выше, чем при ручном дифференциале, даже после ручной реклассификации. 40 Точная скорость зависит от патологии пациента, если таковая имеется, и навыков пользователя. 4 , 6 Можно ожидать, что скорость просмотра будет ниже в загруженных лабораториях с большим количеством образцов с низким количеством лейкоцитов, а также с аномальными клетками.

2.1.7 Опрос пользователей

VanVranken и соавт . 41 использовали анкету для определения восприятия 81 пользователя CellaVision по 5-балльной шкале Лайкерта. Они обнаружили, что из 37 (46%) респондентов 35,7% «полностью согласны» или «согласны» с утверждением, что «инструменты цифровой визуализации трудно использовать с неонатальными образцами», тогда как 42,9% «полностью не согласны» или «не согласны». ».

Преимущества использования CellaVision, которые 37 респондентов (46%) оценили как самые сильные, включали снижение зрительного напряжения, согласованность результатов пациентов и преимущества в обучении персонала. Респонденты сообщили о заметных ограничениях инструмента, включая трудности с точной оценкой количества тромбоцитов и морфологии эритроцитов. Небольшой отдельный опрос 8 человек, не использующих CellaVision, показал, что факторы, влияющие на решение их лаборатории продолжить ручную микроскопию, включали стоимость, доступность CellaVision, сложность перехода, небольшое количество пациентов, административные проблемы и опасения по поводу сроков выполнения работ.

Интегрированная система обработки слайдов DI-60 (Sysmex, Кобе, Япония)

Система DI-60 была первым полностью интегрированным анализатором изображений клеток на рынке. Он состоит из двух гематологических анализаторов Sysmex XN, устройства Sysmex для изготовления/окрашивания слайдов SP-10 и прибора CellaVision. Таким образом, один образец, помещенный на это автоматизированное устройство, может предоставить результат полного анализа крови (ОАК), выполнить подготовку мазка крови, а также определить местоположение и идентификацию клеток. 42

В системе DI-60 используется такое же программное обеспечение и модифицированное аппаратное обеспечение (система объективов камеры), что и в анализаторе CellaVision DM1200. Для контроля качества определения местоположения клеток слайды с определением местоположения клеток (недавно взятые и свежеокрашенные образцы крови с нормальным количеством лейкоцитов) анализируются через регулярные промежутки времени и после изменений в процедурах окрашивания или окрашивающих растворах. 42 Производительность системы DI-60 была всесторонне оценена в недавних исследованиях. 42, 43 Классификация лейкоцитов по шкале DI-60 была приемлемой как для нормальных, так и для аномальных образцов с улучшениями после проверки пользователем. Однако классификация эритроцитов на основе критериев ICSH показала заметные различия между DI-60 и ручным подсчетом, что указывает на необходимость новых критериев классификации эритроцитов для цифровых анализаторов морфологии клеток. 42, 44 Что касается включений эритроцитов, недавнее исследование Park et al 44 показали, что DI-60 может вызывать ложноотрицательный результат из-за неправильной классификации малярийных паразитов не только при низкой паразитемии ($<1\%$), но даже при уровне паразитемии до $6,3\%$. Это исследование подчеркнуло тот факт, что ручное рассмотрение слайдов может по-прежнему быть обязательным для скрининга на малярию и что DI-60 можно использовать только в качестве дополнительного инструмента для диагностики малярии.

Хотя оценка количества тромбоцитов с помощью DI-60 показала очень высокую корреляцию с результатами, полученными с помощью Sysmex XN, DI-60 занижал количество тромбоцитов в образцах с выраженным тромбоцитозом. 42

Производительность автоматизированных цифровых анализаторов изображений клеток сильно зависит от качества мазков крови и/или красителя, используемого для точной идентификации клеток. В недавнем исследовании сравнивали применимость различных методов окрашивания к DI-60: окрашивание RAL по Райту-Гимзе (RAL, RAL Diagnostics, Бордо,

Франция), окрашивание YD по Райту-Гимзе (YD, YD Diagnostics, Yongin, Корея) и модифицированное окрашивание. Окраска по Лейшману-Гимзе (MLG, Merck). 44 В целом, результаты, полученные с помощью DI-60 с использованием этих методов окрашивания, показали приемлемое соответствие и корреляцию с ручным подсчетом; однако каждый метод окрашивания различался с точки зрения деталей аналитических характеристик и возможного влияния на эффективность лаборатории. Как уже упоминалось, CellaVision предлагает SmearChecker 45, который оценивает качество мазка, интенсивность окрашивания и цвет мазка. В эпоху анализа цифровых изображений потребуется дальнейшая корректировка и оптимизация традиционных методов окрашивания для применения к этим новым платформам в соответствии с ситуацией в каждой лаборатории.

2.2.1 Обзор производительности системы CellaVision

Во многих исследованиях дифференциальный подсчет лейкоцитов на CellaVision сравнивался с ручным дифференциальным подсчетом с помощью стандартного эталонного метода. 46 Однако неточность ручного дифференциального подсчета увеличивается с клетками с низкой заболеваемостью, например, с базофилами.

Предварительную классификацию морфологических аномалий эритроцитов с помощью CellaVision сравнивали с золотым стандартом ручной микроскопии, но различия в навыках ручной микроскопии между учеными, а также отсутствие точных определений морфологических аномалий повлияли на результаты повторной классификации.

Преимущества использования CellaVision по сравнению с использованием микроскопа включают в себя возможность удаленного обзора и снижение утомляемости и утомляемости глаз. Одновременное отображение всех ячеек класса помогает оператору правильно идентифицировать конкретный тип ячеек. 15, 16 Еще одним преимуществом цифровых анализаторов морфологии является то, что клетки легко прослеживаются и могут быть легко извлечены для обзора или если требуется второе мнение. 4, 6 Кроме того, обучение и оценка технического персонала и резидентов могут быть стандартизированы, а обеспечение качества (QA) и проверка квалификации дифференциалов WBC и обзоров RBC могут быть легко выполнены.

В целом, платформа CellaVision признана как минимум удовлетворительной или приемлемой для нормального дифференциального подсчета лейкоцитов и для предварительной классификации морфологии эритроцитов. Литература несколько неубедительна в отношении способности CellaVision правильно идентифицировать аномальные лейкоциты, особенно

бласты, а также плазматические клетки и незрелые гранулоциты. Снижение точности классификации незрелых гранулоцитов может быть отчасти связано с субъективностью классификации этих типов клеток, но различия, выявленные технологом, обычно находились в пределах одной стадии созревания. 6, 17 Большинство данных в литературе указывают на то, что использование CellaVision может привести к более быстрому просмотру, особенно в условиях с низкой частотой аномальных клеток. Тем не менее, неясно, может ли CellaVision значительно сократить время обработки в условиях с популяциями пациентов с высокой частотой низкого количества лейкоцитов и аномальных клеток.

Из-за этих ограничений образцы от новорожденных и пациентов с подозрением на лейкемию или другие заболевания, которые могут вызывать наличие патологических лейкоцитов и эритроцитов, могут потребовать изучения с помощью ручной микроскопии. То же самое относится к подозрению на диспластические клетки, шистоциты, внутриклеточные инфекции, агглютинаты эритроцитов и скопления тромбоцитов. Таким образом, в зависимости от популяции пациентов, от 10 до 20% всех предметных стекол может по-прежнему требовать ручного микроскопирования. Следует, однако, отметить, что морфологию этих патологических клеток (например, диспластических клеток) все еще можно оценить с помощью изображений, созданных системой цифрового микроскопа, тем самым уменьшая количество дополнительных ненужных ручных оценок. Дальнейшее совершенствование модулей цифровой обработки изображений, безусловно, улучшит обнаружение и классификацию определенных типов патологических клеток (например,

Vision Nema (West Medica, Перхтольдсдорф, Австрия)

Согласно рекламным материалам, распространяемым Vision Nema, автоматический анализатор гематологических изображений Vision Nema предлагает автоматический анализ и предварительную классификацию клеток крови. Система обеспечивает детальный анализ лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов. Анализатор Vision System Ultimate может загружать до 200 слайдов одновременно. Доступны и другие системы, которые могут загружать один, 4 и 8 слайдов одновременно. Отдельный модуль позволяет автоматизировать как толстые, так и тонкие мазки для диагностики малярии. Компания также предлагает модули для идентификации и предварительной классификации клеток в образцах костного мозга, биологических жидкостях и цитологии шейки матки. К сожалению, рецензируемой литературы по этому прибору нет.

EasyCell Assistant (Medica Corporation, Бедфорд, Массачусетс, США)

Компания производит системы гематологической визуализации под названием EasyCell Assistant, которые распространяются Medica Corporation, Sysmex и Horiba Medical. Приборы могут обнаруживать 100 или 200

лейкоцитов в мазке крови и предварительно классифицировать их по типам клеток. Анализатор также предоставляет изображения эритроцитов и оценку тромбоцитов. К сожалению, рецензируемой литературы по этому прибору нет.

Nextslide (Nextslide Imaging, LLC, Кливленд, Огайо, США)

Ю и его коллеги оценили Nextslide Digital Review Network, автоматизированную систему цифровой обработки изображений. Система включает в себя приложения для обработки изображений, управления ими и онлайн-просмотра; он сканирует изображения эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и незрелых клеток со 100-кратным увеличением. Прибор имеет пропускную способность 26 слайдов в час. Используя в общей сложности 479 образцов крови, были проведены сравнения с ручной микроскопией и с CellaVision DM96. Образцы включали «нормальные» мазки, а также широкий спектр клинических состояний. В целом, было хорошее согласие между ручной микроскопией и Nextslide. Аналогичная корреляция наблюдалась между Nextslide и CellaVision: при сравнении с CellaVision Nextslide давал в основном те же результаты, что и CellaVision, для нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, бластов и незрелых гранулоцитов. Коэффициенты корреляции для базофилов, атипичных лимфоцитов, и полосы были ниже. Среднее время просмотра на Nextslide составило 2,03 минуты, что очень выгодно по сравнению со средним значением 10,9 минут для ручного подсчета. Система может обрабатывать слайды, подготовленные вручную, и не требует автоматического создания слайдов.

На момент написания этой статьи связаться с продавцом для комментариев не удалось.

COBAS 511 (Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана, США)

Винкельман и его коллеги недавно описали новый прототип прибора Roche Cobas m511. Платформа представляет новый метод «рисования» или «печати» известного объема неразбавленных клеток крови с антикоагулянтом в виде монослоя на предметном стекле. После окрашивания автоматизированная технология на основе слайдов и мультиспектральная визуализация используются для визуализации, подсчета и характеристики клеток крови, для подсчета клеток и индексов, а также для получения дифференциала из 5 частей на 600 ядерных клетках на предметном стекле. В модуле с большим увеличением сухая линза с увеличением 50X используется для классификации типов лейкоцитов, оценки эритроцитов и тромбоцитов, а также для обзора клеточной морфологии. Авторы отмечают, что «оптические системы предназначены для получения качественного изображения без применения масляной иммерсии». Прибор может одновременно предоставлять как количественную, так и морфологическую информацию. Это также устраняет необходимость в отдельных создателях слайдов, красителях и лазерах.

Изображения предварительно классифицированных клеток отображаются на экране компьютера для повторной классификации, аналогично CellaVision. Корреляционные исследования с использованием 1263 образцов, сравнивающие прототип прибора m511 с Sysmex XE, показали отличные корреляции.

Брейгель и его коллеги сообщили о результатах четырехцентрового многоцентрового исследования m511. Они обнаружили хорошую повторяемость и воспроизводимость. 49 Согласно с ручной микроскопией составило около 95%. Корреляция с системой Sysmex XN была очень хорошей, с R Пирсона $>0,95\%$ для большинства параметров общего анализа крови. Обширные исследования чувствительности и специфичности различных типов патологических клеток (например, бластных клеток) еще предстоит провести.

НемаСАМ (Институт интегральных схем Фраунгофера IIS)

Система НемаСАМ была разработана для использования в гематологических лабораториях для дифференциального подсчета клеток крови. Он состоит из мощного микроскопа с моторизованным столиком, который может перемещаться вертикально и горизонтально с помощью компьютера. Ячейки представлены для обзора; функция перетаскивания позволяет легко переклассифицировать ячейки. Информацию о эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах и комментарии к отдельным образцам крови можно добавить вручную. Будущие разрабатываемые приложения могут включать обнаружение малярийных паразитов и автоматическое распознавание клеток костного мозга для исследования лейкемии. НемаСАМ сертифицирован в Европе как устройство для диагностики *in vitro* в соответствии с Законом о медицинских устройствах Европейского Союза. 50

2.7.1 Образование и исследования

Как отмечают многие авторы, в том числе VanVranken et al, 41 Hsu et al, 7 Horiuchi et al, 51 важные преимущества цифровой морфологии включают возможность легко консультироваться с коллегами, ссылаться на аномальные клетки, использовать архивные изображения для обучения, обеспечения качества и оценки компетентности. , архивирование, поиск и консультации экспертов с удаленных сайтов.

Horiuchi et al 51 сообщили, что программа проверки квалификации программного обеспечения CellaVision (CCS) была полезна для оценки качества работы лаборатории, для обучения, а также для хранения и распространения изображений клеток, которые будут использоваться для дальнейшей стандартизации и обучения.

Как продемонстрировали Marionneaux et al., цифровые изображения также могут позволить проводить научные исследования архивных цифровых изображений. 52 Простота сохранения цифровых изображений вместе с другой информацией о пациенте является еще одним преимуществом, согласно Riedl et al. 39

Marionneaux et al. подчеркнули потенциальное использование DM96 в качестве быстрого инструмента для скрининга вариантов атипичного хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). 53 Изображения лимфоцитов CLL от DM96 были реклассифицированы по морфологическим подтипам лимфоцитов, чтобы облегчить обнаружение типичных или атипичных вариантов CLL.

Alferez et al. использовали платформу DM96 для автоматической классификации атипичных лимфоидных В-клеток. 40 , 54 Они смогли разделить пять различных типов лимфоидных клеток на основе изображений DM96, 36 подтверждая возможность того, что цифровая визуализация сама по себе может позволить более точную подклассификацию лейкоцитов.

Аналогичные результаты были получены группой Herishanu et al, 55 , которые продемонстрировали, что морфологический анализ, предоставляемый DM1200, может быть быстрым и надежным инструментом для повышения эффективности клинических лабораторий в диагностике ХЛЛ. Herishanu и коллеги также исследовали абсолютное количество моноцитов у пациентов с ХЛЛ и обнаружили хорошую корреляцию между системой CellaVision DM1200 и ручным подсчетом. 56

Липпи и др. использовали DM96 для исследования ложного гемолиза в образцах цельной крови. 57 Они подтвердили, что призраки эритроцитов могут быть непригодны для скрининга ложного гемолиза. Они также пришли к выводу, что DM96 можно использовать для обнаружения гемолиза.

Mahe и коллеги обнаружили хорошую корреляцию в подсчете ретикулоцитов между CellaVision DM96, автоматическим анализатором Beckman Coulter LH750 и ручным подсчетом ретикулоцитов. 58

3 РЕКОМЕНДАЦИИ

На основе обзора исследований, опубликованных в научной литературе, Рабочая группа по цифровой визуализации теперь рекомендует следующие спецификации для рутинного использования и экспериментальной оценки систем, основанных на автоматизированной цифровой оценке окрашенных мазков периферической крови.

Надлежащее использование цифровых изображений в сочетании с автоматическим счетчиком клеток

Автоматические счетчики клеток последнего поколения очень хорошо справляются с идентификацией нормальных клеток и образцов с количественными отклонениями. Оценка неточности и неточности по сравнению с ручным эталонным методом указывает на хорошие результаты для нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов ($r = 0,974-0,888$), в меньшей степени для моноцитов ($r = 0,757-0,490$) и плохие для базофилов ($r = 0,532-0,078$). 59 Многие инструменты также имеют выделенные каналы, которые позволяют маркировать качественные клеточные аномалии с очень низкой частотой ложноотрицательных результатов. Морфологические флаги этих инструментов показывают различные уровни чувствительности и специфичности. 60 Это может потребовать дальнейших исследований, таких как оценка количества клеток, кривых распределения, цитограмм и флагов, интегрированных с возрастом и полом пациента, дельта-проверки и клинических данных, если они доступны. Многие лаборатории разработали собственные компьютерные алгоритмы и правила для определения того, какие образцы следует мазать и окрашивать, или используют модификации опубликованных рекомендаций, например рекомендаций Международной группы консенсуса по гематологическому обзору. 61 Этап морфологического обзора часто можно быстро выполнить с помощью цифровой морфологии. Оператор может проверить дифференциал на цифровых изображениях и, при необходимости, также выполнить ручной микроскопический просмотр в качестве окончательной проверки.

Ниже приведены общие рекомендации ICSH для процесса проверки результатов автоматических счетчиков помеченных ячеек:

Выбор образцов для оцифровки должен основываться на правилах, использующих системы маркировки автоматизированного анализатора учреждения, а также на автоматизированных правилах, основанных на конкретных потребностях лаборатории.

Возможно, что аномальные клетки, которые активируют флаги, когда автоматический счетчик клеток крови обрабатывает тысячи сигналов, не будут представлены в ограниченном количестве клеток, отображаемых в виде цифровых изображений. Например, распределение патологических клеток, ограниченное краями предметного стекла, может привести к их отсутствию на цифровых изображениях. Поэтому мы рекомендуем всегда согласовывать флаги автоматизированного анализатора с отчетом цифрового изображения. При наличии каких-либо несоответствий следует провести ручную дифференциацию с микроскопом.

Могут быть существенные различия между цифровыми системами, в которых используются слайды, подготовленные и окрашенные вручную, и системами, в которых используются автоматические производители слайдов и красители. Хотя в последнем случае мазки и окраски стандартизированы, корреляционные исследования различий в морфологических деталях и

совпадении цветов между двумя методами часто отсутствуют. В автоматически подготовленных пленках клетки могут казаться больше и тоньше, и могут быть хроматические различия по сравнению с клетками, окрашенными паноптическими красителями. 44 , 62 , 63 В присутствии аномальных клеток или в педиатрических образцах лимфоцитов различия в размере, толщине и цвете могут привести к неправильной идентификации клеток, что часто приводит к переоценке бластных клеток. 18

Мы настоятельно рекомендуем, чтобы операторы обучались этой «новой морфологии» так же, как они обучаются интерпретации цитогрaмм автоматических счетчиков клеток. Доступные сборники оцифрованных изображений клеток недостаточно полны, чтобы исключить ошибки в классификации клеток. Поэтому производители инструментов обязаны предоставить как можно больше изображений аномальных клеток, окрашенных и подготовленных как ручными, так и автоматическими методами.

Морфологические корреляционные исследования должны быть выполнены для правильной интерпретации и использования новой автоматизированной оцифрованной морфологии.

Преимущества систем CellaVision по сравнению с ручной микроскопией перечислены в таблице 1 .

Таблица 1. Преимущества систем на основе цифровых изображений по сравнению с ручным просмотром включают следующее.

Включить удаленный просмотр (но примерно 10-20% слайдов все еще могут нуждаться в ручном просмотре)
Цифровое архивирование, простой поиск мазков крови.
Снижается утомляемость, утомляемость глаз.
Может снизить затраты на рабочую силу (но квалифицированная рабочая сила по-прежнему необходима).
Содействие морфологическому образованию, контролю качества, обучению и рецензированию в цифровом формате.

Ситуации, в которых CellaVision имеет ограничения и может потребоваться ручная микроскопия, перечислены в Таблице 2 . Рекомендации в основном основаны на научном опыте, опубликованном для CellaVision.

Таблица 2. Ситуации, в которых CellaVision имеет ограничения и для которых следует рассмотреть возможность ручной микроскопии

Все образцы от новорожденных и от больных лейкемией.

Подозрение на наличие патологических типов клеток, включая бласты, плазматические клетки и незрелые гранулоциты.

Подозрение на диспластические клетки.

Подозрение на шистозиты.

Скрининг на наличие внутриклеточных паразитов (например, малярии, бабезии, других паразитов).

Агглютинирует эритроциты.

Сгустки тромбоцитов (из-за расположения в перьях и боковых краях).

Стандартизация

Поскольку большая часть литературы по стандартизации цифровых изображений относится к визуализации всего предметного стекла, они применимы к цифровым анализаторам только в общих чертах, а не как конкретные рекомендации для цифровых анализаторов.

Необходимость стандартизации цифровых изображений была подчеркнута Яги и Гилбертсоном еще в 2005 году ⁶⁴. Они отметили многочисленные препятствия на пути к стандартизации; они включали значительные различия между лабораториями в обработке и окрашивании тканей, а также в аппаратном и программном обеспечении, используемом для идентификации и классификации различных типов клеток. ^{64 65} С момента публикации их статьи Digital Imaging значительно развилась и расширилась; однако цель стандартизации области все еще далека.

Несколько профессиональных организаций опубликовали документы, касающиеся различных аспектов стандартизации цифровых изображений.

Эти публикации включают следующее:

Колледж американских патологоанатомов опубликовал руководство по валидации изображений всего предметного стекла на наличие патологии ⁶⁵.

FDA и ICC (Международный консорциум по цвету) совместно спонсировали саммит по цвету в медицинской визуализации. ⁶⁶

DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) опубликовал дополнение к своему стандарту, в котором представлены классы Image Information Object Definition (IOD) и Service-Object Pair (SOP) для визуализации всего слайда (WSI). ⁶⁷ Хотя этот документ в основном сосредоточен на WSI (визуализация всего предметного стекла) в анатомической патологии, в настоящее время он, вероятно, является наиболее важным документом по стандартизации в цифровой гематологии.

Практические рекомендации

Цифровые анализаторы морфологии должны использовать высокое оптическое увеличение, по возможности x100 (масло).

В документе Яги и Гилбертсона, призывающем к стандартизации анализа цифровых изображений, они изложили шесть рекомендаций, которые остаются в силе и должны быть реализованы как можно скорее всеми производителями приборов для обработки цифровых изображений 64 :

Системы разных производителей должны иметь возможность обмениваться файлами изображений.

Стандарты должны позволять передавать информацию о базовых цветах и рекомендуемых параметрах отображения.

Изображения должны быть полезными для патологоанатома, не обязательно лучше или хуже, чем непосредственное исследование предметного стекла под микроскопом.

Должен присутствовать механизм объективной оценки качества изображения.

Должен быть разработан механизм корректировки и исправления мелких ошибок обработки тканей; в контексте цифровых анализаторов «обработка ткани» относится к качеству мазка и окраски, что обсуждалось в предыдущем разделе.

Общественная организация должна поддерживать патологоанатомов в разработке стандартов.

Производители должны сосредоточить свои усилия на следующем:

Повышение точности предварительной классификации лейкоцитов и эритроцитов.

Улучшите автоматическое распознавание и классификацию патологических типов клеток.

Стандартизируйте классификацию эритроцитов в соответствии с согласованными рекомендациями. Palmer и соавт. скорректировали пороговые значения по умолчанию для классификации морфологических аномалий в зависимости от клинической значимости. 68

Интеграция результатов счетчика клеток с цифровой визуализацией.

Рекомендации по валидации и верификации для гематологических лабораторий

Гематологические лаборатории, намеревающиеся использовать цифровую визуализацию, должны проводить сравнительные исследования между их предикатными методами (в большинстве случаев это будет ручная микроскопия) и цифровым методом. Необходимо оценить не менее 50 слайдов, охватывающих все типы клеток, включая аномальные клетки. Такие исследования особенно важны, если лаборатория переходит от ручной подготовки препаратов и окрашивания к автоматизированным методам.

Лаборатории, перешедшие с ручных методов на автоматизированные, должны уведомлять пользователей об изменении метода. Если возможно, производители должны предоставить пользователям высококачественные изображения клеток, приготовленных и окрашенных с помощью ручных и автоматических методов, с пояснениями, каких изменений следует ожидать

пользователям. Это особенно важно в условиях, когда образцы для внешней оценки качества (ВОК), отправленные местными регулирующими органами, готовятся с использованием методов, отличных от используемых в лаборатории.

Лаборатории должны сосредоточить свои анализы мазков крови на наиболее важных с клинической точки зрения данных, тем самым уменьшая нагрузку на морфологов; этого можно, например, достичь, концентрируясь на «критических» аномалиях. В 2016 году Criel et al 32 предложили «критические» категории для эритроцитов, включая серповидноклеточные клетки, шистоциты, слезные клетки, сфероциты и паразиты. 32 Аналогичного подхода придерживались Накашима и его коллеги. 69

4 РЕЗЮМЕ

Эта монография включает широкий обзор рецензируемой литературы по анализу цифровых изображений в клинических гематологических лабораториях, исчерпывающий обзор сильных и слабых сторон платформы CellaVision и других аналогичных инструментов на рынке, основанный на информации, доступной на момент публикации. Растущее количество цифровых инструментов обработки изображений делает стандартизацию и сравнение инструментов первоочередной задачей.

Поскольку CellaVision была одной из первых компаний, предложивших цифровой анализ изображений в лабораторной гематологии, и является лидером рынка, большинство исследований в этой области оценивают CellaVision. Мы сделали все возможное, чтобы процитировать и обсудить как можно больше рецензируемых статей. Из-за доступности технологии CellaVision в течение как минимум пятнадцати лет в литературе имеется большое количество статей, описывающих специфические особенности, возможности и ограничения приборов CellaVision. Мы с нетерпением ждем новых статей, посвященных особенностям приборов CellaVision или других производителей.

Недостатки нашего анализа могут включать изменчивость характеристик гематологических анализаторов цифровой морфологии из-за различий в популяции пациентов, из которых были получены образцы, используемых настроек прибора и навыков морфологов в переклассификации изображений клеток. Кроме того, у некоторых поставщиков не было подробных спецификаций некоторых новых инструментов. Во многих опубликованных исследованиях отсутствовали заявления о раскрытии информации; поэтому было неясно, в какой степени они спонсировались поставщиками.

Таким образом, наши данные документируют быстрое развитие цифровых анализаторов морфологии в лабораторной гематологии; в то же

время они обращают внимание на множество возможностей для усовершенствований в этой области.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Бейн БЖ . Диагноз по мазку крови . N Engl J Med . 2005 ; 353 (5) : 498-507 . _
- 2 Румке кл . Неточность соотношения двух процентов, наблюдаемая при дифференциальном подсчете лейкоцитов: предупреждение . Клетки крови . 1985 ; 11 (1) : 137-140 . _
- 3 Бентли С.А. Автоматизированный дифференциальный подсчет лейкоцитов: критическая оценка . Baillieres Clin Haematol . 1990 ; 3 (4) : 851-869 . _
- 4 Kratz A , Bengtsson HI , Casey JE , et al. Оценка производительности системы CellaVision DM96: дифференциация лейкоцитов с помощью автоматизированного анализа цифровых изображений, поддерживаемого искусственной нейронной сетью . Ам Джей Клини Патол . 2005 ; 124 (5) : 770-781 . _
- 5 Сили Х. , Динкелаар Р.Б. , ван Гелдер В. Исследование мазков периферической крови с помощью автоматизированной микроскопии; оценка diffmaster octavia и CellaVision DM96 . Джей Клини Патол . 2007 ; 60 (1) : 72-79 . _
- 6 Бриггс С. , Лонгэйр И. , Славик М. и др. Может ли автоматизированный анализ мазка крови заменить ручной дифференциальный анализ? Оценка автоматизированной системы анализа изображений CellaVision DM96 . Int J Lab Гематол . 2009 ; 31 (1) : 48-60 . _
- 7 Сюй Д. , Ли С.Х. Цифровая визуализация в гематологии . В: К. Коттке-Марчант , Б. Х. Дэвис , ред. Лабораторная гематологическая практика (1-е изд.): Оксфорд, Великобритания : Wiley-Blackwell; 2012 : 707-718 . _ _
- 8 Preston K, Jr Анализаторы лейкоцитов высокого разрешения: ретроспективные и проспективные . Прил. опт . 1987 ; 26 (16) : 3258-3265 . _
- 9 Рок В.А.-младший , Миале Дж.Б. , Джонсон В.Д. Обнаружение аномальных клеток в дифференциалах лейкоцитов: сравнение автоматизированной системы НЕМАТРАК с ручными методами . Ам Джей Клини Патол . 1984 ; 81 (2) : 233-236 . _
- 10 Прюитт Дж.М. , Мендельсон М.Л. Анализ клеточных изображений . Энн NY Acad Sci . 1966 год ; 128 (3) : 1035-1053 . _
- 11 Тацуми Н. , Пьер Р.В. Автоматическая обработка изображений. Прошлое, настоящее и будущее идентификации морфологии клеток крови . Клини Лаб Мед . 2002 ; 22 (1) : 299-315 , viii .
- 12 Буттарелло М , Плебани М . Автоматизированный подсчет клеток крови: современное состояние . Ам Джей Клини Патол . 2008 ; 130 (1) : 104-116 . _
- 13 Мерино А. , Пуигви Л. , Болду Л. , Альферес С. , Роделлар Дж . Оптимизация морфологии с помощью анализа изображений клеток крови . Int J Lab Гематол . 2018 ; 40 (Прил. 1) : 54-61 .
- 14 Хагнер Р. , Уилсон П. Автоматизированная цифровая клеточная морфология: исключение «ручного» из ручного дифференциала . В: К. М.

Уорд-Кук , К. А. Леман , Л. Э. Шофф , Р. Х. Уильямс , ред. Клиническая диагностическая технология: полный процесс тестирования . Вашингтон, округ Колумбия : ААСС Press; 2006 : 111-126 . _ _

15 Корне Э. , Перол Дж. П. , Труссар Х. Оценка эффективности и применимости системы CellaVision DM96 в рутинном анализе и у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями . Int J Lab Гематол . 2008 ; 30 (6) : 536-542 . _

16 Биллард М , Лэйни Э , Армугум П , Альберти К , Феннето О , Да Коста Л . Оценка автоматизированного микроскопа CellaVision DM в педиатрии . Int J Lab Гематол . 2010 ; 32 (5) : 530-538 . _

17 Роллинз-Раваль М.А. , Раваль Дж.С. , Контис Л. Опыт работы с CellaVision DM96 для дифференциальной диагностики периферической крови в большой многоцентровой академической больнице . Джей Патол Информ . 2012 ; 3 : 29 .

18 Эйлертсен Х. , Хенриксон К.Э. , Хагве Т.А. Использование CellaVision DM96 для проверки наличия взрывов в образцах, отмеченных Sysmex ХЕ-5000 . Int J Lab Гематол . 2017 ; 39 (4) : 423-428 . _

19 Парк С.Х. , Парк С.Дж. , Чой М.О. и др. Автоматизированная цифровая система идентификации морфологии клеток (CellaVision DM96) очень полезна для дифференциации лейкоцитов в образцах с качественными или количественными отклонениями . Int J Lab Гематол . 2013 ; 35 (5) : 517-527 . _

20 Ли Л.Х. , Мансур А. , Вуд Б. , Нельсон Х. , Хига Д. , Науглер К. Эффективность CellaVision DM96 в классификации лейкоцитов . Джей Патол Информ . 2013 ; 4 : 14 .

21 Стоутен К. , Ридл Дж.А. , Левин М.Д. , ван Гелдер В. Исследование мазков периферической крови: оценка производительности системы цифрового микроскопа с использованием крупномасштабной базы данных лейкоцитов . Int J Lab Гематол . 2015 ; 37 (5) : e137 — e140 .

22 Ридл Дж.А. , Стаутен К. , Сили Х. , Бунстра Дж. , Левин М.Д. , ван Гелдер В. Межлабораторная воспроизводимость морфологии крови с помощью цифрового микроскопа . J Lab Автомат . 2015 ; 20 (6) : 670-675 . _

23 Амундсен Э.К. , Урдал П. , Хагве Т.А. , Хольте М.Р. , Хенриксон К.Э. Абсолютный подсчет нейтрофилов с помощью автоматических гематологических инструментов точен и точен даже при очень низких уровнях . Ам Джей Клин Патол . 2012 ; 137 (6) : 862-869 . _

24 Буоро С. , Мойоли В. , Сегеззи М. и др. Оценка и сравнение автоматизированного гематологического анализатора, проточной цитометрии и цифрового морфологического анализатора для подсчета моноцитов . Int J Lab Гематол . 2018 ; 577 - 585 .

25 Воан Дж.Л. , Лунат С. , Алли Н. Оценка точности CellaVision DM96 у населения с высокой распространенностью ВИЧ в Южной Африке . Afr J Lab Med . 2016 ; 5 (1) : 313 .

26 Эгеле А. , Стоутен К. , ван дер Хеул-Ньювенхуйсен Л. и др. Классификация нескольких морфологических аномалий эритроцитов с

помощью цифровой визуализации DM96 . Int J Lab Гематол . 2016 ; 38 (5) : e98 — e101 .

27 Хьюисес Р. , ван Солинге В.В. , Левин М.Д. , ван Вийк Р. , Ридл Дж.А. Цифровая микроскопия как скрининговый инструмент для диагностики наследственной гемолитической анемии . Int J Lab Гематол . 2018 ; 40 (2) : 159-168 . _

28 Хервент А.С. , Годфруа М. , Ковелье Б. , Биллиет Дж. , Эммерехтс Дж . Оценка анализа шистоцитов с помощью нового автоматизированного приложения для цифровой морфологии клеток . Int J Lab Гематол . 2015 ; 37 (5) : 588-596 . _

29 Эгеле А , ван Гелдер В , Ридл Дж . Автоматическое обнаружение и классификация каплевидных клеток с помощью нового модуля эритроцитов с использованием цифровой визуализации/микроскопии . Int J Lab Гематол . 2015 ; 37 (6) : e153 — e156 .

30 Эгеле А. , Уорри В.Г. , Ридл Дж . Автоматическое обнаружение и классификация шистоцитов с помощью нового модуля эритроцитов с использованием цифровой визуализации/микроскопии . J Гематология . 2015 ; 4 (2) : 184-186 . _

31 Хорн С.Л. , Мансур А. , Вуд Б. и др. Характеристики системы CellaVision(R) DM96 для обнаружения морфологических аномалий эритроцитов . Джей Патол Информ . 2015 ; 6 : 11 .

32 Криэль М , Годфройд М , Декерс Б , Девос Х , Ковелье Б , Эммерехтс Дж . Оценка расширенного программного приложения для эритроцитов на CellaVision DM96 . Int J Lab Гематол . 2016 ; 38 (4) : 366-374 . _

33 Флорин Л , Мэлегер К , Мюлдерманс А , Ван Эсбрук М , Нуленс Э , Эммерехтс Дж . Оценка передового приложения CellaVision DM96 RBC для скрининга и наблюдения за малярийной инфекцией . Диагностика Microbiol Infect Dis . 2018 ; 90 (4) : 253-256 . _

34 Серрандо и Керол М. , Моралес-Индиано С. , Марулл и Арналл А. , Техерина Фонтейна П. , Тусет Андухар Е. Фульминантная пневмококковая бактериемия, выявленная с помощью автоматизированного цифрового анализа морфологии клеток (CellaVision DM96) . Энн Хематол . 2015 ; 94 (8) : 1415—1416 . _

35 Револь Б. , Тибо-Бертран А. , Карре М. , Бюлабуа К.Э. , Моссуз П. , Монде Ж. Количественная оценка телесных включений Howell-Jolly в токсичности ганцикловира с использованием анализатора CellaVision DM96 . Бр Дж Гематол . 2016 ; 174 (4) : 637-639 . _

36 Расса Л.Д. , Гандер Р.М. , Южный премьер-министр , МакЭлвания Текиппе Э. , Доэри К. , Луу Х.С. Выявление внутриклеточных паразитов с помощью анализатора CellaVision DM96 при рутинном скрининге мазков периферической крови . Дж. Клинической Микробиологии . 2015 ; 53 (1) : 167-171 . _

37 Гулати Г. , Уппал Г. , Флореа А.Д. , Гонг Дж . Обнаружение скоплений тромбоцитов в мазках периферической крови с помощью системы

CellaVision DM96 и их микроскопия . Лаборатория мед . 2014 ; 45 (4) : 368-371 . _

38 Гао Ю , Мансур А , Вуд Б , Нельсон Х , Хига Д , Науглер К . Оценка количества тромбоцитов с помощью системы CellaVision DM96 . Джей Патол Информ . 2013 ; 4 : 16 .

39 Ридл Дж.А. , Динкелаар Р.Б. , ван Гелдер В. Автоматизированный морфологический анализ клеток биологических жидкостей с помощью системы цифровой микроскопии DM96 . Джей Клини Патол . 2010 ; 63 (6) : 538-543 . _

40 Альферес С , Мерино А , Бигорра Л , Мухика Л , Руис М , Роделлар Дж . Автоматическое распознавание атипичных лимфоидных клеток из периферической крови с помощью цифрового анализа изображений . Ам Джей Клини Патол . 2015 ; 143 (2) : 168-176 . _ викторина 305.

41 ВанВранкен С.Дж. , Паттерсон Э.С. , Рудманн С.В. , Уоллер К.В. Обзорное исследование преимуществ и ограничений использования CellaVision DM96 для дифференциальной диагностики периферической крови . Клиническая лаборатория наук . 2014 ; 27 (1) : 32-39 . _

42 Ким Х.Н. , Хур М. , Ким Х. , Ким С.В. , Мун Х.В. , Юн Ю.М. Производительность автоматизированного цифрового анализатора изображений клеток Sysmex DI-60 . Clin Chem Lab Med . 2018 ; 56 (1) : 94-102 . _

43 Ким Х.Н. , Хур М. , Ким Х. и др. Сравнение трех методов окрашивания в автоматизированном цифровом анализаторе изображений клеток Sysmex DI-60 . Clin Chem Lab Med . 2018 ; 56 : e280 - e283 .

44 Пак М. , Хур М. , Ким Х. и др. Выявление Plasmodium falciparum с помощью автоматизированного цифрового анализатора морфологии клеток Sysmex DI-60 . Clin Chem Lab Med . 2018 ; 56 : e284 - e287 .

45 CellaVision AB L , Швеция; Смазочная проверка . 2018.<https://www.cellavision.com/en/for-partner/an-introduction-to-the-cellavision-smearchecker>.

46 Клинико-лабораторный . Институт стандартов (CLSI). Валидация, проверка и обеспечение качества автоматических гематологических анализаторов; Утвержденное стандартное второе издание . Уэйн, Пенсильвания : CLSI; 2010 .

47 Yu H , Ok CY , Hesse A , et al. Оценка автоматизированной цифровой системы обработки изображений Nextslide Digital Review Network для исследования мазков периферической крови . Arch Pathol Lab Med . 2012 ; 136 (6) : 660-667 . _

48 Винкельман Дж.В. , Танасиевич М.Дж. , Захнисер Д.Дж. Новая автоматизированная технология визуализации, подсчета и характеристики форменных элементов крови на предметных стеклах: проверка концепции исследования . Arch Pathol Lab Med . 2017 ; 141 (8) : 1107-1112 . _

49 Брейгель М. , Джордж Т.И. , Фэн Б. и др. Многоцентровая оценка интегрированного гематологического анализатора cobas m 511 . Int J Lab Гематол . 2018 ; 672 - 682 .

50 IIS» FIFIC . Nema CAM 2019 [цитировано 6 февраля 2019 г.] .
Доступна с: www.iis.fraunhofer.de.

51 Horiuchi Y , Tabe Y , Idei M , et al. Использование программного обеспечения CellaVision для внешней оценки качества и непрерывного профессионального развития . Джей Клинический Патол . 2011 ; 64 (7) : 610-617 . _

52 Марионно С. , Маслак П. , Кеохане Э.М. Морфологическая идентификация атипичного хронического лимфолейкоза с помощью цифровой микроскопии . Int J Lab Гематол . 2014 ; 36 (4) : 459-464 . _

53 Марионно С , Смит Л . Цифровая визуализация периферической крови позволяет выявить атипичный хронический лимфолейкоз . Кровь . 2014 ; 124 (17) : 2748 .

54 Альфerez С. , Мерино А. , Мухика Л.Е. , Руис М. , Бигорра Л. , Роделлар Дж . Автоматическая классификация атипичных лимфоидных В-клеток с использованием цифровой обработки изображений крови . Int J Lab Гематол . 2014 ; 36 (4) : 472-480 . _

55 Herishanu Y , Kay S , Joffe E , et al. Интеграция автоматических морфологических признаков разрешает отдельную группу атипичных хронических лимфоцитарных лейкозов с хромосомными aberrациями . Лейк Рез . 2014 ; 38 (4) : 484-489 . _

56 Херишану Ю. , Кей С. , Сарид Н. и др. Абсолютное количество моноцитов трихотомирует хронический лимфоцитарный лейкоз у пациентов с высоким риском с иммунной дисрегуляцией, прогрессированием заболевания и плохой выживаемостью . Лейк Рез . 2013 ; 37 (10) : 1222—1228 . _

57 Липпи Г , Павези Ф , Бенегаммо А , Пипитоне С . Как выглядят гемолизованные образцы цельной крови? анализ с помощью автоматизированной системы анализа изображений CellaVision DM96 . J Lab Автомат . 2015 ; 20 (1) : 60-63 . _

58 Маэ Э.Р. , Хига Д. , Науглер С. , Мансур А. , Шабани-Рад МТ . Точность платформы CellaVision DM96 для подсчета ретикулоцитов . Джей Патол Информ . 2014 ; 5 (1) : 17 .

59 Буттарелло М. , Гадотти М. , Лоренц С. и др. Оценка четырех автоматических гематологических анализаторов. Сравнительное исследование дифференциальных счетов (неточность и неточность) . Ам Джей Клинический Патол . 1992 ; 97 (3) : 345-352 . _

60 Буттарелло М , Лоренц С , Гадотти М , Тоффалори Э , Валентини А , Риццотти П . Диагностическая эффективность: сравнительное исследование дифференциального подсчета лейкоцитов на четырех автоматических гематологических анализаторах . Eur J Clin Chem Clin Biochem . 1993 ; 31 (4) : 251-258 . _

61 Барнс П.В. , Макфадден С.Л. , Мачин С.Дж. , Симсон Э. Обзор ICGfH. Международная консенсусная группа по гематологическому обзору: предлагаемые критерии для действий после автоматизированного дифференциального анализа общего и лейкоцитов . лабораторный гематол . 2005 ; 11 (2) : 83-90 . _

62 Пьер Р.В. Обзор мазка периферической крови. Упадок лейкоцитарного дифференциала глаз . Клинический Лабораторный Медицини . 2002 ; 22 (1) : 279-297 .

63 Симсон Э. , Гаскон-Лема М.Г. , Браун Д.Л. Производительность автоматических слайдмейкеров и красителей в условиях рабочей лаборатории – рутинная работа и контроль качества . Int J Lab Гематол . 2010 ; 32 (1 часть 1) : e64 - e76 .

64 Яги Й. , Гилбертсон Дж.Р. Цифровая визуализация в патологии: аргументы в пользу стандартизации . J Telemed Telecare . 2005 ; 11 (3) : 109-116 .

65 Пантановиц Л. , Синард Дж. Х. , Хенрикс В. Х. и другие. Валидация изображений всего предметного стекла для диагностических целей в патологии: руководство Колледжа американских патологоанатомов и Лабораторного центра качества . Arch Pathol Lab Med . 2013 ; 137 (12) : 1710—1722 .

66 Бадано А. , Ревин С. , Казертано А. и др. Согласованность и стандартизация цвета в медицинских изображениях: согласованный отчет . J цифровое изображение . 2015 ; 28 (1) : 41-52 .

67 РГ Комитета по стандартам DICOM . Патология . Приложение 145: Микроскопическое изображение всего предметного стекла IOD и классы SOP. 1300 N. 17th Street, Suite 1752, Rosslyn, Virginia 22209 USA: Цифровая визуализация и коммуникации в медицине; 2010 .

68 Палмер Л. , Бриггс С. , Макфадден С. и др. Рекомендации ICSH по стандартизации номенклатуры и классификации морфологических признаков клеток периферической крови . Int J Lab Гематол . 2015 ; 37 (3) : 287-303 .

69 Накашима М.О. , Дойл Т.Дж. , Фелан-Левин К. , Саммерс Дж.М. , Бена Дж. , Си ЭД . Оценка полуколичественной оценки аномалий эритроцитов с использованием изображений, полученных с помощью CellaVision DM96, по сравнению с ручной световой микроскопией . Int J Lab Гематол . 2017 ; 39 (5) : e110 — e112 .