

КОАГУЛОЛОГИЯ



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

<https://elibrary.ru/vyyenj>

Юдина В.А.^{1,2,3}, Зенина М.Н.^{1,3}, Смирнова О.А.¹, Крысюк О.Б.^{1,4}

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУЛЬФАТА МАГНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АНТИКОАГУЛЯНТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПСЕВДОТРОМБОЦИТОПЕНИИ

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, 191024, Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава РФ, 197341, Санкт-Петербург, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, 191015, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Россия

Специфическое воздействие ЭДТА в ряде случаев может приводить к лабораторному феномену – ЭДТА-ассоциированной псевдотромбопатопении (ПТП), при которой происходит образование *in vitro* агрегатов тромбоцитов. Гематологический анализатор определяет при автоматическом подсчете ложное снижение тромбоцитов, что может быть интерпретировано как истинная тромбопатопения и приводить к принятию ошибочных клинических решений. Использование сульфата магния ($MgSO_4$) в качестве добавки к ЭДТА исключает появление этого *in vitro* феномена.

Цель работы: провести сравнение информативности диагностики ПТП в зависимости от метода взятия пробы (вакуумный или аспирационный)

Материал и методы. Обследованы 50 пациентов с тромбоцитопенией неясного генеза, обратившихся за консультацией гематолога. Проведено параллельное исследование цельной венозной крови в пробах с ЭДТА и ЭДТА+ $MgSO_4$ двух вакуумных систем (2- и 3-компонентных), полученных вакуумным и аспирационным методом. Количество тромбоцитов (PLT) определяли на автоматическом анализаторе *Systech XN1000* флуоресцентно-оптическим методом. Морфологическая оценка тромбоцитов и наличия их агрегатов проводилась в препаратах, окрашенных по методу Паппенгейма (фиксация по Май-Грюнвальду, окраска по Романовскому-Гимзе).

Результаты. У 41 из 50 пациентов (82 %) наблюдалось истинное снижение содержания тромбоцитов. У остальных 9 пациентов (18 %) наблюдался феномен ЭДТА-ПТП. Использование $MgSO_4$ позволило скорректировать уровень тромбоцитов до референсного диапазона в обеих группах. Определялось статистически значимое ($p>0,05$) увеличение MPV под воздействием ЭДТА, однако все значения находились внутри референсного интервала. По количеству лейкоцитов статистически достоверных различий между группами не обнаружено. Полученные результаты продемонстрировали высокую информативность применения обеих систем для выявления ЭДТА-ПТП.

Заключение. Добавление сульфата магния к ЭДТА при проведении гематологических исследований является перспективным направлением в диагностике ЭДТА-ПТП, позволяя выявить этот феномен вне зависимости от варианта взятия венозной крови на этапе первичного обследования пациента.

Ключевые слова: псевдотромбопатопения (ПТП); сульфат магния; ЭДТА-ПТП; тромбоцитопения

Для цитирования: Юдина В.А., Зенина М.Н., Смирнова О.А., Крысюк О.Б. Использование сульфата магния в диагностике антикоагулянт-ассоциированной псевдотромбопатопении. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12): 926-933
DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-926-933>
EDN: VYYENJ

Для корреспонденции: Юдина Виктория Алексеевна, канд. мед. наук, помощник директора по клинической лабораторной диагностике; e-mail: yudina@niigt.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность. Авторы выражают свою благодарность компании Корвэй за предоставленные образцы пробирок.

Поступила 22.06.2025

Принята к печати 20.10.2025

Опубликовано 01.12.2025

Yudina V.A.^{1,2,3}, Zenina M.N.^{1,3}, Smirnova O.A.¹, Krysiuk O.V.^{1,4}

THE USE OF MAGNESIUM SULFATE IN THE DIAGNOSIS OF ANTICOAGULANT-DEPENDENT PSEUDOTHROMBOCYTOPENIA

¹ Federal State Budgetary Educational Institution «Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology Federal Medical and Biological Agency», 191024, St. Petersburg, Russia;

² Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197341, St. Petersburg, Russia;

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov», 191015, St. Petersburg, Russia;

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», 199034, St. Petersburg, Russia

EDTA's specific effects can lead to a laboratory phenomenon – EDTA dependent platelet pseudothrombocytopenia (EDTA-dependent PTCP) – characterized by the *in vitro* formation of platelet aggregates. Hematological analyzers, during automated counting, falsely register a decrease in platelet count, potentially misinterpreted as true thrombocytopenia, leading to erroneous clinical decisions. The addition of magnesium sulfate ($MgSO_4$) to EDTA eliminates this *in vitro* phenomenon

The aim - to compare the informative value of the diagnosis of PTP depending on the method of sampling (vacuum or aspiration).

Material and methods. 50 patients with thrombocytopenia of unclear origin, referred to a hematologist, were studied. Parallel analysis of whole venous blood was performed using samples with EDTA and EDTA+ $MgSO_4$ from two vacuum systems (2- and 3-component), obtained via vacuum and aspiration methods. Platelet counts (PLT) were determined using a Sysmex XN1000 automated analyzer employing a fluorescence-optical method. Morphological platelet assessment and aggregate detection were performed on smears stained using the Pappenheim method (May-Grünwald fixation, Romanowsky-Giemsa staining).

Results. True thrombocytopenia was observed in 41 of 50 patients (82%). In the remaining 9 patients (18%), EDTA-dependent PTCP was observed. $MgSO_4$ addition corrected platelet levels to the reference range in both groups. A statistically significant ($p > 0.05$) increase in MPV was observed under the influence of EDTA, although all values remained within the reference interval. No statistically significant differences in leukocyte counts were found between groups. The results demonstrated the high diagnostic value of both systems in detecting EDTA-dependent PTCP.

Conclusion. Adding magnesium sulfate to EDTA during hematological studies is a promising approach in diagnosing EDTA-dependent PTCP, allowing detection of this phenomenon regardless of the venous blood collection method during initial patient examination.

Key words: thrombocytopenia; ptcp; platelets; magnesium sulfate

For citation: Yudina V.A., Zenina M.N., Smirnova O.A., Krysiuk O.V. The use of magnesium sulfate in the diagnosis of anticoagulant-dependent pseudothrombocytopenia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 926-933 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-926-933>

EDN: VYYENJ

For correspondence: Yudina V.A., MD, cand. sci. (med.); Assistant Director of Clinical Laboratory Diagnostics; e-mail: yudina@niigt.ru

Information about authors:

Yudina V.A., <https://orcid.org/0000-0002-0603-1137>;

Zenina M.N., <https://orcid.org/0000-0002-2919-1459>;

Smirnova O.A., <https://orcid.org/0000-0001-5060-5102>;

Krysiuk O.B., <https://orcid.org/0000-0002-5083-915X>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Funding. The study had no sponsor support.

Acknowledgment. We thank the Corway Company for the provided test tube samples for the study.

Received 22.06.2025

Accepted 20.10.2025

Published 01.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Определение количества тромбоцитов является важным диагностическим инструментом при различных заболеваниях, входит в стандарты терапии пациентов при использовании лекарственных препаратов, потенциально вызывающих тромбоцитопению: гепарин, противоопухолевые химиотерапевтические средства и др. Врачи нередко сталкиваются с неотложными ситуациями, когда у пациента впервые выявляется тяжелая тромбоцитопения, а патогенез, течение или терапия его заболевания не исключает развития подобных осложнений. Наиболее сложным в таких случаях является оперативный поиск причины в условиях угрозы развития кровотечения и назначение эффективного лечения.

Кроме того, цитопении могут быть ранними проявлениями воздействия на организм не только химических, но и физических факторов, в частности, низкоинтенсивного ионизирующего излучения. Предположение о радиационно-индуцированной тромбоцитопении может повлечь за собой целый комплекс долгостоящих лабораторных исследований, в том числе генетических, и также неоправданных инструментальных исследований (стернальная пункция, трепанобиопсия и пр.).

В ряде случаях наблюдается псевдотромбоцитопения (ПТП) – ложное определение сниженного уровня тромбоцитов при проведении лабораторного исследования. Если своевременно не распознать ПТП, могут быть

приняты ошибочные клинические действия: отмена необходимого препарата, задержка проведения операции, выполнение ненужных инвазивных манипуляций, переливание компонентов крови и т.д., что может привести к угрожающим последствиям для пациента [1, 2].

На сегодняшний день отсутствуют алгоритмы выявления ПТП на этапе проведения лабораторного обследования, а данные по возможностям применения для этих целей систем взятия крови с иным стабилизатором, кроме ЭДТА, в отечественной литературе представлены единичными публикациями с описанием клинических наблюдений. В качестве альтернативного антикоагулянта использовался цитрат натрия, основным недостатком которого является введение коэффициента разбавления, поскольку антикоагулянт доступен только в жидкой форме. Зарубежные исследователи [3] предлагаю применять поправочный коэффициент 1,1, однако, S. Vedy и соавторы [4] показали, что в этом случае происходит занижение количества тромбоцитов по сравнению с ЭДТА. Кроме того, известно, что до 20% случаев развития ПТП сохраняется и в пробах с цитратом натрия [5, 6].

Наиболее эффективным служит добавление сульфата магния, стабилизирующего клеточную стенку тромбоцитов путем снижения притока кальция. На отечественном рынке представлены системы для взятия крови, содержащие в качестве добавки к ЭДТА сульфа-

та магния – ThromboexactTM (Monovette, Sarstedt). Однако, их применение ограничено применением двухкомпонентной техники S-Monovette[®] и не может быть реализовано для трехкомпонентных вакуумных систем.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: определение информативности применения сульфата магния для выявления ЭДТА-ассоциированной ПТП, а также апробация пробной партии универсальных пробирок для трехкомпонентных систем российского производства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн обсервационного одномоментного исследования предполагал последовательное включение 50 пациентов, обратившихся за консультацией к гематологу консультативно-диагностического отделения ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА» по поводу тромбоцитопении неясного генеза и не предусматривал определенного запланированного временного отрезка в связи с нерегулярным поступлением образцов, соответствующих критериям включения.

Критерии включения: наличие в анамнезе информации о снижении числа тромбоцитов (менее 150*10⁹/л) в клиническом анализе крови (причина обращения к гематологу)

Критерии исключения: запланированы не были. Исключение из исследования планировалось в случае определения уровня тромбоцитов в пробе с ЭДТА выше 150*10⁹/л.

Этическая экспертиза. Дизайн исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (протокол № 39 от 17.03.2025 г.). Все участники подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования. С целью уменьшения вариабельности преаналитического этапа одной медицинской сестрой, в одном процедурном кабинете пациенту выполняли одну пункцию кубитальной вены иглой с последующим взятием проб крови аспирационным способом двухкомпонентной системой Monovette в две пробирки: стандартную с К3ЭДТА, и в ThromboexactTM, содержащую в качестве добавки сульфат магния, и вакуумным, через переходное устройство, в пробирку ЭДТА+сульфат магния трехкомпонентной системы отечественного производства.

Исследование клинического анализа крови во всех трёх образцах проводили в течение 30-60 минут после взятия согласно утвержденным стандартным операционным процедурам на гематологическом анализаторе Sysmex XN1000 (Sysmex Corporation, Япония). Исследовали следующие параметры: количество тромбоцитов (PLT), средний объем тромбоцита (MPV), общее количество лейкоцитов (WBC). Подсчет тромбоцитов осуществлялся оптическим и флуоресцентным методами.

Из каждой пробы были приготовлены препараты

Таблица 1
Содержание тромбоцитов (PLT)
в образцах крови, взятых
в пробирки с ЭДТА и сульфатом
магния

Номер пробы	PLT1, x10 ⁹ /л	PLT2, x10 ⁹ /л	PLT3, x10 ⁹ /л
1156	49	309	304
1181	55	152	150
1169	8	188	185
1081	57	236	232
1067	10	375	372
1219	57	171	168
3768	35	191	187
3915	53	183	181
1124	78	176	168

Примечание. PLT1 – содержание тромбоцитов в пробе с ЭДТА, PLT2 – содержание тромбоцитов в пробе с MgSO₄ ThromboexactTM, PLT3 – содержание тромбоцитов в пробе с MgSO₄ (Россия).

для микроскопии, окрашенные по методу Паппенгейма (фиксация с использованием красителя-фиксатора по Май-Грюнвальду, окраска по Романовскому-Гимзе). Морфологическая оценка (в том числе, с целью выявления возможной погрешности преаналитического этапа) проводилась с использованием масляной иммерсии, объектив x100 (микроскоп Olympus CX 41, Olympus Corporation, Япония).

В исследование были включены 50 пациентов (19 мужчин, 31 женщина) в возрасте от 24 до 72 лет с уровнем тромбоцитов в пробе с ЭДТА ниже 150 x 10⁹/л, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России с целью диагностики или исключения заболеваний крови и кроветворных органов, подписавших добровольное согласие на участие в исследовании.

Распределение пациентов по нозологическим состояниям и степени тяжести клинических проявлений не проводилось.

Подтверждением выявления феномена ЭДТА-ПТП служило изменение количества тромбоцитов в пробе с MgSO₄ по сравнению с ЭДТА в сторону увеличения и отсутствие пометок анализатора о возможных скоплениях тромбоцитов, подтвержденное микроскопической оценкой препарата.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Несимметричное распределение полученных данных подтвердили с помощью критерия Шапиро-Уилка, в связи с чем полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного [25–75 %] интервала. Сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 41 из 50 пациентов (82 %, 16 мужчин, 25 женщин) наблюдалась истинная тромбоцитопения, подтвержденная при морфологическом исследовании препаратов. У остальных 9 пациентов (18 %, 3 мужчины, 6 женщин) наблюдался феномен ЭДТА-зависимой ПТП (табл.1)

Медиана, 25-й и 75-й процентили для всех групп составили 53 (35–57), 188 (176–236) и 185 (168–232) x 10⁹/л, соответственно. При сравнении содержания тромбоцитов в образце с ЭДТА с обоими образцами, стабилизованными сульфатом магния, обнаружилось статистически значимое различие ($p = 0,0003$), в то время как при сравнении определяемого уровня тромбоцитов при подсчете в образцах крови, стабилизованных сульфатом магния обеих систем: и ThromboexactTM, и пробирок отечественного производства, значимых различий не выявлено ($p = 0,9$).

При исследовании среднего клеточного объема тромбоцитов определялось статистически значимое его увеличение под воздействием ЭДТА по сравнению с пробами, содержащими стабилизатор MgSO₄; медиа-

на и межквартильный размах составили 11,7 (11,2–12,8) fL для пробирки с ЭДТА и 10 (9,8–10,4), 10,1 (9,9–10,3) fL для пробирок с сульфатом магния, $p=0,001$ (табл. 2). Эти данные подтверждают наблюдения R. McShine и соавторов [7], однако информативность их незначительна, т.к. все полученные значения находились внутри референсного диапазона (9,3–12,7 fL).

Поскольку в ряде публикаций [8, 9] было отмечено, что при ЭДТА-ПТП может обнаруживаться ложное завышение уровня лейкоцитов, мы проанализировали этот показатель в нашем исследовании. Медиана, 25-й и 75-й процентили составили 5,6 (5,21–6,6), 5,63 (4,92–6,6) и 5,47 (4,92–6,6) $\times 10^9/\text{л}$, соответственно. Статистически достоверных различий между группами обнаружено не было ($p = 0,94$ для первой и второй группы, $p = 0,93$ для первой и третьей группы). Во всех случаях уровень лейкоцитов также находился внутри референсного диапазона (4,0–0,0 $\times 10^9/\text{л}$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность и патогенез. ЭДТА-зависимая, или ЭДТА-ассоциированная псевдотромбоцитопения – лабораторный феномен, при котором возникают диагностические ошибки, связанные с обнаружением значительного снижения уровня тромбоцитов в крови [1, 2, 4, 9]. В зарубежной научной литературе [1–3, 5–10, 20, 26, 33, 38] чаще используется термин ЭДТА-индукционной псевдотромбоцитопении (EDTA-dependent pseudothrombocytopenia). Это исключительно *in vitro* феномен, возникающий в присутствии химических (антикоагулянтов), иммунных (автоантител к тромбоцитам) и физических (время, температура) факторов. В результате их действия происходит активация тромбоцитов и формирование агрегатов, что приводит к некорректному подсчету при автоматическом определении на гематологическом анализаторе.

По данным литературных источников, это доброкачественное явление встречается у 0,03–0,27 % населения в целом и у 15,3 % пациентов с тромбоцитопенией, и не связано с каким-либо специфическим заболеванием или терапией [1, 8]. Распространенность среди госпитализированных пациентов оказалась выше, чем среди амбулаторных [1].

Ретроспективное китайское исследование, в котором приняли участие 190 940 человек, регулярно проходивших медицинское обследование, показало, что это состояние чаще встречается у мужчин в возрасте 50 лет и старше [10]. По полученным в исследовании данным, частота ПТП среди амбулаторных пациентов, обращающихся за консультацией по поводу тромбоцитопении (снижение уровня тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$)

Таблица 2
Средний клеточный объем тромбоцитов (MPV) в образцах крови, взятых в пробирки с ЭДТА и сульфатом магния

Номер пробы	MPV1, fL	MPV2, fL	MPV3, fL
1156	13,1	9,1	9,2
1181	11,7	10,5	10,6
1169	10,4	9,9	10,0
1081	10,9	9,8	9,9
1067	11,2	9,4	9,5
1219	11,7	10,4	10,3
3768	12,6	10,0	10,1
3915	12,8	12,2	12,2
1124	13,1	10,0	10,2

Примечание. MPV1 – средний клеточный объем тромбоцитов в пробе с ЭДТА, MPV2 – средний клеточный объем тромбоцитов в пробе с MgSO_4 Thromboexact™, MPV3 – средний клеточный объем тромбоцитов в пробе с MgSO_4 (Россия).

Таблица 3
Содержание лейкоцитов в образцах крови, взятых в пробирки с ЭДТА и сульфатом магния

Номер пробы	Leu1, $\times 10^9/\text{л}$	Leu2, $\times 10^9/\text{л}$	Leu3, $\times 10^9/\text{л}$
1156	9,29	9,41	9,4
1181	5,52	4,92	4,92
1169	6,62	6,6	6,6
1081	5,6	5,63	5,62
1067	4,12	3,97	3,96
1219	7,22	7,43	7,44
3768	4,9	4,75	4,76
3915	5,21	5,22	5,22
1124	5,9	6	5,47

Примечание. Leu1 – содержание лейкоцитов в пробе с ЭДТА, Leu2 – содержание лейкоцитов в пробе с MgSO_4 Thromboexact™, Leu3 – содержание лейкоцитов в пробе с MgSO_4 (Россия).

нарушаются в присутствии ЭДТА [16].

Возможной причиной ПТП могут быть изменения в структуре рецептора GPIIb/IIIa. В исследовании, проведенном С.В. Бондарчук и соавт. [21], более чем у половины группы пациентов с ПТП был выявлен полиморфизм A1/A2(1565T > C) в гене интегрина, кодирующего комплекс поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa. Эта мутация рассматривается как предиктор повышенной способности тромбоцитов к агрегации и свидетельствует о повышенном риске развития ранней ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, пониженной чувствительности к лечению антиагрегантными препаратами.

Дальнейшие исследования доказали различное происхождение антитромбоцитарных автоантител, как приобретенных, так и врожденных, принадлежащих к различным классам иммуноглобулинов [17–20].

На сегодняшний день считается, что при развитии ПТП основным механизмом агрегации тромбоцитов *in vitro* является взаимодействие автоантител со скры-.

составляет 18 % и коррелирует с данными С.В. Бондарчук и соавт. [11], полученными в 2016 году.

Применение в качестве стандартного антикоагулянта калиевых солей этилендиаминетрауксусной кислоты (ЭДТА) для подсчета форменных элементов крови было рекомендовано гематологами в начале 1950-х годов [12]. ЭДТА необратимо связывает двухвалентные катионы, включая кальций, стабилизируя образец от процессов активации свертывания, тем самым сохраняя его для последующего гематологического анализа, совместима со стандартными протоколами окрашивания мазков крови [13]. На сегодняшний день все стандарты выполнения клинического анализа крови базируются на использовании проб периферической крови, стабилизированных калиевыми солями ЭДТА (К2ЭДТА и К3ЭДТА).

Одним из недостатков солей ЭДТА является зависящий от времени осмотический эффект, приводящий к увеличению среднего клеточного объема (MCV) эритроцитов. Если образцы с антикоагуляцией ЭДТА не анализируются в течение 24 часов, это может привести к неправильной интерпретации, например, ложно высоким значениям гематокрита [7, 14].

Впервые феномен ЭДТА-ПТП был отмечен в 1969 году [15], в 1973 году был описан новый тип агглютина тромбоцитов, эффект которого постепенно увеличивался в течение 2 часов после контакта с ЭДТА. Предполагалось, что он может быть частью встречающихся в природе аутоантител, направленных против отрицательно заряженных фосфолипидов и/или мембранных рецепторов GPIIb-IIIa, конформация которых

тым в физиологических условиях эпитопом рецептора тромбоцитов к фибриногену комплекса гликопротеина IIb/IIIa (GP IIb/ IIIa), кодируемого геном ITGB3-β интегрина. ЭДТА связывает кальций, формируется его недостаток, что вызывает необратимые конформационные изменения мембраны тромбоцитов (см. рисунок): происходит обнажение эпитопов рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, являющихся «неоантителами». С ними связываются непатогенные аутоантитела, что и приводит к образованию агрегатов *in vitro* [6].

Также было высказано предположение, что анти тромбоцитарные аутоантитела могут иметь целью не только скрытые эпитопы комплекса GPIIb/IIIa, но и кальций- зависимые гетеродимеры и/или отрицательно заряженные фосфолипиды [6, 8].

Принято считать, что большинство аутоантител, участвующих в ПТП, оптимально реагируют при температурах ниже 20 °C. Однако, аутоантитела класса IgM могут иметь оптимальную агрегацию при температуре 37 °C. Таким образом, рекомендации по повторному определению количества тромбоцитов в подогретых образцах не гарантирует правильного их подсчета [22].

Изменение конформации рецептора специфично не только для действия ЭДТА: описаны клинические случаи развития этого *in vitro* феномена с цитратом натрия и гепарином: при гастроэнтерите [23], ангине [24], при тяжелом течении инфекции COVID-19 у пациента непосредственно перед смертью от инфаркта миокарда. Предполагают, что ПТП на фоне критического состояния пациента может представлять собой маркер тяжелой коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 [25]. Подобные наблюдения «мультикоагулянтных» проявлений привело к появлению термина «антикоагулянт-индуцированной ПТП».

Этот феномен может иметь преходящий характер, что затрудняет его выявление [2]: описаны случаи развития транзиторной ПТП в послеоперационном периоде по поводу грыжесечения, осложненного сепсисом [26], при клиническом антифосфолипидном синдроме [27], тяжелой форме коронавирусной пневмонии [28, 29].

В 2024 году впервые был описан случай ПТП, связанный с фагоцитозом тромбоцитов нейтрофильными гранулоцитами у пациентки с тяжелым течением псевдомембранных колита, осложненного полиорганной недостаточностью. По мере улучшения ее общего состояния на фоне лечения, микроскопическая картина ПТП становилась менее выраженной. Авторы предполагают, что причиной является связывание аутоантител с эпитопами молекулы гликопротеина IIb/IIIa и нейтрофильного Fcγ-рецептора. Образуется адгезия нейтрофилов к тромбоцитам, что и приводит к фагоцитозу тромбоцитов [30].

Использование сульфата магния в качестве стабилизатора при изучении тромбоцитов

Следует отметить, что швейцарский врач A. Fonio [31] в оригинальной методике подсчета количества тромбоцитов относительно эритроцитов в капиллярной крови, еще в 1909 году в качестве стабилизатора использовал именно сульфат магния.

Магний называют «природным антагонистом кальция» из-за его способности блокировать агрегацию тромбоцитов путем снижения притока кальция, стимулированный тромбином. В 1992 году было показано,

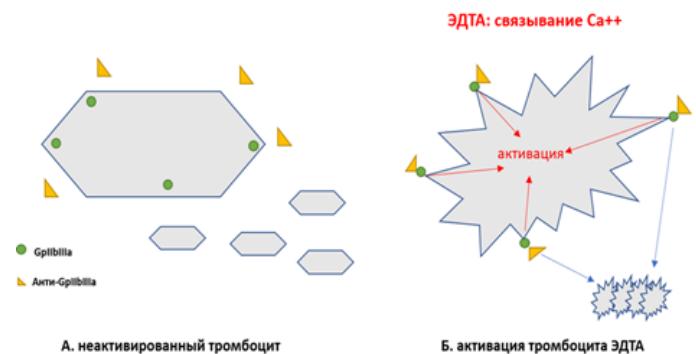


Схема агрегации тромбоцитов *in vitro*, индуцированной ЭДТА. Структура поверхности тромбоцита до реакции с ЭДТА (А) и изменение конформации участка белка под действием ЭДТА: обнажение ранее скрытого эпитопа рецептора к фибриногену GPIIb/IIIa («неоантитела»), с которым связываются специфические антитела (Б). Эти эпитопы являются «неоантителами», которые связывают непатогенные аутоантитела, приводя к образованию агрегатов. ЭДТА - этилендиаминетрауксусная кислота; Са⁺⁺ - ионы кальция; GPIIb/IIIa - рецептор тромбоцита; анти-GPIIb/IIIa - антитела к рецептору GPIIb/IIIa.

что с увеличением концентрации магния снижается высвобождение β-тромбоглобулина и тромбоксана из тромбоцитов [32], он ингибирует агрегацию тромбоцитов, стимулированную как сильными (коллаген, тромбин), так и слабыми (АДФ, арахидоновая кислота) агонистами и препятствует связыванию фибриногена с комплексом GPIIb/IIIa активированных тромбоцитов [40], изменяя конформацию рецептора вследствие конкуренции ионов Mg²⁺ с ионами Ca²⁺ за сайты связывания в субъединице рецептора GPIIb [41].

В 2013 году результаты проведенного многоцентрового исследования ПТП показали: сульфат магния эффективно предотвращает агрегацию тромбоцитов *in vitro* у лиц с ЭДТА-ассоциированной ПТП [33]. К завершению этого протокола была создана первая коммерчески доступная система для диагностики ПТП - ThromboexactTM (Monovette, Sarstedt), которая в нашем исследовании использовалась в качестве эталонной. Однако исследователями отмечалось низкое качество окраски препаратов крови, окрашенных по Лейшману, что затрудняло изучение морфологии клеток: эритроциты имели тускло-розовый оттенок и удлиненную форму, а у лейкоцитов наблюдались дефекты окрашивания цитоплазмы и расширения ядер [34]. Протокол окрашивания по методу Паппенгейма (фиксация по Май-Грюнвальду, окраска по Романовскому-Гимзе), по нашему мнению, лишен этих дефектов.

Диагностика ПТП на лабораторном этапе

Известно, что количество тромбоцитов в пробе зависит, в том числе, и от качества преаналитического этапа лабораторного исследования: процесса взятия крови в пробирку, интенсивности ее перемешивания, условий хранения и транспортировки образца в лабораторию. Система анализа изображения, возможности цифровой микроскопии и анализа галереи изображений позволяют более подробного изучить «подозрительные» артефакты, отмечая наличие скоплений тромбоцитов и нитей фибрин [35], что позволяет визуализировать качество образца. Перед валидацией результата необходимо исключить артефакты (микросгустки, разбав-

ление пробы). Важно отметить, что наличие сигналов о возможных патологических находках, связанных с агрегацией тромбоцитов, зависит от возможностей и настроек используемого анализатора, а также методики и протокола исследования.

В настоящее время реализовано несколько технологий детекции тромбоцитов: импедансная (PLT-I), оптическая (PLT-O) и флуоресцентная (PLT-F).

Разделение клеток при PLT-I происходит по размеру: регистрируется изменение силы электрического импульса при прохождении клетки в потоке. Это затрудняет отделение тромбоцитов от других форменных элементов крови с аналогичным диапазоном размеров [8, 9]. Несмотря на внедрение компьютерных алгоритмов, метод демонстрирует высокую неточность в ряде клинических ситуаций, и остается уязвимым для образования скоплений тромбоцитов. Агрегаты могут подсчитываться как единичные крупные тромбоциты или как мелкие лимфоциты, что может приводить к ложному завышению уровня лейкоцитов [8]. Интересно, что просмотр гистограмм PLT-I является информативным в отношении подозрения на ПТП, независимо от определяемого содержания тромбоцитов или наличия сигнальных сообщений (flag). Атипичная гистограмма тромбоцитов, демонстрирующая пилообразные очертания и зубчато-изогнутый хвост без приближения к исходному уровню (20 fL), а также отсутствие границы между тромбоцитами и фрагментами эритроцитов.

Анализ светорассеяния лазерного луча при прохождении его через клетку: прямого (оценивается размер клетки) и бокового светорассеяния (изучение структуры клетки) используется при PLT-O и PLT-F. При PLT-F происходит предварительная обработка тромбоцитов и эритроцитов флуоресцентным красителем оксазином, окрашивающим нуклеиновые кислоты тромбоцитов. Это позволяет распознавать крупные тромбоциты и исключать влияние фрагментов эритроцитов, лейкоцитов, микроэритроцитов и т.д. По сравнению с PLT-O, PLT-F позволяет более четко отличать тромбоциты от других клеток крови [8]. Ограничениями этого метода являются: более длительное время обработки, повышенные затраты на реагенты из-за флуоресцентного красителя и необходимость в большем объеме пробы для исследования [36].

Эталонным методом для подсчета тромбоцитов рекомендована проточная цитометрия [37]. Однако этот подход является дорогостоящим, требует определенных навыков, и, чаще всего, недоступен в обычных клинико-диагностических лабораториях.

В 2020 году были приведены данные о возможности применения оптического флуоресцентного подсчета тромбоцитов в образцах ЭДТА-ПТП, используя методологию работы ретикулоцитарного канала для диссоциации агрегатов тромбоцитов. Перед подсчетом образцы крови и реагент предварительно нагревали до 42 °C, их смешивание и дальнейший процесс измерения происходили с высокой интенсивностью, что, вероятнее всего, способствовало диссоциации скоплений тромбоцитов [3]. Агрегаты тромбоцитов эффективно распадались с помощью этой технологии, и тромбоциты более корректно подсчитывались без дополнительных этапов предварительного анализа [9]. Интеграция автоматизированного гематологического анализатора с цифровым

анализатором изображений, сравнение данных PLT-I и PLT-O, оценка кривых распределения тромбоцитов и мазки периферической крови у пациентов с низким уровнем тромбоцитов позволяет повысить вероятность выявления ПТП, индуцированной ЭДТА [38].

Для исключения некорректного подсчета тромбоцитов предлагались различные способы обработки ЭДТА-образца крови: перемешивание образца [39], добавление специальных составов антикоагулянтов. Однако все эти манипуляции не стандартизированы, поэтому наиболее практичным подходом для большинства клинических лабораторий на сегодняшний день представляется выдерживание образца при 37 °C до завершения подсчета тромбоцитов и повторное взятие пробы крови в вакуумную пробирку с доступным альтернативным антикоагулянтом [6]. Диагностическая значимость заключается в определении значительно более высокого количества тромбоцитов по сравнению с пробой ЭДТА, поскольку развитие ПТП *in vitro* зависит от времени, достигая значимой (ниже $150 \times 10^9 / \text{л}$) примерно через 2 часа после взятия [33]. Информативным может стать повторное исследование этой же пробы через некоторое время, поскольку ложная тромбоцитопения, в отличие от истинной, характеризуется заметными колебаниями уровня клеток.

Морфологическое изучение окрашенного препарата крови является наиболее информативным исследованием в диагностике ПТП. В соответствии с рекомендациями Международного общества лабораторной гематологии (ISLH), мазок периферической крови следует обязательно изучить в случаях, если: а) при первичном обращении пациента определение количества тромбоцитов с помощью автоматического гематологического анализатора ниже $100 \times 10^9 / \text{л}$, и б) если дельта (разница) по количеству тромбоцитов по сравнению с данными его прежнего исследования превышает критерий в 40% [40].

Помимо этих количественных критериев, рекомендована микроскопическая оценка мазка периферической крови независимо от количества тромбоцитов, если в ходе автоматизированного анализа общего анализа крови выявляются указания (flag) на аномалии распределения тромбоцитов и/или их размера, наличие скоплений тромбоцитов, гигантских тромбоцитов [8, 40].

Самым простым, но не самым надежным подходом идентификации ПТП служит наличие соответствующих флагов анализатора при измерении образцов крови: «PLT clumps», «Plt Abn Distribution», «Giant Platelets», «PLT Inter: Debris», «RBC-PLT Overlap» и маркеров, ассоциированных с тромбоцитами и/или лейкоцитами, в сочетании с измененной гистограммой тромбоцитов [1, 2, 6, 8]. Если доступны флуоресцентные или оптические измерения, их следует рассматривать как на основе гистограмм, так и в совокупности с оценкой морфологической картины препарата.

Основным методом подтверждения ПТП является изучение морфологии клеток в окрашенном препарате. Обнаружение скоплений тромбоцитов требует, в первую очередь, исключения видимых признаков нарушения преаналитического этапа (микросгустков, фибриновых нитей). Изменение значений PLT при использовании PLT-F и PLT-O каналов измерения, повторного тестирования ЭДТА пробы через 30–60 минут будет свидетельствовать о процессах *in vitro* активации тром-

боцитов и подтверждать ПТП.

Профилактика ПТП состоит в использовании в подозрительных случаях исследования пробы с альтернативными антикоагулянтами: предпочтительнее – $MgSO_4$, при его недоступности – цитрат натрия, гепарин или иные антикоагулянты (с осторожностью).

Внимательное отношение к каждому образцу крови, доставленному в лабораторию для проведения клинического анализа, настройка предупреждающих сигналов в гематологических анализаторах (подтверждение количества тромбоцитов тестированием в флуоресцентном канале) и лабораторных информационных системах (комментарий о необходимости исключения ПТП), а также внимание со стороны персонала лаборатории позволит не допустить принятия врачом-клиницистом неправильных решений о тактике ведения пациента.

Ограничения исследования. В нашем исследовании феномен ЭДТА-ПТП не изучался у лиц, чей уровень тромбоцитов при автоматическом подсчете находился в пределах референсного диапазона (150–400x10⁹/л) или выше его верхнего значения. Тромбоцитоз в ряде случаев ассоциирован с мутациями, характерными для миелопролиферативных заболеваний: истинной полицитемии, идиопатического миелофиброза, эссенциальной полицитемии. Воздействие ЭДТА может приводить к получению ложно заниженных результатов, что исключает возможность своевременной диагностики начальных фаз лимфопролиферативных заболеваний, протекающих, как правило, бессимптомно, при профилактических и диспансерных осмотрах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование сульфата магния в качестве антикоагулянта для стабилизации крови при проведении гематологических исследований является перспективным направлением в решении проблемы диагностики ЭДТА-ассоциированной тромбоцитопении. Вакуумные системы отечественного производства полностью сопоставимы с существующими на рынке и могут быть адекватной альтернативой импортируемой продукции.



ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-10, 12-20, 22-40 СМ. REFERENCES)

- Бондарчук С.В., Михалева М.А., Тыренко В.В., Юркин А.К. Вариативные показатели гемограммы у курсантов и слушателей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. *Вестник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова*. 2016; 2(54): 76-80.
- Бондарчук С.В., Поляков А.С., Гончарова Е.В. Полиморфизм гена ITGB3 B1565 T>C: встречаемость при ЭДТА-ассоциированной псевдотромбоцитопении. *Вестник гематологии*. 2017; 13 (2): 43-4.



REFERENCES

- Lardinois B., Favresse J., Chatelain B., Lippi G., Mullier F. Pseudothrombocytopenia - A review on causes, occurrence and clinical implications. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 594. DOI: 10.3390/jcm10040594.
- Schuff-Werner P., Mansour J., Groppe A. Pseudo-thrombocytopenia (PTCP). A challenge in the daily laboratory routine? *J. Lab. Med.* 2020; 44: 295-304. DOI: 10.1515/labmed-2020-0099.
- Bao Y., Wang J., Wang A., Bian J., Jin Y. Correction of spurious low

platelet counts by optical fluorescence platelet counting of BC-6800 hematology analyzer in EDTA-dependent pseudo thrombocytopenia patients. *Transl. Cancer Res.* 2020; 9(1):166-72. DOI: 10.21037/tcr.2019.12.58

- Vedy S., Boom B., Perez P., Schillinger S., Ragot C., Bakkouch S. et al. Automatic platelets numbering with citrate as anticoagulant: Is the result valid? *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 2011; 69(4): 453-8. DOI: 10.1684/abc.2011.0596
- Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: A clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am. J. Hematol.* 1995; 50 (2): 103-9. DOI: 10.1002/ajh.2830500206.
- Lippi G., Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: Further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50(8): 1281-5. DOI: 10.1515/cclm 2012-0081.
- McShine R.L., Sibinga S., Brozovic B. Differences between the effects of EDTA and citrate anticoagulants on platelet count and mean platelet volume. *Clinical and Laboratory Haematology*. 1990; 12 (3): 277-85. DOI: 10.1111/j.1365-2257.1990.tb00038.x.
- Baccini V., Geneviève F., Jacqmin H., Chatelain B., Girard S., Wuilleme S. et al. Platelet counting: ugly traps and good advice. Proposals from the French-Speaking Cellular Hematology Group (GFHC). *J. Clin. Med.* 2020; 9 (3): 808-35. DOI: 10.3390/jcm9030808.
- Deng J., Chen Y., Zhang S., Li L., Shi Q., Liu M. et al. MindraySF-Cubetechnology: An effective way for correcting platelet count in individuals with EDTA dependent pseudo thrombocytopenia. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 502: 99-101. DOI: 10.1016/j.cca.2019.12.012.
- Xiao Y., Yu S., Xu Y. The prevalence and biochemical profiles of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a generally healthy population. *Acta Haematol.* 2015; 134 (3): 177-80. DOI: 10.1159/000373915.
- Bondarchuk S.V., Mikhaleva M.A., Tyrenko V.V., Yurkin A.K. Variable hemogram parameters in cadets and students of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. *Vestnik voenno-meditsinskoy akademii imeni S.M. Kirova*. 2016; 2(54): 76-80. (in Russian)
- International Council for Standardization in Haematology. Recommendations of the International Council for Standardization in Haematology for ethylenediamine tetraacetic acid anticoagulation of blood cell counting and sizing: expert panel on cytometry. *Am. J. Clin. Pathol.* 1993; 100(4): 371-2. DOI: 10.1093/ajcp/100.4.371.
- Banfi G., Salvagno G.L., Lippi G. The role of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as *in vitro* anticoagulant for diagnostic purposes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007; 45(5): 565-76. DOI: 10.1515/CCLM.2007.110.
- Robinson N., Mangin P., Saugy M. Time and temperature dependent changes in red blood cell analytes used for testing erythropoietin abuse in sports. *Clin. Lab.* 2004; 50(5-6): 317-23.
- Gowland E., Kay H.E., Spillman J.C., Williamson J.R. Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. *J. Clin. Pathol.* 1969; 22(4): 460-4. DOI: 10.1136/jcp.22.4.460.
- Shreiner D.P., Bell W.R. Pseudothrombocytopenia: manifestation of a new type of platelet agglutinin. *Blood*. 1973; 42(4): 541-9. DOI: 10.1182/blood-2016-08-736009.
- Manthorpe R., Kofod B., Wiik A., Saxtrup O., Svehag S.E. Pseudothrombocytopenia. *In vitro* studies on the underlying mechanism. *Scand. J. Haematol.* 1981; 26(5): 385-92. PMID: 7336152.
- Pegels J.G., Bruynse E.C., Engelfriet C.P. von dem Borne A.E. Pseudothrombocytopenia: An immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood*. 1982; 59(1): 157-61. PMID: 6797491.
- van Vliet H.H., Kappers-Klunne M.C., Abels J. Pseudothrombocytopenia: A cold autoantibody against platelet glycoprotein GP IIb. *Br. J. Haematol.* 1986; 62(3): 501-11. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1986.tb02962.x.
- Casonato A., Bertomoro A., Pontara E., Dannhauser D., Lazzaro A.R., Girolami A. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb-IIIa. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47(7): 625-30. DOI: 10.1136/jcp.47.7.625.
- Bondarchuk S.V., Polyakov A.S., Goncharova E.V. Polymorphism of the ITGB3 B1565 T>C gene: occurrence in EDTA-associated pseudothrombocytopenia. *Vestnik gematologii*. 2017; 13(2): 43-4. (in Russian)
- van der Meer W., Allebes W., Simon A., van Berkel Y., de Keijzer M.H. Pseudothrombocytopenia: a report of a new method to count platelets in a patient with EDTA- and temperature-independent anti-

- bodies of the IgM type. *Eur. J. Haematol.* 2002; 69(4): 243-7. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2002.02680.x.
23. Zhong L., Chadha J., Ameri A. A curious case of pseudothrombocytopenia due to *in vitro* agglutination. *Case Rep. Hematol.* 2020; 1-3. DOI: 10.1155/2020/6236350.
24. Dönmez E., Kaya Z. Interpretation of pseudothrombocytopenia using platelet histograms and flags in a hematology autoanalyzer in a healthy child: a case report. *Turk. J. Pediatr.* 2024; 66(5): 666-71. DOI: 10.24953/turkjpediatr.2024.5090.
25. Kuhlman P., Patrick J., Goodman M. Pan-pseudothrombocytopenia in COVID-19: A harbinger for lethal arterial thrombosis? *Fed. Pract.* 2020; 37(8): 354-68. DOI: 10.12788/fp.0032.
26. Shi X., Lin Z., He L., Li W., Mo L., Li Y. et al. Transient appearance of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a postoperative patient with sepsis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(11): e6330. DOI: 10.1097/MD.00000000000006330.
27. Bai M., Feng J., Liang G. Transient EDTA-dependent pseudothrombocytopenia phenomenon in a patient with antiphospholipid syndrome. *Clin. Lab.* 2018; 64(9): 1581-3. DOI: 10.7754/Clin. Lab.2018.180337.
28. Li H., Wang B., Ning L., Luo Y., Xiang S. Transient appearance of EDTA dependent pseudothrombocytopenia in a patient with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Platelets.* 2020; 31(6): 825-6. DOI: 10.1080/09537104.2020.1760231.
29. Van Dijck R., Lauw M.N., Swinkels M., Russcher H., Jansen A.J.G. COVID-19-associated pseudothrombocytopenia. *EJHaem.* 2021; 2(3): 475-7. DOI: 10.1002/jha.2239.
30. Stamatiou I., Bezirgiannidou Z., Charitaki E., Kotsianidis I., Liapis K. Pseudothrombocytopenia due to phagocytosis of platelets by polymorphonuclear leukocytes. *Am. J. Hematol.* 2024; 100(6): 1076-7. DOI: 10.1002/ajh.27562.
31. Fonio A. Über ein neues Verfahren der Blutplättchenzählung. *Dt. Ztsch. Chir.* 1912; 117: 176-94. DOI: 10.1007/bf02793644.
32. Hwang D.L., Yen C.F., Nadler J.L. Effect of extracellular magnesium on platelet activation and intracellular calcium mobilization. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5(10): 700-6. DOI: 10.1093/ajh/5.10.700.
33. Schuff-Werner P., Steiner M., Fenger S., Gross H-J., Bierlich A., Dreissiger K. et al. Effective estimation of correct platelet counts in pseudothrombocytopenia using an alternative anticoagulant based on magnesium salt. *Br. J. Haematol.* 2013; 162(5): 684-92. DOI: 10.1111/bjh.12443.
34. Choccalingam C., Radha R.K.N., Snigdha N. Estimation of platelet counts and other hematological parameters in pseudothrombocytopenia using alternative anticoagulant: magnesium sulfate. *Clin. Med. Insights. Blood Disord.* 2017; 10: 1-6 DOI: 10.1177/1179545X17705380.
35. Zhou Z.Y., Yue Z.Y. A case of pseudothrombocytopenia due to pre-analytical issues revealed by the presence of fibrin in a blood film. *Clin. Lab.* 2024; 70(5). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2023.231129.
36. Kim H.Y., Bang S.H., Cho D., Kim H.J., Kim S.H. Performance evaluation of platelet counting of Abbott Alinity hq and Sysmex XN-9000 automated hematology analyzer compared with international reference method. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021; 43(3): 387-94. DOI: 10.1111/ijlh.13396.
37. International Society of Laboratory Hematology Task Force on Platelet Counting. Platelet Counting by the RBC/Platelet Ratio Method. A Reference Method. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 115(3): 460-4. DOI: 10.1309/w612-myep-fa7u-8uya.
38. So M.K., Huh J., Kim S., Park S. Integration of an MC-80 digital image analyzer with an automated BC-6800Plus hematology analyzer enables accurate platelet counting in samples with EDTA-induced pseudothrombocytopenia. *Ann. Lab. Med.* 2024; 44(6):478-86. DOI: 10.3343/alm.2023.0460.
39. Tantanate C. Vortex mixing to alleviate pseudothrombocytopenia in a blood specimen with platelet satellitism and platelet clumps. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 59(5): 189-91. DOI: 10.1515/cclm-2020-1432.
40. Barnes P.W., McFadden S.L., Machin S.J., Simson E. International consensus group for hematology. The international consensus group for hematology review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. *Lab. Hematol.* 2005; 11(2):83-90. DOI: 10.1532/LH96.05019.

ЭКОлаб производитель диагностических наборов и лекарственных препаратов

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ



Все расходные материалы в комплекте



Быстрый результат через 10 минут



ИХА-HBsAg

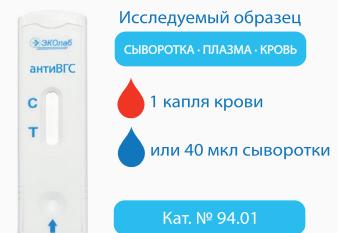
Качественное выявление поверхностного антигена вируса гепатита В



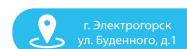
Кат. № 97.01

ИХА-антиВГС

Качественное определение суммарных антител к антигенам вируса гепатита С



Кат. № 94.01



ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА СКРЫТОЙ КРОВИ

ГЕМОГЛОБИН В ОБРАЗЦЕ КАЛА

ПАТОЛОГИИ ЖКТ

ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

