

- free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with antiangiogenic therapies. *PLoS One*. 2014; 9(3): e91440.
15. Vogt M., Munding J., Grüner M., Liffers S.T., Verdoodt B., Hauk J. et al. Frequent concomitant inactivation of miR-34a and miR-34b/c by CpG methylation in colorectal, pancreatic, mammary, ovarian, urothelial, and renal cell carcinomas and soft tissue sarcomas. *Virchows Arch*. 2011; 458(3): 313—22.
16. Redova M., Poprach A., Nekvindova J., Iliev R., Radova L., Lakomy R. et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *J. Transl. Med*. 2012; 10: 55.
17. Wang C., Hu J., Lu M., Gu H., Zhou X., Chen X. et al. A panel of five serum miRNAs as a potential diagnostic tool for early-stage renal cell carcinoma. *Sci. Rep*. 2015; 5: 7610.
18. Zhao A., Li G., Péoc'h M., Genin C., Gigante M. Serum miR-210 as a novel biomarker for molecular diagnosis of clear cell renal cell carcinoma. *Exp. Mol. Pathol*. 2013; 94(1): 115—20.

Поступила 18.07.16
Принята к печати 01.08.16

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 618.2-092:612.115]-074

Иванец Т.Ю., Кесслер Ю.В., Колодко В.Г.

РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ДЛЯ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ В ДИНАМИКЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПОСЛЕ ЭКО И ПЭ

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава Российской Федерации, 117997, Москва

Представлены результаты обследования 1140 женщин со спонтанной одноплодной беременностью и 307 женщин с одноплодной беременностью, наступившей в результате проведения программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки (ЭКО и ПЭ). Пациентки были распределены на 6 подгрупп в зависимости от гестационного срока (4—8, 9—13, 14—20, 21—27, 28—34 и 35—40 нед). Исследовано 16 основных гематологических показателей. Референсные интервалы (2,5 и 97,5 перцентили) для разных сроков физиологической беременности были вычислены согласно рекомендациям Международной Ассоциации клинической химии (IFSS) по статистической обработке референсных значений. Показано, что при оценке результатов клинического анализа крови у беременных женщин необходимо использовать специальные референсные интервалы. Сравнительный анализ гематологических показателей в динамике беременности у здоровых женщин и у пациенток программы ЭКО и ПЭ показал, что интерпретацию результатов обследования у обеих групп пациенток можно проводить с использованием референсных интервалов, полученных для спонтанной беременности. Исключение составили общее количество лейкоцитов и количество тромбоцитов в сроке 4—8 нед.

Ключевые слова: гематологические показатели; референсные интервалы; беременность; ЭКО.

Для цитирования: Иванец Т.Ю., Кесслер Ю.В., Колодко В.Г. Референсные интервалы для основных параметров клинического анализа крови в динамике физиологической беременности. Сравнительный анализ с беременностью после ЭКО и ПЭ. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62 (1):18-24

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-18-24>

Ivanetz T.Yu., Kessler Yu.V., Kolodko V.G.

THE REFERENCE RANGES FOR MAIN PARAMETERS OF CLINICAL BLOOD ANALYSIS IN DYNAMICS OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY. A COMPARATIVE ANALYSIS WITH PREGNANCY AFTER EXTRA CORPORAL FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER INTO UTERINE CAVITY

The academician V.I. Kulakov research center of obstetrics, gynecology and perinatology of Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

The article presents the results of examination of 1140 women with spontaneous monochorionic pregnancy occurred and 307 women with monochorionic pregnancy occurred as a result of implementation of program of extra-corporal fertilization and transfer of embryos into uterus. The female patients were distributed to 6 subgroups depending on gestation period (4-8, 9-13, 14-20, 21-27, 28-34, 35-40 weeks). The 16 main hematologic indices were analyzed. The reference intervals (2.5 and 97.5 percentiles) for various periods of physiological pregnancy were calculated according IFSS guidelines concerning statistical processing of reference values. It is demonstrated that at evaluation of results of clinical analysis of blood in pregnant women it is necessary to apply special reference intervals. The comparative analysis of hematologic indices in dynamics of pregnancy of healthy women and in female patients of the program of extra-corporal fertilization and transfer of embryos into uterus demonstrated that interpretation of results of

examination in both groups of female patients can be implemented using reference intervals derived for spontaneous pregnancy. The exclusion of this rule included total number of leukocytes and number of thrombocytes in period of 4-8 weeks.

Key words: *hematological indices; reference intervals; pregnancy; pregnancy; extra-corporeal fertilization.*

For citation: *Ivanetz T.Yu., Kessler Yu.V., Kolodko V.G. The reference ranges for min parameters of clinical blood analysis in dynamics of physiological pregnancy. A comparative analysis with pregnancy after extra corporal fertilization and embryo transfer into uterine cavity. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (1): 18-24. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-1-18-24>*

For correspondence: *Ivanetz T.Yu., candidate of medical sciences, head of the laboratory. e-mail: t_ivanets@oparina4.ru*

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

Acknowledgment. *The study had no sponsor support Expression of gratitude.*

Received 20.06.2016
Accepted 01.07.2016

Во время беременности в организме женщины происходят многочисленные гематологические изменения [1, 2]. Большинство из них начинается вскоре после зачатия и продолжается до конца беременности. Считают, что они направлены на физиологическую адаптацию и создание оптимальных условий жизнедеятельности матери и плода [1, 3].

Объем плазмы крови увеличивается, начиная с 6-й недели беременности, и к 28—30-й неделе его прирост составляет в среднем 1250 мл. Продукция эритроцитов возрастает с меньшей скоростью, в результате наблюдают относительное снижение концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в крови [4]. При нормальной беременности объем плазмы возрастает на 25—50% по сравнению с исходным уровнем, а общий объем крови увеличивается к родам на 40%, что подготавливает материнский организм к потенциальной кровопотере, связанной с родами [5]. Отмечено, что осложнения беременности, приводящие к рождению маловесного к сроку гестации или нежизнеспособного плода, ассоциируются в том числе с недостаточным увеличением объема плазмы [1].

Во время беременности происходит увеличение количества лейкоцитов, в основном за счет фракции нейтрофилов [6, 7], умеренно увеличивается абсолютное и относительное количество моноцитов [8], при этом незначительно снижаются абсолютное и относительное количество лимфоцитов, а абсолютные и относительные значения эозинофилов и базофилов не меняются [6, 7]. Также в течение физиологической беременности можно наблюдать повышенное разрушение тромбоцитов из-за активации протромботических процессов. Это приводит к постепенному снижению общего количества тромбоцитов в периферической крови, росту количества более крупных молодых форм тромбоцитов и, как следствие, к увеличению среднего объема тромбоцитов [7, 9].

Таким образом, изменение значений гематологических параметров у беременных диктует потребность в определении референсных интервалов для данной группы пациенток. Как правило, референсные интервалы для многих лабораторных параметров приводят для здоровых мужчин и здоровых небеременных женщин. Однако во время беременности претерпевают изменения многие биологические маркеры, поэтому интерпретацию результатов лабораторного обследования, основанная на таких референсных значениях, нужно проводить с большой осторожностью [10]. Кроме того, внедрение новых лабораторных методов, разнообразие применяемых методик определения и производимая в последнее время переоценка «нормальных значений» требуют периодической коррекции референсных интервалов [11].

Согласно рекомендациям Международной Ассоциации клинической химии (IFSS) и Института клинических лабораторных стандартов (CLSI) каждая лаборатория должна определить собственные валидированные референсные интервалы исследуемых параметров, используя конкретные методы и лабораторное оборудование [11—14].

Другой аспект проблемы референсных значений для беременных — широкое развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и увеличение процента беременностей, полученных в результате проведения программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки (ЭКО и ПЭ). Один из наиболее важных этапов реализации программы ЭКО — процедура стимуляции суперовуляции, при которой используют большие дозы активных гормональных препаратов. В ответ на действие этих препаратов в яичниках созревает большое число фолликулов, продуцирующих стероидные гормоны — эстрадиол и прогестерон. Концентрация стероидных гормонов в циклах стимуляции суперовуляции во много раз выше, чем в спонтанных циклах, что не может не оказывать влияния, как на процесс имплантации, так и на процесс раннего эмбриогенеза. Гормональная регуляция и течение беременности, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, имеют ряд особенностей по сравнению со спонтанной беременностью [15]. Кроме того, в современной литературе есть указания на то, что течение беременности, наступившей в результате программы ЭКО и ПЭ (далее ЭКО беременность), сопровождается повышенной частотой развития осложнений беременности и родов [16]. Возможно, сравнительный анализ лабораторных показателей при спонтанной и ЭКО беременности позволит вплотную подойти к проблемам повышения эффективности программы ЭКО, а также разработать адекватный алгоритм лабораторного мониторинга беременности, полученной в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель данной работы — определение собственных референсных значений для гематологических показателей у здоровых беременных женщин, оценка влияния гестационного возраста на данные параметры и их сопоставление при физиологической и ЭКО беременности.

Материал и методы. В исследование были включены 1140 женщин в возрасте 21—39 лет со спонтанной неосложненной одноплодной беременностью и 307 пациенток с одноплодной беременностью, наступившей в результате проведения программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки, в возрасте 21—41 года, наблюдавшихся в НЦАГиП им. В.И. Кулакова. Пациентки были распределены на 6 подгрупп в зависимости от гестационного срока (табл. 1 и 2). В контрольную группу вошли 174 здоровые небеременные женщины в возрасте 19—39 лет, в группу сравнения — 52 небеременные женщины с бесплодием в анамнезе.

Кровь брали утром натощак из периферической вены в закрытые вакуумные системы S-Monovette фирмы Sarstedt (Германия) с антикоагулянтом K_3 ЭДТА. Во избежание возможного свертывания сразу после взятия кровь в пробирке тщательно перемешивали путем многократного покачивания.

Исследования проводили на гематологических автома-

Таблица 1

Обследованные женщины с физиологической беременностью

Группа	Количество
Небеременные женщины (контроль)	174
Беременные, группа (нед)	
1 (4—8)	168
2 (9—13)	123
3 (14—20)	179
4 (21—27)	205
5 (28—34)	288
6 (35—40)	177

Таблица 2

Обследованные женщины с беременностью после ЭКО и ПЭ

Группа	Количество
Небеременные женщины с бесплодием (группа сравнения)	52
Беременные, группа (нед)	
1 (4—8)	58
2 (9—13)	51
3 (14—20)	47
4 (21—27)	58
5 (28—34)	44
6 (35—40)	49

тических анализаторах фирмы Sysmex XT 2000i и 4000i (Sysmex, Япония) методом проточной цитофлюорометрии. Определяли следующие параметры: количество лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC) и тромбоцитов (PLT), концентрация гемоглобина (HGB), гематокрит (HCT), а так же абсолютные и относительные значения нейтрофилов (NEU), лимфоцитов (LYM), моноцитов (MON), эозинофилов (EO) и базофилов (BASO). Определение СОЭ проводили на автоматическом анализаторе Roller R20PN (Alifax, Италия).

Для статистической обработки данных использовали пакет статистических программ MedCalc 14.8.1. Проверяли вариационные ряды на нормальность с помощью теста Шапиро—Уилка. Для каждого показателя рассчитывали среднее значение (X_{cp}), медиану (P_{50}) и референсные интервалы (2,5 и 97,5 перцентили) в соответствии с требованиями CLSI C23-A2 [10, 14]. Сравнивали ряды с использованием непараметрических методов (U-тест Манна—Уитни). Критерием статистической достоверности считали $p < 0,05$.

Результаты. Гематологические показатели в динамике физиологической беременности. Основные гематологические параметры, полученные при обследовании здоровых беременных женщин на сроках 4—8, 9—13, 14—20, 21—27, 28—34, 35—40 нед, представлены в табл. 3. Достоверность различий между группами показана в табл. 4.

Средние значения количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита в крови здоровых беременных женщин с неосложненным течением беременности снижались, начиная со второй половины I триместра, и достигали минимальных значений

к 21—27-й неделе гестации. К родам было отмечено незначительное повышение данных показателей, но при этом они оставались достоверно ниже средних значений контрольной группы (см. табл. 3).

При оценке количества тромбоцитов в динамике беременности отмечали постепенное снижение средних значений с $258 \cdot 10^9/\text{л}$ в I триместре до $212 \cdot 10^9/\text{л}$ к концу III триместра. Нижняя граница референсного интервала перед родами составила $118 \cdot 10^9/\text{л}$.

При оценке скорости оседания эритроцитов верхняя граница референсного интервала составила от 19 мм/ч в I триместре до 44 мм/ч в сроке 35—40 нед.

Общее количество лейкоцитов повышалось с 1-х недель беременности. С конца II триместра средние значения в группах составили от 9,78 до $10,22 \cdot 10^9/\text{л}$ (см. табл. 3), а референсные интервалы — от 6,0 до $15,9 \cdot 10^9/\text{л}$. Увеличение количества лейкоцитов происходило в основном за счет нейтрофилов. Их абсолютное и относительное число возрастало одновременно с общим количеством лейкоцитов. Также в динамике беременности отмечали повышение абсолютного количества моноцитов и снижение абсолютного количества лимфоцитов. Максимальные абсолютные значения количества моноцитов выявляли в III триместре. Не было обнаружено достоверных различий при оценке абсолютного количества базофилов и эозинофилов в контрольной группе и у беременных женщин, однако относительное число моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов и базофилов оказалось достоверно ниже, чем в контрольной группе, за счет лейкоцитоза и нейтрофилеза.

Проведенный статистический анализ полученных данных позволил рассчитать референсные интервалы для основных гематологических показателей в зависимости от срока физиологической беременности (см. табл. 3).

Таблица 3

Среднее, медиана и 95% референсный интервал для гематологических показателей в динамике физиологической неосложненной беременности

Показатель	Контроль	Группы беременных					
		1	2	3	4	5	6
RBC, $10^{12}/\text{л}$							
Хср	4,32	4,3	4,10*	3,84*	3,69*	3,79*	3,92*
P_{50}	4,3	4,27	4,11*	3,81*	3,69*	3,78*	3,91*
$P_{2,5}$	3,94	3,65	3,46	3,26	3,15	3,22	3,27
$P_{97,5}$	4,87	4,92	4,7	4,56	4,28	4,37	4,63
HGB, г/л							
Хср	129	128	126*	117*	114*	116*	118*
P_{50}	129	130	125*	118*	114*	116*	119*
$P_{2,5}$	117	106	103	95	96	96	97
$P_{97,5}$	141	145	145	138	132	136	139
HCT, %							
Хср	38,3	36,8	35,6*	33,5*	33,0*	33,6*	34,4*
P_{50}	38,2	36,8	35,5*	33,7*	33,1*	33,7*	34,5*
$P_{2,5}$	33,8	31,9	29,6	28,2	28,6	28,4	29,5
$P_{97,5}$	42,4	41,2	40,7	38,5	37,5	38,7	39,5
PLT, $10^9/\text{л}$							
Хср	251	258	239*	232*	233*	225*	212*
P_{50}	244	256	241*	225*	229*	219*	206*
$P_{2,5}$	178	175	165	141	161	133	118
$P_{97,5}$	406	395	368	363	341	348	340
СОЭ, мм/ч							
Хср	2,93	4,65*	6,16*	9,87*	12,45*	16,79*	19,48*

P ₅₀	2,5	3,00*	5,00*	8,00*	10,50*	15,00*	18,00*
P _{2,5}	2	2	2	2	2,1	3	3,43
P _{97,5}	8	19	16,87	27,2	33,85	39	43,58
NEU,%							
Хср	55,11	66,28*	67,93*	69,59*	71,07*	70,85*	69,66*
P ₅₀	56,2	65,20*	68,60*	69,60*	72,00*	71,20*	70,10*
P _{2,5}	40,6	50,16	51,47	57,1	57,02	59,8	55,48
P _{97,5}	72,8	83,08	79,7	81,85	80,6	79,33	79,28
NEU, 10 ⁹ /л							
Хср	3,47	5,53*	5,88*	6,46*	7,04*	7,24*	6,81*
P ₅₀	3,5	5,23*	5,61*	6,26*	7,03*	7,08*	6,73*
P _{2,5}	1,64	2,71	2,65	2,93	3,68	3,96	3,34
P _{97,5}	6,53	12,25	10,63	11,05	12,09	12,61	11,58
LYM,%							
Хср	33,82	24,25*	22,84*	21,12*	19,47*	19,23*	20,41*
P ₅₀	33,85	25,00*	22,80*	20,80*	19,00*	18,80*	19,60*
P _{2,5}	19,7	10,9	11,84	13	12,02	10,87	12,54
P _{97,5}	48,4	36,82	35,13	31,6	29,05	28,11	30,21
LYM, 10 ⁹ /л							
Хср	2,13	2,02*	1,98*	1,96*	1,93*	1,97*	2,00*
P ₅₀	2,11	2,01*	1,87*	1,87*	1,86*	1,87*	1,88*
P _{2,5}	0,8	0,59	0,61	0,67	0,78	0,72	0,75
P _{97,5}	4,34	4,43	4,69	4,27	4,36	4,47	4,41
MONO,%							
Хср	8,44	7,9	7,42*	7,06*	7,34*	8,14	8,58
P ₅₀	7,95	7,6	7,10*	7,00*	7,20*	8	8,4
P _{2,5}	4,8	5,02	4,82	4,3	4,62	5,12	5,34
P _{97,5}	13,8	13,52	12,24	10,11	11,62	12,38	13,4
MONO, 10 ⁹ /л							
Хср	0,53	0,66*	0,64*	0,66*	0,73*	0,83*	0,84*
P ₅₀	0,49	0,61*	0,58*	0,63*	0,70*	0,80*	0,81*
P _{2,5}	0,19	0,27	0,25	0,22	0,3	0,34	0,32
P _{97,5}	1,24	1,99	1,63	1,36	1,74	1,97	1,96
BASO,%							
Хср	0,41	0,31*	0,24*	0,22*	0,21*	0,22*	0,20*
P ₅₀	0,4	0,30*	0,20*	0,20*	0,20*	0,20*	0,20*
P _{2,5}	0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
P _{97,5}	1,1	0,86	0,54	0,6	0,5	0,5	0,41
BASO, 10 ⁹ /л							
Хср	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
P ₅₀	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
P _{2,5}	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
P _{97,5}	0,1	0,13	0,07	0,08	0,08	0,08	0,06
EO,%							
Хср	2,2	1,24*	1,57*	2,11*	1,90*	1,55*	1,13*
P ₅₀	1,7	1,00*	1,10*	1,20*	1,30*	1,00*	0,90*
P _{2,5}	0,3	0,1	0,11	0,2	0,32	0,22	0,25
P _{97,5}	7,6	3,78	7,4	9,55	9,93	7,36	3,65
EO, 10 ⁹ /л							
Хср	0,14	0,1	0,14	0,20*	0,19*	0,16	0,11
P ₅₀	0,11	0,08	0,09	0,11	0,13	0,1	0,09
P _{2,5}	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02
P _{97,5}	0,68	0,56	0,99	1,29	1,49	1,17	0,53

* — различие достоверно при $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; Хср — среднее; P₅₀ — медиана; P_{2,5}—P_{97,5} — референсный интервал.

Сравнительный анализ показателей клинического анализа крови при физиологической и ЭКО беременности.

Следующим этапом работы стал сравнительный анализ гематологических показателей в группах женщин со спонтанной беременностью и беременностью после ЭКО. Полученные результаты представлены в табл. 5.

При сравнении контрольной группы (небеременные здоровые женщины) и группы сравнения (женщины с бесплодием) не выявлено различий ни по одному исследуемому показателю (см. табл. 3, 5).

В группе ЭКО динамика изменения количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита и СОЭ совпадала с таковой при физиологической беременности. Однако, начиная с конца I триместра, средние значения количества эритроцитов были достоверно ниже, чем при физиологической беременности (рис. 1). Также отмечали пониженный уровень гемоглобина во II триместре (рис. 2). При этом все значения данных показателей в группах укладывались в соответствующие физиологические референсные интервалы.

Количество тромбоцитов на 1-х неделях беременности (4—8 нед) у женщин после ЭКО было достоверно выше, чем у женщин с бесплодием (группа сравнения) и чем у здоровых беременных в эти же сроки (см. табл. 5). Это, скорее всего, связано с повышенным уровнем половых гормонов, обусловленным проведением ЭКО, и с активацией свертывающей системы. Для данного показателя в сроке 4—8 нед необходима коррекция референсного интервала, поскольку часть значений в группе ЭКО не уложилась в полученный референсный интервал для спонтанной беременности (рис. 3). Минимальные значения количества тромбоцитов, как и при спонтанной беременности, наблюдали на последних неделях гестации.

При оценке общего количества лейкоцитов, нейтрофилов (как относительного, так и абсолютного) и моноцитов (абсолютного) в динамике ЭКО беременности было показано, что значимые различия со спонтанной беременностью отмечали только в I триместре. Так, на 4—8-й неделе беременности у пациенток ЭКО уровень лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов и моноцитов были выше, чем при спонтанной беременности в 1,3, в 1,4 и в 1,2 раза соответственно, что, по-видимому, связано с сохраняющимся влиянием стимуляции суперовуляции и повышенным уровнем половых гормонов. В дальнейшем отмечали одинаковую динамику данных показателей в обеих группах беременных. Не выявлено достоверных различий при оценке абсолютного количества базофилов и эозинофилов (рис. 4).

Абсолютное количество лимфоцитов (средние значения) было выше в группах ЭКО на всех сроках не только по сравнению со спонтанной беременностью, но и по сравнению с исходным состоянием (группа сравнения) в отличие от здоровых беременных. Несмотря на такое разнонаправленное изменение, все значения данного показателя укладывались в референсные интервалы для физиологической беременности.

Обсуждение. Лабораторное обследование, проводимое в течение беременности, направлено на исключение патологических процессов, способных повлиять на состояние матери и плода. Корректные референсные интервалы необходимы клиницистам для

Достоверность различия значений гематологических показателей между группами пациенток с физиологической беременностью

Группы	RBC	HGB	HCT	PLT	WBC	NEU абс	LYM абс	MONO абс	BASO абс	EO абс
Контроль/1	NS	NS	NS	NS	*	*	*	*	NS	NS
Контроль/2	*	*	*	NS	*	*	*	*	NS	NS
Контроль/3	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	NS
Контроль/4	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	NS
Контроль/5	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	NS
Контроль/6	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	NS
1/2	*	*	*	NS	NS	*	NS	NS	NS	NS
1/3	*	*	*	*	*	*	*	NS	NS	NS
1/4	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	NS
1/5	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	NS
1/6	*	*	*	*	*	*	*	*	NS	NS
2/3	*	*	*	NS	*	*	NS	NS	NS	NS
2/4	*	*	*	NS	*	*	NS	*	NS	NS
2/5	*	*	*	*	*	*	NS	*	NS	NS
2/6	*	*	NS	*	*	*	NS	*	NS	NS
3/4	*	*	NS	NS	*	*	NS	*	NS	NS
3/5	NS	NS	NS	NS	*	*	NS	*	NS	NS
3/6	NS	NS	NS	*	*	*	NS	*	NS	NS
4/6	*	NS	NS	NS	NS	NS	NS	*	NS	NS
4/6	*	*	*	*	NS	*	NS	*	NS	NS
5/6	*	*	*	*	*	*	NS	NS	NS	NS

*— различие достоверно при $p < 0,05$; NS — различие недостоверно.

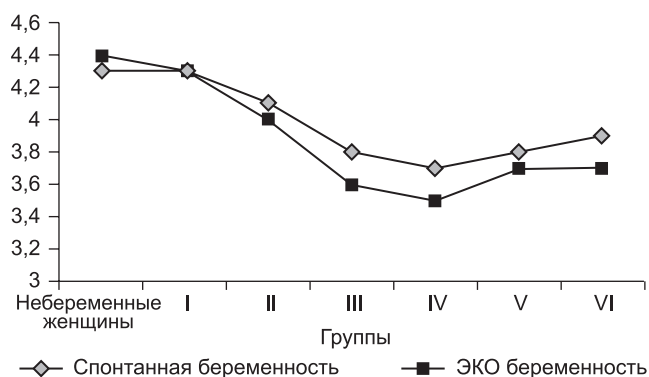


Рис. 1. Количество эритроцитов ($10^{12}/л$) в динамике спонтанной и ЭКО беременности.

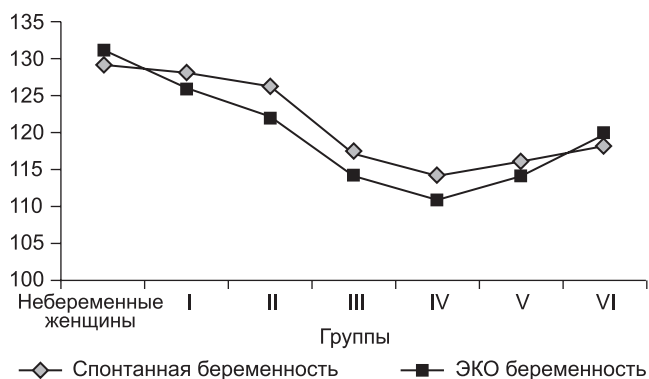


Рис. 2. Уровень гемоглобина (г/л) в динамике спонтанной и ЭКО беременности.

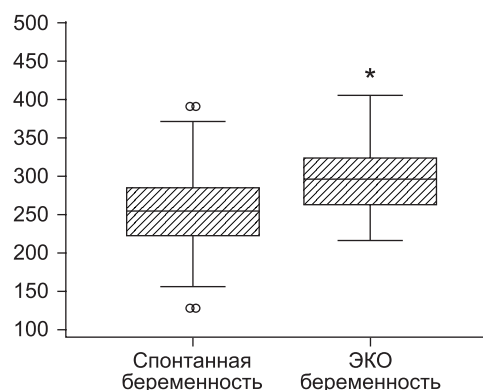


Рис. 3. Количество тромбоцитов ($10^9/л$) в сроке 4—8 нед спонтанной и ЭКО беременности.

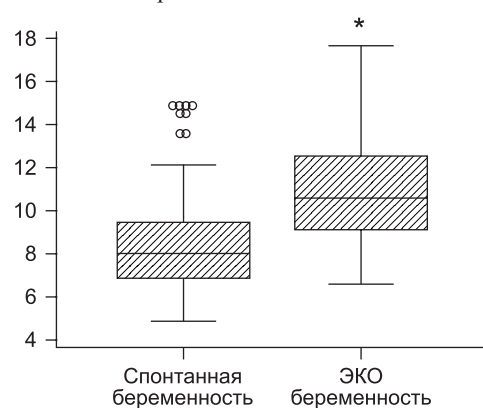


Рис. 4. Общее количество лейкоцитов ($10^9/л$) в сроке 4—8 нед спонтанной и ЭКО беременности.

Таблица 5

Показатели клинического анализа крови в динамике ЭКО беременности (среднее, медиана, стандартное отклонение, SD)

Показатель	Группа сравнения	Группы беременных					
		1	2	3	4	5	6
RBC, 10¹²/л							
Хср	4,37	4,25	3,99*	3,64*	3,52*	3,67*	3,72*
P ₅₀	4,33	4,29	3,94	3,59	3,53	3,6	3,6
SD	0,4	0,26	0,28	0,34	0,27	0,28	0,32
HGB, г/л							
Хср	131,3	125,7	122,4*	113,9*	111,3*	113,9	120,4
P ₅₀	131,5	129	123	113	111	114,5	119
SD	7,9	11	7,6	9,7	9,1	12	8,1
HCT, %							
Хср	38,3	36,4	34,7	32,8	32	33,1	34,5
P ₅₀	38,2	36,6	35,1	32,7	32,4	33	33,9
SD	2,3	2,7	2,1	2,8	2,2	2,9	2,4
PLT, 10⁹/л							
Хср	250	296*	244	255*	255*	220	193*
P ₅₀	238	295	254	254	252	210	184
SD	49	45	57	46	62	56	48
СОЭ, мм/ч							
Хср	3,34	5,71	5,9	9,29	9,81	18,49	18,08
P ₅₀	2	3,5	3	9	8	16	16,5
SD	2,22	4,06	6,08	5,01	6,3	12,47	8,09
WBC, 10⁹/л							
Хср	6,31	10,96*	9,15*	9,49	10,33	10,22	9,58
P ₅₀	6,2	10,58	9,38	9,1	9,96	9,75	9,69
SD	1,5	2,63	1,48	1,72	2,11	2,81	1,6
NEU, %							
Хср	56,66	69,42*	64,78*	68,66	69,64	69,24	69,38
P ₅₀	56,8	70,2	65,2	69,7	69,85	70,3	68,2
SD	9,44	8,67	5,38	5,84	4,54	6,17	5,49
NEU, 10⁹/л							
Хср	3,58	7,61*	5,93*	6,52	7,19	7,08	6,65
P ₅₀	3,52	7,43	6,12	6,34	6,96	6,85	6,61
SD	0,14	0,23,	0,08	0,1	0,1	0,17	0,09
LYM, %							
Хср	33,26	22,15*	24,95	22,12	20,44	20,37	21,05
P ₅₀	33,75	21,8	24,6	21,3	19,7	20,1	21,2
SD	7,49	7	4,82	5,73	4,31	5,36	4,99
LYM, 10⁹/л							
Хср	2,1	2,43*	2,28*	2,10*	2,11*	2,08*	2,02*
P ₅₀	2,09	2,31	2,31	1,94	1,96	1,96	2,05
SD	0,11	0,18	0,07	0,1	0,09	0,15	0,08
MONO, %							
Хср	8,6	6,86*	7,48	7,2	7,51	8,13	8,68
P ₅₀	8,45	6,9	7,6	6,8	7,45	8,15	8,85
SD	2,34	1,21	1,46	1,41	1,55	2	1,64
MONO, 10⁹/л							
Хср	0,54	0,75*	0,68*	0,68	0,78	0,83	0,83
P ₅₀	0,52	0,73	0,71	0,62	0,74	0,79	0,86
SD	0,04	0,03	0,02	0,02	0,03	0,06	0,03
BASO, %							
Хср	0,48	0,26*	0,28*	0,2	0,27	0,2	0,26
P ₅₀	0,5	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
SD	0,29	0,14	0,11	0,11	0,24	0,1	0,16

Продолжение табл. 5 см. на стр. 24

правильной интерпретации результатов клинического анализа и четкого разграничения физиологических изменений и патологических состояний в течение беременности.

Данные, полученные в ходе исследования, подтверждают ранее выявленную тенденцию к изменению основных гематологических показателей при неосложненной беременности [1, 2].

Снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов у беременных женщин требует осторожности при диагностировании анемий. Согласно рекомендациям ВОЗ (1989) диагноз анемии, требующей медикаментозной коррекции, ставится при уровне гемоглобина в I и III триместрах ниже 110 г/л (гематокрит ниже 33%), во II триместре ниже 105 г/л (гематокрит ниже 32%).

Физиологическая беременность сопровождается лейкоцитозом, при этом обычно отсутствуют клинические признаки инфекционно-воспалительных заболеваний [7]. Нейтрофилез объясняется повышением концентрации гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в течение беременности [17]. Слабый моноцитоз также характерен для нормальной беременности и ассоциируется с ростом уровня макрофагального стимулирующего фактора [8].

Гестационная тромбоцитопения (случайная тромбоцитопения беременных) составляет 75—80% всех тромбоцитопений во время беременности. В этой ситуации количество тромбоцитов редко опускается ниже 100•10⁹/л, но иногда отмечают падение значений до 70•10⁹/л [18]. Чаще всего (до 74% всех тромбоцитопений беременных) у беременных отмечают умеренную тромбоцитопению (случайную тромбоцитопению, количество тромбоцитов не менее 70•10⁹/л). Она не сопровождается выраженными клиническими симптомами и не связана с другими факторами риска. Хотя механизмы развития такой случайной тромбоцитопении беременных неизвестны, более высокого риска развития тромбоцитопении или кровотечения у детей, родившихся от этих матерей, не выявляют [19—21].

Значительное увеличение СОЭ во время беременности обусловлено в первую очередь повышением уровня плазменных глобулинов и фибриногена, и поэтому следует с осторожностью интерпретировать результаты определения СОЭ как маркера воспалительной реакции у беременных женщин. При оценке данного показателя необходимо учитывать гестационный возраст. Кроме того, была показана обратная зависимость СОЭ от концентрации гемоглобина [22].

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что референсные значения гематологических показателей, используемые в группе здоровых небеременных женщин, не подходят для интерпретации результатов клинического анализа крови у беременных. Кроме того, нужно учитывать, что референсные интервалы для большого количества лабораторных исследований оказываются метод-зависимыми. Так, в данной работе исследования проводили на гематологических анализаторах фирмы SYSMEX серии XT 2000i и 4000i (Япония) методом проточной цитофлуориметрии. В результате были сформированы референсные интервалы для 16 гематологических показателей в зависимости от срока физиологической беременности согласно правилам, регламентированным руководствами CLSI и IFCC. Полученные интервалы могут быть использованы в других клинико-диагностических лабораториях после соответствующей валидации согласно требованиям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Продолжение табл. 5

BASO, 10 ⁹ /л							
Хср	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02
P ₅₀	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02
SD	0	0,01	0	0,01	0,01	0,01	0,01
EO, %							
Хср	2	1,41	1,68	1,83	2,09	1,44	1,16
P ₅₀	1,66	0,8	1,5	1,3	1,4	1,15	1,1
SD	1,6	1,2	1,42	1,42	0,96	0,97	0,74
EO, 10 ⁹ /л							
Хср	0,13	0,15	0,15	0,17	0,22	0,15	0,11
P ₅₀	0,1	0,08	0,14	0,12	0,14	0,11	0,11
SD	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	0,01

Примечание. * — различия достоверны при $p < 0,05$ при сравнении с физиологической беременностью в соответствующие сроки гестации.

Предполагается, что любая лаборатория может использовать референсные интервалы как свои собственные, если при тестировании 20 образцов крови пациентов со сходными клиническими характеристиками не более 2 результатов выходят за границы этих референсных интервалов [10, 13, 14].

Сравнительный анализ гематологических показателей в динамике беременности у здоровых женщин и у пациенток программы ЭКО и ПЭ показал, что интерпретацию результатов обследования у обеих групп пациенток можно проводить с использованием одинаковых референсных интервалов, полученных для неосложненной беременности. Исключение составили общее количество лейкоцитов и количество тромбоцитов в сроке 4—8 нед. Для этих показателей на данном сроке у пациенток программы ЭКО необходима коррекция референсных интервалов.

Заключение. Таким образом, для оценки гематологических показателей у беременных необходимо использовать референсные значения, рассчитанные для каждого гестационного возраста. Использование у беременных значений для небеременных женщин может привести к неправильной интерпретации клинического анализа крови. При лабораторном мониторинге беременности после ЭКО и ПЭ возможно использование референсных интервалов для физиологической беременности за исключением общего количества лейкоцитов и тромбоцитов на сроке 4—8 нед.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—14, 16—22
см. REFERENCES)

15. Кулаков В.И., Леонов Б.В., ред. *Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические подходы)*. Руководство для врачей. М.: МИА; 2000.

REFERENCES

1. Gronowski A.M., ed. *Handbook of Clinical Laboratory Testing During Pregnancy*. New York: Humana Press; 2004.

- Ramsay M. Normal values. In: James D.K., Steer P.J., eds. *High Risk Pregnancy: Management Options*. 4th ed. Saunders; 2011: 1385—6.
- Maternal Physiological Changes During Pregnancy, Labor, and the Postpartum Period. In: Datta S., Kodali B.S., Segal S. *Obstetric Anesthesia Handbook*. 5th ed. Springer; 2010: 1—14.
- Milman N., Byg K., Agger A. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2000; 79: 89—98.
- Hiss R.G. Evaluation of the anemic patient. In: Laros R.K., ed. *Blood Disorders in Pregnancy*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1986: 1—18.
- Kuhnert M., Strohmeier R., Stegmuller M., Halberstadt E. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998; 76: 147—51.
- Pitkin R.M., Witte D.L. Platelet and leukocyte counts in pregnancy. *JAMA*. 1979; 242: 2696—8.
- Tsakonas D.P., Nicolaides K.H., Tsakona C.P., Worman C.P. Changes in maternal plasma macrophage colony stimulating factor levels during normal pregnancy. *Clin. Lab. Haemat.* 1995; 17: 57—9.
- Sill P.R., Lind T., Walker W. Platelet values during normal pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1985; 92: 480—3.
- Horowitz G.L., Altaie S., Boyd J.C., Ceriotti F., Gard U., Horn P. et al. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: C28-A3 Approved Guideline. 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- Solberg H.E. Establishment and use of reference values. In: Burtis C.A., Aswood E.R., eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999.
- Solberg H.E., Stamm D. IFCC recommendation: theory of reference values: Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *Clin. Chim. Acta.* 1991; 202: 5—10.
- Solberg H.E. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004; 42: 710—4.
- The National Committee for Clinical Laboratory standards. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Approved Guideline. 2nd ed. Pennsylvania: NCCLS; 2000.
- Kulakov V.I., Leonov B.V., eds. *In Vitro Fertilization and its New Directions in the Treatment of Male and Female Infertility (theoretical approaches). Guidelines for Doctors [Ekstrakorporal'noe oplodotvorenie i ego novye napravleniya v lechenii zhenskogo i muzhskogo besplodiya (teoreticheskie podkhody)]*. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: MIA; 2000. (in Russian)
- Jauniaux E.R., Rizk B.R. *Pregnancy After Assisted Reproductive Technology*. Cambridge University Press; 2012.
- Makinoda S., Mikuni M., Furuta I., Okuyama K. Serum concentration of endogenous G-CSF in women during the menstrual cycle and pregnancy. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 877—9.
- Rodger M., Sheppard D., Gandara E., Timmouth A. Haematological problems in obstetrics. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2015; 29(5): 671—84.
- Boehlen F., Hohlfield P., Extermann P., Perneger T.V., de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet. Gynecol.* 2000; 95: 29—33.
- Burrows R.F., Kelton J.G. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1463—6.
- Saino S., Kekomaki R., Riikonen S., Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79: 744—9.
- Van den Broek N.R., Letsky E.A. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2001; 108: 1164—7.

Поступила 20.06.16

Принята к печати 01.07.16