

- and preterm labour. *Front Biosci* 2008; 13:1981-1990.
12. Benifla JL, Dumont M, Levardon M, Foucher E, Cadiot G, Crenn-Hebert C, Heid M, Lelaidier C, Rosenbaum A, Bernuau J, Erlinger S, Frydman R, Madelenat P. Effects of micronized natural progesterone on the liver during the third trimester of pregnancy. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25:165-169.
  13. Bacq Y, Sapay T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26:358-364.
  14. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *BJOG* 2005; 112:1096-1101.
  15. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentr. in women with threatened abortion. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53: 166-171.
  16. Omar MH, Mashita MK, Lim PS, Jamil MA. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:421-425.
  17. Yudkin PL, Aboulfa M, Eyre JA, et al. New birthweight and head circumference centiles for gestationae ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev* 1987; 15:45-52.
  18. Стрижаков А. Н., Тимохина Т. Ф., Баев О. Р. Фетоплацентарная недостаточность: Патогенез, диагностика, терапия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2003; 2 (2):53-63.

## Диагностическое значение лейкоцитарных индексов клеточной реактивности у пациенток с тромбофилией

Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова, к.м.н. Г. Е. Стоцкая

Отделение антенатальной охраны плода ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург.

## Diagnostic value of leukocytal indexes of cellular responsiveness of the patients with thrombophilia

N. V. Putilova, N. V. Bashmakova, G. E. Stockaya

«Nii omm rosmedtechnology», Ekaterinburg

### Резюме

С целью изучения диагностической ценности лейкоцитарных индексов клеточной реактивности в оценке степени выраженности синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) и эффективности терапии у пациенток с тромбофилией было обследовано 230 пациенток во 2 и 3 триместре беременности.

Набор материала производился методом сплошного когортного исследования, критерием включения в которое явилось выявление у пациенток волчаночного антикоагулянта (ВА), как основного маркера тромбофилии (патент №2104552 от 10. 02. 98).

Все пациентки были разделены на 2 группы: основную, включающую 200 беременную группы высокого риска на развитие перинатальных осложнений гестации и контрольную, состоящую из 30 здоровых беременных женщин.

В результате проведенного исследования отмечено достоверное повышение индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСПК), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и индекса аллергизации (ИА), что является косвенным подтверждением наличия эндотоксикоза у данной категории больных и ответным повышением неспецифической реактивности организма.

Дальнейшие исследования показали, что перечисленные индексы клеточной реактивности можно использовать не только для скрининговой диагностики тромбоопасных состояний, но и в качестве контроля эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** тромбофилии, волчаночный антикоагулянт, лейкоцитарные индексы клеточной реактивности.

### Summary

The main purpose of the work is to research the diagnostic value of leukocytal indexes of cellular responsiveness and its role in the degree intensity appraisal of the syndrome of endogenous intoxication with relation to therapy effectiveness. 203 patients in 2 and 3 trimester of pregnancy with thrombophilia were inspected.

The set of materials was made by the methods of complete cohort study. The main selection criterion for this was the case detection with lupous anticoagulant (like the main mark of thrombophilia — patent №2104552 from 10.02.1998).

All the patients were divided into 2 groups: main group (200 expectant mothers with high level of risk in development of perinatal complications in gestational process) and control group (30 healthy patients).

As a result of research the following regularities were noted: significant increase of the index shift leukocytes, leukocytal index of intoxication and index of allergization. It confirms indirectly the fact of the presence of endotoxiosis of the present category patients and retaliatory increase of nonspecific reaction of organism.

The following research showed, that listed indexes of cellular responsiveness can be used not only for screening diagnostics of thrombophilia risk, but also like the criterion of control for the therapy effectiveness.

**Key words:** thrombophilia, lupous anticoagulant, leukocytal indexes of cellular responsiveness.

Н. В. Путилова — с. н. с.

Н. В. Башмакова — д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ, зам. директора по НИР;

Г. Е. Стоцкая — кандидат медицинских наук.

**Введение**

Общеклиническое исследование крови, являясь одним из важнейших диагностических методов, тонко отражает реакцию кроветворных органов на воздействие различных физиологических и патологических факторов. Во многих случаях оно играет большую роль не только в постановке диагноза, но и позволяет оценить эффективность терапии и прогноз заболевания.

Показатели гемограммы в норме изменяются в относительно узком диапазоне значений. В то же время, разнонаправленность этих изменений не всегда позволяет своевременно оценить динамику и выраженность патологического процесса [1, 2]. Поэтому, наиболее оптимально осуществлять мониторинг изменений в системе крови, приведя множество отдельных параметров к единому расчетному показателю (индексу, коэффициенту) [3].

Представления об адаптационных реакциях организма в значительной мере связаны с количественно-качественной оценкой изменений лейкоцитарной формулы периферической крови. Использование математических интегральных показателей, часть из которых изменяется уже на самых ранних стадиях заболевания, позволяет, не прибегая к специальным методам исследования, оценить в динамике состояние различных звеньев гомеостаза и косвенно судить о состоятельности клеточного и гуморального иммунитета, обмене гистамина, антиоксидантной и антителообразующей функции организма [2, 4].

К основным лейкоцитарным индексам клеточной реактивности, описанным в литературе, относятся лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), индекс аллергизации (ИА).

ЛИИ, предложенный Я. Я. Кальф-Калифом еще в 1941 году, используется и в настоящее время для оценки степени выраженности эндогенной интоксикации у больных с инфекционно — токсическими заболеваниями любой локализации. ЛИИ имеет важное значение как для контроля за лечением, так и для прогноза болезни.

ИСЛК свидетельствует как об активности воспалительного процесса (в т.ч. и аутоиммунного), так и о состоянии реактивности организма в ответ на повреждающий фактор. Предложен впервые Яблучанским Н. И. и соавт. в 1983 г.

Учитывая патогенетическое значение повышения количества эозинофилов и лимфоцитов в периферической крови при аутоиммунных и аллергических реакциях, Солдатовым А. А. и соавт. в 1997 г. был предложен ИА, являющийся высокоспецифичным лейкоцитарным индексом, характеризующим общую сенсibilизацию организма и адекватность реагирования иммунной системы на повреждающий фактор [3, 5, 6].

Рассматривая механизм формирования тромбофилических состояний с позиций синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [7, 8], выявление скрининговых лабораторных критериев последнего, особенно на доклиническом этапе, у пациенток с дефектами гемостаза, может служить важным диагностическим и прогностическим критерием в комплексной оценке состояния матери и плода, способствовать выбору наиболее оптимальной противотромботической терапии с включением патогенетически обоснованных простых и безопасных эфферентных методов.

**Целью** нашего исследования явилось изучение диагностической ценности лейкоцитарных индексов клеточной реактивности в оценке степени выраженности СЭИ и эффективности терапии у пациенток с тромбофилией.

**Дизайн исследования.**

**Категория:** в исследование были включены женщины репродуктивного возраста (n=230) с привычным невынашиванием беременности, перинатальными потерями, гестозами средней и тяжелой степени, первичной суб- и декомпенсированной фетоплацентарной недостаточностью, отслойкой плаценты, экстрагенитальными тромбофилическими осложнениями.

**Способ набора материала:** сплошное когортное исследование.

**Критерием включения** пациенток в исследование явилось выявление у них волчаночного антикоагулянта (ВА), как основного маркера тромбофилии. ВА определялся по оригинальному тромбоэластографическому способу (патент №2104552 от 10. 02. 98).

Для достижения поставленной цели были сформированы две группы исследования:

Основная группа (n=200) — беременные группы высокого риска во 2 и 3 триместре беременности, имеющие в анамнезе эпизоды тромбофилического процесса: привычное невынашивание (от 5 до 7 репродуктивных потерь), тяжелые проявления первичной фетоплацентарной недостаточности, антенатальную гибель плода, отслойку плаценты, тромбозы различной локализации.

Настоящая беременность у пациенток этой группы с ранних сроков протекала с выраженной угрозой прерывания, реализующейся в частичную отслойку хориона с образованием ретрохориальной гематомы, формированием первичной плацентарной недостаточности как компенсированной, так и субкомпенсированной формы, проявляющейся умеренным повышением резистентности в сосудах маточно-плацентарного и плодово-плацентарного русла.

Контрольную группу (n=30) составили здоровые беременные женщины во 2 и 3 триместре беременности, без патологии системы гемостаза.

Абсолютное и относительное содержание всех форм лейкоцитов оценивалось стандартным методом. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности — ЛИИ, ИСЛК, ИА — рассчитывались по следующим формулам:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{миел} + 3\text{ю} + 2\text{п} + \text{с}) \cdot (\text{пл} + 1)}{(\text{м} + \text{л}) \cdot (\text{э} + 1)}$$

$$\text{ИСЛК} = \frac{\text{э} + \text{в} + \text{н}}{\text{м} + \text{л}} \quad \text{ИА} = \frac{\text{л} + 10 \cdot (\text{э} + 1)}{\text{н} + \text{м} + \text{б}}$$

где: пл — плазматические клетки, миел — миелоциты, ю — юные, п — палочкоядерные, с — сегментоядерные, л — лимфоциты, м — моноциты, э — эозинофилы, б — базофилы, н — нейтрофилы.

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel.

### Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что у пациенток с высоким показателем активности ВА ( $1,77 \pm 0,8$ ) имеет место значительное повышение уровня ИСЛК — в 1,7 раза при  $p < 0,05$  и умеренный рост ЛИИ — в 1,2 раза при  $p < 0,05$  и ИА в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), что является косвенным подтверждением наличия эндотоксикоза у данной категории больных и ответным повышением неспецифической реактивности организма (рис. 1).

В дальнейшем, изучалась возможность использования лейкоцитарных индексов для оценки эффективности терапии. С этой целью, пациенткам основной группы проводилась комплексная терапия, с применением антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины, гепариноиды) и методов экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез, карбогемосорбция).

Эффективность терапии оценивалась по данным УЗИ, величине показателя активности ВА, изменению ИА, ЛИИ и ИСЛК.

На фоне проводимой терапии отмечено достоверное снижение показателя активности ВА (в среднем на  $1,3 \pm 0,1$  при  $p < 0,02$ ), четкая тенденция к снижению ИА (в среднем на  $0,25 \pm 0,02$ ) и незначительное уменьшение ИСЛК (в среднем на  $0,38 \pm 0,04$ , при  $p < 0,05$ ), тогда как ЛИИ имеет тенденцию к повышению, особенно после проведения эфферентных методов (в среднем на  $0,69 \pm 0,03$ , при  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о выбросе в кровотоки первичных токсинов, образующихся на клеточной мембране. «Очищение» клеточной мембраны ведет к нормализации процессов свертывания крови и уменьшению тромбогенного потенциала (рис. 2).

При оценке клинического эффекта проводимой терапии отмечено купирование признаков угрозы прерывания беременности в 1 триместре, значимое улучшение кровотоков в

Рисунок 1. Индексы гемограммы у пациенток с положительным (более + 1,1) ВА

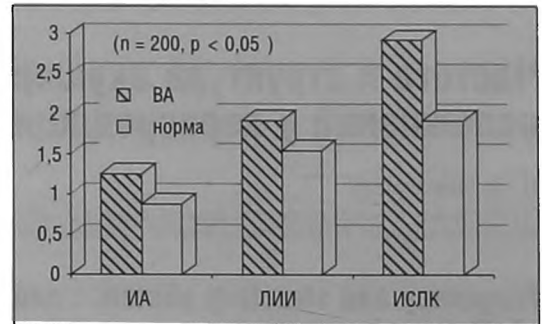
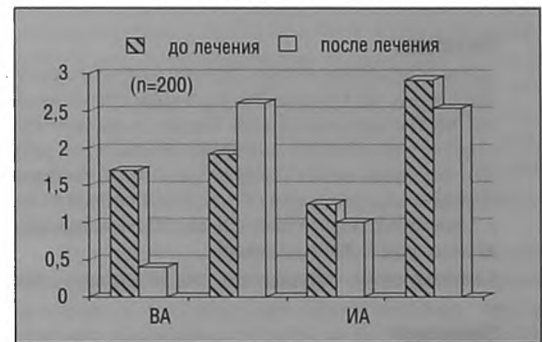


Рисунок 2. Изменение ВА и лейкоцитарных индексов клеточной реактивности на фоне лечения



маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле у пациенток во 2 и 3 триместре беременности ( $p < 0,03$ , эффективность 77%).

Таким образом, гематологические индексы позволяют оценить степень выраженности СЭИ, что дает возможность использовать их как критерий для проведения методов экстракорпоральной детоксикации в комплексной терапии пациентам с дефектами гемостаза, для оценки эффективности лечения и в качестве скрининговой диагностики тромбоопасных состояний.

### Литература

1. Меньшиков В. В., под ред. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина; 1987.
2. Карпищенко А. И., под ред. Мед. лабор. диагностика: программы и алгоритмы. Спр. СПб.: Интермедика; 1997.
3. Яблучанский Н. И., Пивненко В. Л. Лейкоцитарные индексы клеточной резистентности. Лаб. дело 1983; 1:60-1.
4. Dong Y. L., Sheng C. Y. Metabolic abnormalities of mitochondrial redox potential in postburn multiple system organ failure. Burns 1992; 18 (4):283-6.
5. Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A. Advances in antiphospholipid (Hughes) syndrome. Ann. Acad. Med. Singapore 1998; 27 (1):61-6.
6. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Аюньшина С. В. Синдром системного восп. ответа в акушерстве. М.: МИА; 2006.
7. Шаю В. П., Нестеренко А. Н. Сепсис и синдром системного восп. ответа. Анестезиол. и реаним. 1998; 4:60-5.
8. Эндогенные интоксикации: Тез.международ.симп.; 1994 июнь 14-16; С-П., Россия.