

УДК 618.29	UDC 618.29
АДАПТАЦИЯ МАТЕРИ К БЕРЕМЕННОСТИ: ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ	MATERNAL ADAPTATION TO PREGNANCY: HEMATOLOGICAL CHANGES
Ткаченко Егор Игоревич <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Tkachenko Egor Igorevich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Проценко Елена Владимировна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Protsenko Yelena Vladimirovna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Ахиджак Ася Нуховна – канд. мед. наук <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Akhidzhak Asya Nukhovna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Шаповалова Ольга Александровна – канд. мед. наук <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Shapovalova Ol'ga Aleksandrovna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
В статье описаны наиболее значимые гематологические, адаптационные и физиологические изменения, происходящие в организме женщины во время беременности.	The article describes the most significant hematological, adaptive and physiological changes occurring in a woman's body during pregnancy.
Ключевые слова: БЕРЕМЕННОСТЬ, АНЕМИЯ, АДАПТАЦИЯ	Key words: PREGNANCY, ANEMIA, ADAPTATION

Введение

Беременность характеризуется значительными изменениями почти в каждой системе органов для размещения растущей и развивающейся фетоплацентарной единицы. Основные гематологические трансформации включают: увеличенный объем плазмы, физиологическую анемию, легкую нейтрофилию у некоторых людей и легкое протромботическое состояние. Клиницист должен уметь отличать ожидаемые физиологические изменения от тех, которые вызваны осложнениями, связанными с беременностью.

В статье обоснованы физиологические изменения объема крови, кровяных клеток и гемостаза во время беременности (таблицы 1–2).

Таблица 1 – Изменение гематологических показателей при нормальной беременности

Объем плазмы	Увеличен на 30–50 %
Масса эритроцитов	Увеличена на 20–30 %
Концентрация гемоглобина	Уменьшилась
Продолжительность жизни эритроцитов	Немного уменьшилась
Эритропоэтин	Повысился
Средний корпускулярный объем	Немного увеличился
Количество тромбоцитов	Никаких изменений, немного уменьшилось
Количество лейкоцитов в крови	Повышенное (нейтрофилез)
Количество лимфоцитов	Никаких изменений
Количество моноцитов	Никаких изменений
Количество базофилов	Никаких изменений, немного уменьшилось
Количество эозинофилов	Никаких изменений, немного увеличилось
Протромбиновое время	Немного уменьшилось
Время кровотечения	Никаких изменений
Общий антиген белка S, свободный антиген белка S, активность белка S	Уменьшились
Устойчивость к активированному протеину C	Повысилась
Фибриноген, факторы II, VII, VIII, X, XII, XIII	Увеличены на 20–200 %
Антитромбин, протеин C, фактор V, фактор IX	Никаких изменений, немного увеличились
Фактор фон Виллебранда	Повысился
Активируемый тромбином фибринолитический ингибитор, ПАИ-1, ПАИ-2	Повысился
D-димер	Повысился

Таблица 2 – Изменение гематологических показателей по триместрам беременности

Показатель	Небеременная*	Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр	Ссылки
Гематология					
Эритропоэтин (ед./л)	4–27	12–25	8–67	14–222	1 к 3
Ферритин (нг/мл)	10–150 Δ	6–130	2 к 230	10–116	1–8
Фолат, эритроциты (нг/мл)	150–450	137–589	94–828	109–663	6, 9, 10
Фолиевая кислота, сыворотка (нг/мл)	5,4–18,0	2,6–15,0	0,8–24,0	1,4–20,7	1, 6, 9–13
Гаптоглобин (мг/мл)	25–250	130 ± 43	115 ± 50	135 ± 65	31
Гемоглобин (г/дл)	12,0–15,8 Δ	11,0–13,9	10,6–14,8	9,5–15,0	2, 3, 6, 7, 13, 32
Гематокрит (%)	35,4–44,4	33,0 до 41,0	32,0–39,0	30,0 до 40,0	1, 2, 5, 6, 13–15, 32
Железо, общая связывающая способность (мкг/дл)	251–406	278–403	Не сообщается	359–609	7
Железо, сыворотка (мкг/дл)	41–141	72–143	44–178	30–193	2, 7
Средний корпускулярный гемоглобин (пг/клетка)	27–32	30–32	30–33	29–32	5
Средний корпускулярный объем (хм ³)	79–93	81–96	82–97	81–99	5, 6, 13, 14
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	165–415	174–391	155–409	146–429	5, 6, 14, 16, 17
Средний объем тромбоцитов (мкм ³)	6,4–11,0	7,7–10,3	7,8–10,2	8,2–10,4	5
Количество эритроцитов (×10 ⁶ /мм ³)	4,00–5,20 Δ	3,42–4,55	2,81–4,49	2,71–4,43	5, 6, 13, 14
Ширина распределения эритроцитов (%)	<14,5	12,5–14,1	13,4–13,6	12,7–15,3	5
Количество лейкоцитов (×10 ³ /мм ³)	3,5–9,1	5,7–13,6	5,6–14,8	5,9–16,9	5, 6, 13, 14, 18
Нейтрофилы (×10 ³ /мм ³)	1,4–4,6	3,6–10,1	3,8–12,3	3,9–13,1	5, 14, 16, 18
Лимфоциты (×10 ³ /мм ³)	0,7–4,6	1,1–3,6	0,9–3,9	1,0–3,6	5, 14, 16, 18
Моноциты (×10 ³ /мм ³)	0,1–0,7	0,1–1,1	0,1–1,1	0,1–1,4	5, 14, 18
Эозинофилы (×10 ³ /мм ³)	0,0–0,6	0,0–0,6	0,0–0,6	0,0–0,6	14, 18
Базофилы (×10 ³ /мм ³)	0,0–0,2	0,0 до 0,1	0,0 до 0,1	0,0 до 0,1	14, 18
Трансферрин (мг/дл)	200–400	254–344	220–441	288–530	4, 5

Трансферрин, насыщение без железа (%)	22–46 ¶	Не сообщается	10–44	5–37	3
Трансферрин, насыщение железом (%)	22–46 ¶	Не сообщается	18–92	9–98	3
Коагуляция					
Антитромбин функциональный (%)	70–130	89–114	78–126	82–116	17, 19, 20
D-димер (мкг/мл)	0,22–0,74	0,05–0,95	0,32–1,29	0,13–1,70	17, 20 по 24, 30
Фактор V (%)	50–150	75–95	72–96	60–88	25
Фактор VII (%)	50–150	100–146	95–153	149–211	17
Фактор VIII (%)	50–150	90–210	97–312	143–353	17, 25
Фактор IX (%)	50–150	103–172	154–217	164–235	17
Фактор XI (%)	50–150	80–127	82–144	65–123	17
Фактор XII (%)	50–150	78–124	90–151	129–194	17
Фибриноген (мг/дл)	211 по 496	244-510	291 по 538	301–696	5, 17, 20, 21, 23, 24, 30
Гомоцистеин (ммоль/л)	4,4–10,8	3,34 до 11,00	2,0–26,9	3,2–21,4	6, 9, 10–12
Международное нормализованное отношение	0,90–1,04 ◇	0,86–1,08	0,83–1,02	0,80–1,09	19, 24
Частичное тромбопластиновое время, активированное (секунды)	26,3–39,4	23,0–38,9	22,9–38,1	22,6 до 35,0	5, 17, 19, 24
Ингибитор активатора плазминогена к антигену 1 (РАІ к антигену 1) (пг/мл)	17,3 ± 5,7	17,7 ± 1,9	Не сообщается	66,4 ± 4,9	30
Активность ингибитора активатора плазминогена к 1 (РАІ к 1) (усл. ед.)	9,3 ± 1,9	9,0 ± 0,8	Не сообщается	31,4 ± 3,0	30
Протромбиновое время (с)	12,7–15,4	9,7–13,5	9,5–13,4	9,6–12,9	5, 17, 24
Протеин С, функциональный (%)	70–130	78–121	83–133	67–135	19, 25, 26
Белок S, общий (%)	70–140	39–105	27–101	33–101	17, 25, 26
Белок S, свободный (%)	70–140	34–133	19–113	20–65	25, 26
Белок S, функциональная активность (%)	65–140	57–95	42–68	16–42	25
Активатор тканевого плазминогена (нг/мл)	1,6–3,0 §	1,8–6,0	2,36 до 6,60	3,34 до 9,20	17, 19, 30

Ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 (нг/мл)	4–43	16–33	36–55	67–92	17
Измерения фон Виллебранда					
Фактор фон Виллебранда антиген (%)	75–125	62–318	90–247	84–422	20, 27, 28
ADAMTS-13, расщепляющая протеаза фон Виллебранда	40–170 йен	40–160	22–135	38–105	20, 28
<p>* Все нормальные референтные значения – из семнадцатого издания Принципов внутренней медицины Харрисона. Диапазон включает референтные значения с добавлением железа и без него.</p> <p>Δ Нормальный референтный диапазон — это определенный диапазон для женщин. Референтные значения взяты из Cerneca et al. Изменения коагуляции и фибринолиза при нормальной беременности. Повышенные уровни прокоагулянтов и сниженные уровни ингибиторов во время беременности вызывают состояние гиперкоагуляции в сочетании с реактивным фибринолизом.</p> <p>Референтные значения – из Cerneca et al и Choi et al. Уровни активатора тканевого плазминогена изменяются в зависимости от концентрации фибриногена в плазме во время беременности.</p> <p>¥ Референтные значения – из Mannuci et al: Изменения в здоровье и заболевании по металлопротеазе, которая расщепляет фактор фон Виллебранда.</p>					

Ключевые изменения во время беременности

Наиболее значимые гематологические изменения во время беременности, (таблица 1):

- увеличение объема плазмы (сверх возрастания массы эритроцитов) и, как следствие, физиологическая анемия;
- легкий нейтрофилез;
- легкая тромбоцитопения;
- увеличение прокоагулянтных факторов и снижение естественных антикоагулянтов;
- уменьшение фибринолиза.

Гематологические изменения, вызывающие беспокойство

Результаты не соответствуют нормальной физиологической адаптации к беременности и должны побудить к дополнительной оценке и, возможно, вмешательствам. Более серьезные аномальные результаты предусматривают консультацию гематолога.

Нефизиологическая анемия или полицитемия, особенно если они сопровождаются симптомами, не соответствующими стадии беременности.

Уровень гемоглобина <10 г/дл или >16 г/дл должен стать показанием к гематологическому обследованию, если только этиология не известна или отклонения не связаны с имеющимся хроническим заболеванием.

Доказательства дефицита железа

Исследования уровня железа показывают снижение его запасов или новый микроцитоз, который является поздним фактором обнаружения его недостатка. Дефицит железа распространен, поскольку потребность в нем увеличивается во время беременности (рисунок 1). Однако беременные пациентки могут иметь железodefицитную анемию с уровнем ферритина в нижнем нормальном референтном диапазоне, и примерно у трети из тех, у кого дефицит железа не проявляется микроцитозом.

Многие пренатальные витамины содержат железо, оно может быть недостаточным для лечения пациентов с дефицитом железа. Пероральные добавки железа являются одним из вариантов, но часто плохо переносятся из-за раздражения желудка и/или запоров. Парентеральное введение железа следует рассматривать для пациентов с железodefицитной анемией, которые не реагируют или не могут переносить пероральные добавки железа.

Талассемия – важная причина микроцитарной анемии. В некоторых случаях ее не диагностируют до наступления беременности.

Лейкоцитоз или лейкопения

Лейкоцитоз из-за избытка нейтрофилов может возникнуть у некоторых людей во время беременности при отсутствии инфекции или воспалительных заболеваний. Результаты, требующие консультации гематолога, включают определение количества лейкоцитов (WBC) $>20\ 000$ /мкл при отсутствии родов или инфекции или дифференциацию WBC, показывающую незрелые миелоидные или лимфоидные формы или выраженный избыток лимфоцитов.

Лейкопения в сочетании с абсолютным числом нейтрофилов $<1\ 000$ /мкл, которое необъяснимо, также предполагает гематологического обследования.

Тяжелая тромбоцитопения или тромбоцитопения с кровотечением. Гестационная тромбоцитопения с пониженным количеством тромбоцитов (обычно от 100 000 до 149 000/мкл) часто встречается во время беременности. Количество тромбоцитов $<100\ 000$ /мкл должно побудить к консультации гематолога.

Тромбоцитоз. Новое проявление тромбоцитоза необычно во время беременности, и количество тромбоцитов $>500\ 000$ /мкл предусматривает гематологическое обследование. Количество тромбоцитов $>1\ 000\ 000$ /мкл предполагает срочное обследование.

Изменения отдельных компонентов крови во время беременности

Объем плазмы увеличивается на 10–15 % на 6–12 нед беременности, быстро возрастает до 30–34 нед, а затем стабилизируется или немного уменьшается в течение срока (т. е. ≥ 37 нед) [1–3].

Общий прирост к сроку беременности составляет в среднем 1100–1600 мл, а общий объем плазмы – 4700–5200 мл, что на 30–50 % больше, чем у небеременных женщин [1, 4, 5]. Общее увеличение объема плазмы сопровождается задержкой 900–1000 мг-экв. натрия и 6–8 л воды, которые распределяются между плодом, амниотической жидкостью, а также внеклеточным и внутриклеточным пространством матери [6, 7].

При беременности двойней объем плазмы увеличивается на 10–20 % по сравнению с беременностью одним плодом.

Предполагается, что повышенный объем плазмы отвечает возросшим метаболическим потребностям матки и плаценты, облегчает передачу питательных веществ плоду и удаление отходов, защищает от последствий нарушения венозного возврата, когда мать лежит на спине или стоит, а также от чрезмерной потери крови при родах [8]. Не существует конкретных мер по увеличению объема плазмы во время беременности, отсутствуют оказательства того, что возрастание объема плазмы может обратить вспять или предотвратить связанные с этим неблагоприятные исходы беременности, обусловленные низким объемом плазмы. Теоретическое увеличение пищевого белка может улучшить коллоидно-онкотическое давление (КОД), что приведет к перемещению внесосудистой жидкости

во внутрисосудистое пространство. Для обезвоженных пациентов увеличение материнской гидратации также может действовать синергически с более высоким КОД, улучшая внутрисосудистый объем.

Увеличение объема плазмы во время беременности является ответом на недостаточное заполнение сосудистой системы, вызванное системной вазодилатацией и возрастанием сосудистой емкости. Во время беременности активность ренина плазмы имеет тенденцию к повышению, а уровни предсердного натрийуретического пептида слегка снижаются [9, 10]. Обратный сценарий (низкая активность ренина плазмы и повышенный натрийуретический пептид, предполагающий сосудистую реакцию на увеличенный объем плазмы) не наблюдается. Гипотеза о том, что сосудистые изменения предшествуют увеличению объема плазмы, также подтверждается наблюдением, что возрастание потребления натрия не приводит к дальнейшему увеличению объема [6].

Красные кровяные клетки

Изменения в эритроцитах

Масса эритроцитов начинает увеличиваться на 8–10 нед беременности, неуклонно растет и к концу беременности достигает уровня на 20–30 % выше, чем у небеременных женщин [4].

Увеличение массы эритроцитов сопровождается небольшим повышением среднего объема эритроцитов (MCV) (таблица 1) у здоровых беременных женщин [5]. Однако уровень увеличения массы эритроцитов меньше, чем возрастание объема плазмы, что способствует физиологической анемии беременности.

Во время нормальной беременности продолжительность жизни эритроцитов немного сокращается.

Основным медиатором увеличения массы эритроцитов является повышение уровня эритропоэтина, который стимулирует выработку эритроцитов, на 50 % при нормальной беременности и варьирует в зависимости от осложнений.

Увеличение массы эритроцитов частично подтверждает более высокую метаболическую потребность в кислороде во время беременности. Уровни 2,3-

бисфосфоглицерата эритроцитов (2,3-БФГ, также называемого 2,3-дифосфоглицератом [2,3-ДФГ]) остаются повышенными во время беременности, что приводит к снижению сродства к кислороду (т. е. смещению кривой диссоциации гемоглобина и кислорода вправо). Это более низкое сродство к кислороду в сочетании с низким $p\text{CO}_2$ материнской крови из-за увеличения минутной вентиляции облегчает транспорт кислорода через плаценту и к эритроцитам плода, которые имеют большее сродство к кислороду из-за фетального (HbF), а не взрослого гемоглобина.

Повышенная потребность в железе, фолиевой кислоте и витамине В12. Увеличение массы эритроцитов предусматривает достаточное количество железа, фолиевой кислоты и витамина В12. Таким образом, у людей с дефицитом железа или этих витаминов увеличение массы эритроцитов будет медленным, и у них может развиться более тяжелая анемия.

Например, в серии из 69 беременных пациенток, не получавших добавки железа, было исследовано, что масса эритроцитов увеличилась на 15–20 % вместо нормальных 20–30 %, а средний объем эритроцитов снизился до среднего значения 80–84 фл в третьем триместре.

Потребность в железе. При типичной одноплодной беременности материнская потребность в железе в среднем составляет около 1000 мг в течение беременности, приблизительно 300 мг для плода и плаценты и 500 мг, если доступно, для увеличения массы эритроцитов матери, 200 мг выводится через кишечник, мочу и кожу.

Поскольку у большинства пациентов отсутствует достаточный запас железа для удовлетворения потребностей беременности, его обычно назначают как часть пренатальных поливитаминов или как отдельную добавку. У беременных пациенток, принимающих добавки железа, средняя концентрация гемоглобина на 1 г/дл выше, чем у тех, кто их не принимает.

Потребность в фолиевой кислоте для производства эритроцитов покрывается более высоким ежедневным потреблением (от 400 до 800 мкг), которое рекомендовано для профилактики дефектов нервной трубки.

Потребность в витамине В12 (кобаламин), который содержится только в продуктах животного происхождения (мясо, рыба, яйца и молочные продукты). Для беременных пациенток, соблюдающих строгую вегетарианскую или веганскую диету, или тех, у кого существует анатомическое нарушение его усвоения (например, бариатрическая хирургия), проверка уровня витамина В12 является обязательной, если они не принимают пренатальные витамины с В12. Некоторые авторы рекомендуют более высокую суточную норму витамина В12 во время беременности, чем у небеременных взрослых.

Разбавленная или физиологическая анемия. При нормальной беременности расширение объема плазмы относительно увеличения массы эритроцитов связано с умеренным снижением концентрации гемоглобина, что называется физиологической или разбавляемой анемией беременности. Наибольшая диспропорция между скоростями, с которыми плазма и эритроциты добавляются в материнский кровоток, наблюдается в конце второго – в начале третьего триместра. Таким образом, самая низкая концентрация гемоглобина обычно измеряется на 28–36 нед. Ближе к сроку концентрация гемоглобина увеличивается из-за прекращения расширения плазмы и продолжающегося возрастания массы эритроцитов.

Определение точного лабораторного значения, характеризующего анемию во время беременности, является сложным из-за обычных изменений объема плазмы и массы эритроцитов, связанных с беременностью.

Пороговые значения Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для диагностики анемии во время беременности:

– CDC – уровень гемоглобина <11 г/дл (примерно эквивалентен гематокриту <33 %) в первом и третьем триместрах и $<10,5$ г/дл (гематокрит <32 %) во втором триместре;

Согласно ВОЗ уровень гемоглобина <110 г/л (<11 г/дл) или гематокрит $<6,83$ ммоль/л (<33 %). Тяжелая анемия определяется как уровень гемоглобина <70 г/л (<7 г/дл), очень тяжелая анемия – менее 40 г/л (<4 г/дл).

Однако такой низкий уровень гемоглобина, как 10 г/дл, можно отнести к физиологической анемии после исключения патологических ее причин, поскольку на нормальный уровень у конкретного человека может влиять широкий спектр факторов.

Физиологическая анемия часто встречается при беременности двойней, хотя масса эритроцитов увеличивается больше, чем при одноплодной беременности.

Белые кровяные клетки. Беременность по-разному влияет на концентрацию лейкоцитов (WBC) на разных стадиях беременности. Увеличение WBC, связанное с лихорадкой, большим количеством незрелых форм WBC или любыми бластами в периферической крови, не является нормой и должно быть оценено незамедлительно.

Количество нейтрофилов начинает увеличиваться на втором месяце беременности и достигает плато во втором или третьем триместрах, в это время количество лейкоцитов колеблется от 9000 до 15 000 клеток/мкл.

Средний уровень лейкоцитов у рожениц составлял от 10 000 до 16 000 клеток/мкл в двух отчетах, с верхним уровнем – до 29 000 клеток/мкл. Средний уровень увеличивался линейно с продолжительностью прошедших родов. Нами рекомендована гематологическая оценка беременных пациенток с уровнем лейкоцитов – более 20 000/мкл при отсутствии родов или инфекции или с дифференциацией лейкоцитов, показывающей незрелые миелоидные или лимфоидные формы или выраженный избыток лимфоцитов.

Сообщалось об увеличении процента полос по мере развития беременности. Однако важно не ошибочно интерпретировать наличие таких клеток, как доброкачественные, если симптомы или признаки указывают на инфекцию.

В периферическом кровообращении можно обнаружить небольшое количество миелоцитов или метамиелоцитов.

Могут быть видны тельца Доуле (синие цитоплазматические включения в гранулоцитах).

Абсолютное количество лимфоцитов и относительное количество Т- и В-лимфоцитов не изменяются.

Количество моноцитов в целом стабильно.

Количество базофилов может немного снизиться.

Количество эозинофилов может немного увеличиться.

Изменения в работе иммунной системы во время беременности подробно рассматриваются отдельно.

Тромбоциты

Количество тромбоцитов снижается по мере развития беременности, но обычно остается в пределах нормы (приблизительно от 150 000 до 450 000/мкл).

В подавляющем большинстве случаев неосложненной беременности количество тромбоцитов остается на уровне $\geq 100\ 000$ /мкл и возвращается к исходному уровню до беременности через несколько недель после родов.

Наиболее распространенной причиной снижения количества тромбоцитов является нормальная физиологическая реакция, называемая гестационной тромбоцитопенией (ГТ; также называемая случайной тромбоцитопенией беременности). Она является диагнозом исключения и может повторяться при последующих беременностях. Обычно не оценивают пациентов с небольшим снижением количества тромбоцитов во время беременности, пока у них нет симптомов и количество тромбоцитов составляет $\geq 100\ 000$ /мкл.

Умеренная или тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 100\ 000$ /мкл) редко встречается во время беременности, но когда она возникает, это может быть неотложной медицинской помощью. Возможные причины включают иммунную тромбоцитопению, преэклампсию с тяжелыми проявлениями, сепсис с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдром); синдром HELLP (синдром гемолиза, повышенных печеночных ферментов и низкого уровня тромбоцитов); тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру; антифосфолипидный синдром и лекарственную тромбоцитопению.

Оценка и лечение умеренной или тяжелой тромбоцитопении во время беременности подробно обсуждаются отдельно; рекомендовано раннее участие консультирующего гематолога.

Коагуляция и фибринолиз. Система гемостаза обеспечивает правильное образование сгустка крови посредством сложных взаимодействий факторов коагуляции, тромбоцитов и эндотелия сосудов. Фибринолитическая система предотвращает избыточное свертывание крови посредством удаления фибрина и растворения сгустка.

Нормальная беременность является протромботическим состоянием. Сдвиг баланса между гемостатической и фибринолитической системами служит для предотвращения чрезмерного кровотечения во время послеродового отделения плаценты. По сравнению с небеременными женщинами, у беременных наблюдается выраженное увеличение некоторых факторов свертывания крови, снижение фибринолиза и повышение реактивности тромбоцитов. Как следствие, возрастает риск тромбоэмболических осложнений. Эти изменения увеличивают риск тромбоза, сами по себе они не являются показанием для вмешательства.

Лабораторные тесты коагуляции обычно не проводятся (или не требуются) во время беременности. В циркулирующих уровнях факторов коагуляции, ингибиторов и фибринолитических маркеров происходят следующие изменения:

Повышение прокоагулянтных факторов.

Прокоагулянтные факторы фибриногена, факторы II, VII, VIII, X и XII увеличиваются на 20–200 %.

Прогемостатический фактор Виллебранда (ФВ) может существенно увеличиться по сравнению с исходным уровнем во время беременности. Исследования показали, что ФВ возрастает в два – четыре раза во время беременности, достигает пика в течение 24 ч после родов и возвращается к исходному уровню через месяц после родов.

Снижение антикоагулянтных факторов.

Антикоагулянтный белок S физиологически снижается почти у всех беременных женщин, они кажутся дефицитными по белку S на основе референтных

диапазонов, установленных для нормальных популяций (измеряемых как общий и свободный белок S и его активность). Если у пациентки развивается венозная тромбоземболия (ВТЭ) во время беременности и существует подозрение на наследственную тромбофилию, тестирование уровня белка S следует отложить до родов. Однако большинству беременных пациенток с ВТЭ не требуется тестирование на тромбофилию.

Несколько исследований показали, что уровни антитромбина (АТ) не изменяются или слегка повышаются до родов. Однако согласно одному исследованию АТ снижается примерно на 20 %. После рождения уровни АТ падают на 30 % ниже базового показателя, а nadir достигается примерно через 12 ч после родов, вероятно, из-за потребления. Уровни АТ возвращаются к базовому уровню через 72 ч после родов. Относительно большие и быстрые изменения послеродовых уровней АТ не были последовательно задокументированы, вероятно, потому, что как снижение, так и разрешение происходят быстро.

Снижение фибринолиза

Активность фибринолитических ингибиторов увеличивается, включая активированный тромбином фибринолитический ингибитор, ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) и РАI-2. Уровни РАI-1 значительно возрастают, поскольку он частично вырабатывается плацентой и децидуальной оболочкой.

Получены данные о продолжающейся коагуляции, включая увеличение продуктов расщепления тромбина, фибринового D-димера, фибриновых мономеров и фибринопептидов А и В. Компоненты фибринолитической системы также увеличиваются, включая плазминоген и активатор плазминогена тканевого типа.

Уровень фактора XIII обычно снижается на 20–30 % во втором и третьем триместрах. Механизм неясен; гипотезы включают потенциальную роль фактора XIII в закреплении цитотрофобласта плаценты на слизистой оболочке матки. Другие антикоагулянтные и прокоагулянтные белки (например, белок С, фактор V и фактор IX) остаются в основном неизменными.

Активированное частичное тромбопластиновое время остается в пределах нормы во время беременности, но немного уменьшается (укорачивается) ближе к сроку, а протромбиновое время может уменьшиться (укорачиваться).

Некоторые тесты, такие как D-димер, снижают диагностическую точность при оценке вероятности ВТЭ из-за ее повышения, которое может иметь место во время нормальной беременности (требуется более высокие пороговые уровни, ниже которых результат имеет высокую отрицательную прогностическую ценность для острой ВТЭ).

Список литературы

1. *Lund C. J.* Объем крови во время беременности. Значение объемов плазмы и эритроцитов / *C. J. Lund, J. C. Donovan* // *Am J Obstet Gynecol.* – 1967; 98:394.
2. *Бернштейн И. М.* Увеличение объема плазмы на ранних сроках беременности / *И. М. Бернштейн, В. Циглер, Г. Дж. Баджер* // *Obstet Gynecol.* – 2001; 97:669.
3. *Уиттакер П. Г.* Внутрисосудистая масса альбумина во время беременности у человека: серийное исследование у здоровых и больных диабетом женщин / *П. Г. Уиттакер, Т. Линд* // *Br J Obstet Gynaecol.* – 1993; 100:587.
4. *Притчард Дж. А.* Изменения объема крови во время беременности / *Дж. А. Притчард* // *Анестезиология.* – 1965; 26:393.
5. Физиологическая адаптация объема материнской плазмы во время беременности: систематический обзор и метаанализ / *S. de Haas, C. Ghossein-Doha, S. M. van Kuijk и др.* // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2017; 49:177.
6. *Линдхаймер М. Д.* Натрий и диуретики во время беременности / *М. Д. Линдхаймер, А. И. Кац* // *N Engl J Med.* – 1973; 288:891.
7. *Браун М. А.* Почки при гипертонической беременности – жертва и злодей / *М. А. Браун, Д. Ж. Уитворт* // *Am J Kidney Dis.* – 1992; 20:427.
8. Материнская физиология. В: *Williams Obstetrics*, 24-е изд. / *F. G. Cunningham, K. J. Leveno, S. L. Bloom et al* (редакторы) // *McGraw-Hill Education.* – 2014. – 55 с.