Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 618.3-06:616.151.5

Мурашко А.В., Драпкина Ю.С., Королева Н.С.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И СВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА КРОВИ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Драпкина Юлия Сергеевна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; julia.drapkina@gmail.com

Беременность представляет собой прокоагулянтное состояние, обусловливающее высокую частоту тромботических осложнений. Нарушение баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови во время беременности может приводить к развитию преэклампсии, внутриутробной задержке роста плода, преждевременным родам, преждевременному разрыву плодных оболочек и к внутриутробной гибели плода. Данные осложнения в большей степени обусловлены нарушениями в образовании тромбина, а также изменениями в концентрации и активности тканевого фактора TFPI (ингибитора пути тканевого фактора), комплекса TAT III и протеина Z. Тем не менее следует отметить, что тромботические осложнения во время беременности зависят не от повышения концентрации отдельных факторов коагуляции или недостаточной активности противосвертывающих белков, а от сдвига всей системы в сторону прокоагулянтного состояния.

Эти нарушения чаще всего приводят к тромбозам сосудов плаценты, вызывая нарушения перфузии пораженного участка. Патология плаценты может развиваться как с материнской, так и с плодовой стороны. Несмотря на то что изменения в свертывающей системе крови происходят с самого начала беременности и чаще всего носят адаптивный характер, т. е. не требуют специального медикаментозного вмешательства, своевременная диагностика и терапия нарушений гемостаза — основного патогенетического звена в развитии тромбозов — чрезвычайно важна.

Ключевые слова: беременность; преэклампсия; эклампсия; внутриутробная задержка роста плода; преждевременные роды; преждевременный разрыв плодных оболочек; внутриутробная гибель плода; гемостаз; факторы свертывания; прокоагулянтные состояния; тромбозы; тканевой фактор.

Для цитирования: Мурашко А.В., Драпкина Ю.С., Королева Н.С. Течение беременности и свертывающая система крови. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016; 3(4): 181—187.
DOI http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187

Murashko A.V., DrapkinaYu.S., Koroleva N.S.

THE COURSE OF PREGNANCY AND BLOOD COAGULATION SYSTEM

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Pregnancy represents the procoagulant state, giving rise in the high prevalence rate of thrombotic complications. An imbalance between coagulation and anticoagulation systems of blood during pregnancy can lead to the development of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation, preterm labor, premature rupture of fetal membranes and fetal death. These complications are mostly caused by the impaired generation of thrombin as well as changes in the concentration and activity of tissue factor TFPI (tissue factor pathway inhibitor), TAT III complex and protein Z. Nevertheless, it should be noted that the thrombotic complications during pregnancy depend not on the elevation of the concentrations of specific coagulation factors or lack of the activity of anticoagulant proteins, but on the shift in the whole system toward the procoagulant state. These disorders most of all lead to thromboses of placental vessels, causing disorders of perfusion of the affected area. Placental pathology can develop as from the maternal as from the fetal side. Despite the fact that changes in the blood coagulation system occur from the very beginning of pregnancy, and often are adaptive in nature, i.e., do not require special medical intervention, the prompt diagnosis and treatment of hemostatic disorders as main pathogenetic link in the development of thrombosis is extremely important.

Keywords: pregnancy; pre-eclampsia; eclampsia; intrauterine growth retardation; premature delivery; premature rupture of membranes; intrauterine fetal death; hemostasis; clotting factors; procoagulant state; thrombosis; tissue factor.

For citation: Murashko A.V., Drapkina Yu.S., Koroleva N.S. The course of pregnancy and blood coagulation system. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2016; 3(4): 181—187. (In Russ.).
DOI http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187

For correspondence: Yuliya S. Drapkina, MD, resident physician of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; e-mail: julia.drapkina@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 13.11.2016
Accepted 30.11.2016

V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2016, 3 (4)
DOI http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187

Интерес к свертывающей системе крови при беременности обусловлен, с одной стороны, относительно высокой частотой тромботических и геморрагических осложнений, с другой — неизбежным вовлечением свертывающей системы крови в любое критическое состояние, возникающее в акушерской и неакушерской практике [1].

Нарушение баланса свертывающей и противосвертывающей систем крови сопровождает, иногда предшествует, а может и приводить к таким осложнениям, как преэклампсия, внутриутробная задержка роста плода, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек или внутриутробная гибель плода. При всех вышеперечисленных синдромах выявляют нарушение кровотока в сосудах плаценты и повышенный уровень образования тромбина. Стоит отметить, что увеличенная концентрация комплекса тромбин-антитромбин III (ТАТ, суррогатного маркера образования тромбина) и изменения в свертывающей системе крови могут быть обнаружены в материнском кровотоке задолго до клинического проявления заболевания [2].

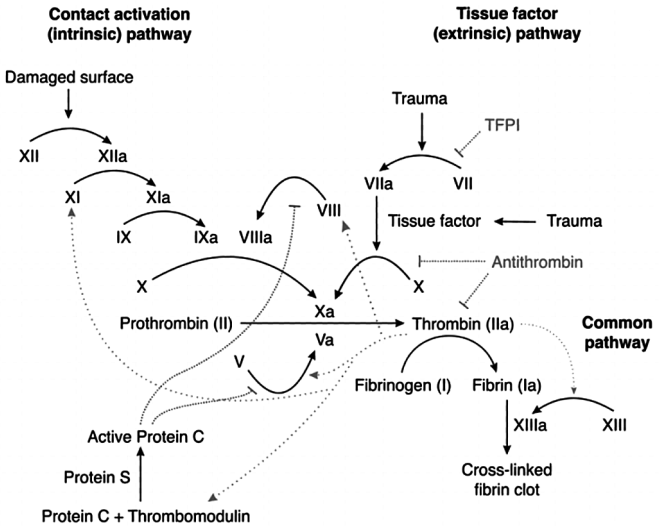
В данном обзоре рассматриваются патогенетические изменения, происходящие в системе гемостаза матери, в плодово-маточно-плацентарном кровотоке и в амниотической жидкости при нормальной и осложненной беременности.

Изменения гемостаза при физиологическом течении беременности

Изменения в свертывающей системе крови начинаются обычно с самого начала беременности и происходят в кровотоке матери и плода, в плаценте, а также в околоплодных водах, где выявляют факторы свертывания. Данные изменения носят адаптивный характер и предупреждают кровотечения с момента имплантации плодного яйца и до родов, а также предотвращают подтекание околоплодных вод [3]. Системы гемостаза матери и плода во время беременности функционируют относительно раздельно. Кровоснабжение плаценты осуществляется посредством спиральных артериол, кровоток в которых зависит от материнского гемостаза, в первую очередь от тромбоцитарного звена.

Основные изменения свертывающей системы крови во время беременности заключаются в постоянном снижении фибринолитической активности и повышении коагуляции крови. Даже при неосложненном течении беременности у матери имеет место повышенное образование тромбина, а также наблюдается тенденция к более выраженной агрегации тромбоцитов.

Беременность сопровождается постепенным увеличением концентрации фибриногена и увеличением содержания факторов VII, VIII, IX, X и XII на 20—1000%. Их концентрация достигает максимальных значений к концу беременности. Тем не менее содержание протромбина и фактора V остается относительно неизменным, а концентрации факторов XIII и XI умеренно снижаются (см. рисунок) [4].



Свертывающая и противосвертывающая системы крови человека (Coagulation: from Wikipedia, the free encyclopedia) [5].

В течение беременности концентрация протеина S снижается на 55% за счет повышения содержания в плазме крови комплемента C4b — связывающего белка. При снижении концентрации протеина S во время беременности развивается резистентность и к воздействию активированного протеина C, так как протеин S — кофактор протеина C, усиливающий его антикоагулянтное и профибринолитическое действие.

Протеин C высвобождает активатор плазминогена из стенки сосуда, инактивируя факторы VIII и V. Во время беременности концентрация ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) увеличивается в 3—4 раза. Белок ИАП-1 ингибирует работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов. Таким образом, беременность связана с повышением потенциала свертывающей системы крови, снижением активности противосвертывающей системы крови и процессов фибринолиза. При неосложненной беременности одним из наиболее важных медиаторов, связанных с развитием гиперкоагуляции, служит фактор свертывания крови III (тканевой тромбопластин, тканевой фактор), входящий в состав мембран большинства клеток человеческого организма, за исключением эндотелия и клеток крови. Тканевой фактор активирует внешнюю систему свертывания крови, которая в норме запускается в ответ на повреждение кровеносного сосуда (см. рис.). Взаимодействие тканевого фактора с активированным фактором свертывания крови VII приводит в конечном счете к образованию тромбина из протромбина [6]. У беременных содержание тканевого фактора в значительной степени повышено в децидуальной оболочке и миометрии, что позволяет за счет процессов тромбообразования снизить риск развития отслойки плаценты. Высокие концентрации тканевого фактора также были обнаружены в околоплодных оболочках и околоплодных водах.

При нарушении баланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови клетки трофобласта экспрессируют тканевой фактор, превращаясь в источник тромботических осложнений. Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) — основной механизм ингибирования тканевого фактора. Матричная РНК TFPI (мРНК) экспрессируется макрофагами в ворсинках зрелой плаценты.

У беременных пациенток концентрация тканевого фактора увеличена в околоплодных водах и децидуальной оболочке, а в плазме крови остается такой же, как у небеременных женщин, повышаясь лишь во время родов [7].

Неосложненная беременность также характеризуется повышенным образованием тромбина, в пользу чего свидетельствуют высокие значения фибринопептида А (пептида, отщепляющегося от фибриногена во время его превращения в фибрин под влиянием тромбина), протромбиновых фрагментов (PF) 1 и 2, а также комплекса тромбин-антитромбин III (TAT III). Концентрация этих комплексов дополнительно увеличивается во время и после родов, постепенно снижаясь лишь в послеродовом периоде.

Выраженное повышение содержания тромбина чаще встречается у пациенток с преэклампсией, внутриутробной задержкой роста плода, внутриутробной гибелью плода или преждевременным разрывом плодных оболочек [8].

К причинам повышенного образования тромбина относят:

- децидуальные кровотечения, приводящие к образованию тромбов в ретроплацентарном пространстве;
- внутриутробные инфекции/воспалительные реакции, которые могут приводить к кровотечениям, отслойке плаценты на небольших участках и повышению TAT III-комплексов;
- системный ответ матери на воспаление, активирующий внешний путь свертывания крови за счет экспрессии и высвобождения тканевого фактора активированными моноцитами.

Кроме увеличения выброса простагландинов и других провоспалительных агентов как фактора, способствующего развитию преждевременных родов, повышение содержания тромбина запускает следующие механизмы, приводящие к преждевременным родам и преждевременному разрыву околоплодных оболочек [9]:

- стимуляция секреции децидуальными клетками матричных металлопротеиназ (MMP-1 и MMP-3), разрушающих внеклеточный матрикс в околоплодных оболочках; в результате они более подвержены преждевременному разрыву;
- активация миометрия и развитие сократительной деятельности матки, что может привести к преждевременным родам или преждевременному разрыву околоплодных оболочек;
- ингибирование образования TFPI эндотелиальными клетками.

Изучено изменение концентрации и активности тканевого фактора, TFPI, комплекса TAT III и тромбина в зависимости от осложнений беременности.

При многих осложнениях, таких как внутриутробная задержка роста плода или преждевременные роды, отмечается повышение содержания тканевого фактора в маточно-плацентарном кровотоке без сопутствующего его увеличения в плазме крови. Чаще всего такая ситуация встречается у пациенток с малой массой тела у плода для данного срока беременности (SGA), а также у женщин с риском преждевременных родов [10].

Считают, что существуют определенные различия в патогенезе преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек у пациенток с доношенной беременностью. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек связан с активацией децидуальной оболочки и мембран, а повышение активности миометрия при интактных оболочках приводит к преждевременным родам. При этом концентрация тканевого фактора повышена и в децидуальной оболочке, и в околоплодных оболочках.

Изменения свертывающей системы крови в маточно-плодово-плацентарном кровотоке

Нормальное развитие плаценты и формирование адекватного маточно-плодово-плацентарного кровотока очень важны для вынашивания здорового ребенка. Сеть кровеносных сосудов плаценты с материнской и плодовой стороны может быть недостаточно развита при патологической плацентации или нарушении инвазии трофобласта. Трофобласт человека обладает свойствами эндотелиальных клеток и может регулировать процессы тромбообразования в межворсинчатом пространстве. На поверхности ворсин трофобласта экспрессируются гепарин, протеин С и протеин Z, выполняющие противосвертывающую функцию и поддерживающие адекватный ламинарный кровоток в межворсинчатом пространстве [11]. Вместе с тем в отличие от эндотелия сосудов других органов на трофобласте всегда присутствует активная изоформа тканевого фактора. Эта изоформа имеет высокую аффинность к VIIa фактору, которая может активировать свертывающую систему. Основной патологический процесс, приводящий к вышеописанным осложнениям беременности, — тромбоз сосудов плаценты. Частота тромбозов варьирует в зависимости от осложнения. Наиболее часто тромбозы встречаются при преэклампсии, внутриутробной гибели плода, реже — при преждевременных родах или преждевременном разрыве околоплодных оболочек.

Тромбоз сосудов плаценты вызывает нарушение перфузии пораженного участка, приводя к задержке роста плода, развитию преэклампсии и внутриутробной гибели плода, и может закончиться преждевременными родами или преждевременным разрывом околоплодных оболочек. Развитие патологии плаценты возможно как с материнской, так и с плодовой стороны.

V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2016, 3 (4)
DOI http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187

Поражения сосудов плаценты со стороны матери включают в себя образование краевой или ретроплацентарной гематомы, развитие гипоперфузии определенного участка (например, повышение числа синцитиальных узлов в ворсинах, агглютинация ворсин, отложение фибрина в межворсинчатом пространстве, инфаркты в ворсинах).

Со стороны плода исследователи выделяют обструктивные нарушения функционирования плаценты (развивающиеся в результате стаза, гиперкоагуляции и сосудистых повреждений), а также сосудистые нарушения [12]. К обструктивным осложнениям относят повреждения пуповины (перекручивание пуповины, формирование тугих узлов), а к сосудистым — окклюзионные заболевания. Кроме этого, воспаление ворсин хориона неизвестной этиологии, локализованное в строме терминальной ворсины, часто распространяется на небольшие сосуды соседних ворсин. Такое воспаление ворсин относят к облитеративным васкулопатиям плода.

Классический пример связи между осложнениями беременности и сосудистыми нарушениями плаценты — развитие преэклампсии. Женщины, у которых развивается преэклампсия, имеют более высокую частоту нарушений кровотока в материнской части плаценты. Частота этих заболеваний обратно пропорциональна сроку беременности, в котором прогрессирует АГ. Чем раньше развивается АГ, тем выраженнее сосудистые нарушения. Кроме того, было обнаружено, что внутриутробная задержка роста плода у женщин с ранним развитием преэклампсии повышает риск тромбоокклюзионных заболеваний [13].

При изучении изменений в системе гемостаза плаценты у пациенток с преэклампсией установлено, что преэклампсия сопровождается увеличением экспрессии тканевого фактора в плаценте, а содержание TFPI-1 и TFPI-2 снижается. Отмечена корреляция уровня тканевого фактора и TFPI-2 в плаценте и материнской плазме крови.

Поражение плаценты служит основной причиной внутриутробной гибели плода. При внутриутробной гибели поражение сосудов плода имеет более важное значение, чем сосудов матери. Внутриутробная гибель плода, случившаяся до 34-й недели беременности, чаще всего является следствием серьезного поражения плаценты. Внутриутробная гибель после 34-й недели — непредсказуемое осложнение, чаще характеризующееся нетромботическими повреждениями пуповины и в меньшей степени сосудистыми нарушениями в плаценте [14].

У новорожденных с задержкой роста отмечается гораздо меньший объем плаценты и многочисленные повреждения сосудов, как со стороны матери, так и со стороны плода. В 50% случаев сосудистые заболевания плаценты со стороны матери наблюдались у женщин с задержкой роста плода. При неосложненном течении беременности сосудистые повреждения обнаружены только в 20% случаев. С плодовой части плаценты повреждения сосудов обнаружены в 11% случаев у детей с задержкой роста и только в 4% случаев у здоровых детей.

Плацента женщин с поздним началом внутриутробной задержки роста плода (после 34-й недели гестации) имела больше аномалий сосудов со стороны матери и плода по сравнению с женщинами с нормальной массой плода для данного срока беременности, родивших детей после 34-й недели гестации [15].

Преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек при воспалительных процессах и сосудистых повреждениях

Плацента у женщин с преждевременными родами имеет воспалительные и сосудистые изменения. Преждевременные роды, как правило, развиваются вследствие воспалительного ответа за счет индукции бактериями цитокинов и образования простагландинов.

Также у женщин с преждевременными родами обнаружены изменения в образовании тромбина. Внутриутробная инфекция и воспаление ассоциированы с повышенным содержанием комплекса TAT III в околоплодных водах. Это еще раз подтверждает вклад провоспалительных изменений в развитие преждевременной сократительной деятельности матки и соответственно в инициирование преждевременных родов. У женщин с внутриутробной инфекцией активацию коагуляции и процессов тромбообразования можно рассматривать как следствие этих воспалительных процессов, приводящих в итоге к преждевременным родам [16].

Изолированное повреждение сосудов плаценты, особенно со стороны матери, было обнаружено у 20% женщин с преждевременными родами, а еще у 20% наблюдались признаки воспаления и изменения в сосудах.

Существует большое количество данных, подтверждающих нарушение трансформации спиральных артерий у женщин с преждевременными родами без воспалительных заболеваний в полости матки или с преждевременным разрывом плодных оболочек. На основании этих данных установлено, что неадекватный маточно-плацентарный кровоток играет важную роль в патогенезе преждевременных родов.

Чем менее развиты сосуды плаценты, тем более вероятно развитие осложнений до 34-й недели гестации. Поражения сосудов плаценты зачастую сопровождаются признаками острого воспаления или заболеваний, связанных с хроническим воспалительным процессом, приводящих к развитию осложнений беременности [17].

Во время беременности, протекающей без осложнений, отмечается увеличение концентрации тканевого фактора в околоплодных водах. Для того чтобы показать связь между гемостатическими изменениями и осложнениями беременности, были изучены изменения концентрации комплекса TAT III, тканевого фактора и его активности у пациенток с внутриутробной гибелью

плода и у женщин с нормально протекающей беременностью.

Пациентки с внутриутробной гибелью плода имели более высокую концентрацию и активность тканевого фактора в околоплодных водах, чем женщины с неосложненным течением беременности. Более того, у пациенток с внутриутробной гибелью плода наблюдалась корреляция между концентрацией тканевого фактора в околоплодных водах и его активностью ($r = 0,88$; $p < 0,0001$). Концентрация тканевого фактора при нормально протекающей беременности в плазме крови была в 10 раз ниже, чем в околоплодных водах. Среднее содержание комплексов TAT III в околоплодных водах существенно не отличалось у женщин с неосложненной беременностью и у пациенток с внутриутробной гибелью плода (нормальная беременность: медиана: 66,3 мг/л, разброс (range) 11,4—2265,4, внутриутробная гибель плода: медиана: 59,3 мг/л, разброс (range): 13,6—15 425,3; $p = 0,7$) [18].

Динамическое равновесие свертывающей и противосвертывающей систем крови

В норме существует определенный баланс между белками, активирующими процессы свертывания и фибринолиза. Увеличение образования тромбина приводит к активации свертывающей системы. Однако повышение активности системы коагуляции может развиваться и вследствие недостаточной активности белков противосвертывающей системы крови.

TFPI — гликопротеин, содержащий три домена ингибитора фермента Kunitz-типа, является наиболее важным ингибитором внешнего пути процессов свертывания крови. TFPI ингибирует образование тромбина через инактивацию активированного фактора X и комплекса факторов VIIa/тканевой фактор. Средняя концентрация TFPI в плазме крови увеличивается в течение первой половины беременности и остается относительно стабильной в течение второй половины, а затем уменьшается во время родов. Существует два типа TFPI: TFPI-1 преобладает у небеременных женщин; TFPI-1 также можно обнаружить в крови у плода, в тромбоцитах и эндотелиальных клетках; TFPI-2 — основная форма TFPI в плаценте, также известная как плацентарный белок 5 (placental protein 5, PP5). В течение беременности концентрация TFPI-2 постепенно увеличивается до 36-й недели и уменьшается после родов. Основной механизм, запускающий генерацию тромбина, — нарушение общего баланса между степенью активности факторов коагуляции и антикоагулянтных белков. В нормальных условиях концентрация TFPI в плазме в 500—1000 раз выше, чем концентрация тканевого фактора. Это означает, что избыток факторов противосвертывающей системы крови контролирует активность коагулирующей системы. При преэклампсии содержание TFPI увеличивается, что связано с усилением материнского ответа на системное воспаление [19]. К увеличению образования тромбина приводит нарушение баланса между тканевым фактором и TFPI. В отличие от преэклампсии, концентрации TFPI в плазме снижается у пациенток с преждевременными родами и преждевременным разрывом околоплодных оболочек, а также у пациенток с маленькой массой плода для данного срока беременности. В целом эти результаты показывают, что повышенное образование тромбина происходит не только из-за активации системы гемостаза, но и из-за недостаточной активности противосвертывающей системы за счет снижения TFPI.

Причиной снижения TFPI может быть его пониженная выработка плацентой (в основном TFPI-2). В результате активируется образование тромбина, что, в свою очередь, еще сильнее подавляет экспрессию TFPI в эндотелиальных клетках. Женщины с сосудистыми осложнениями беременности (преэклампсия, эклампсия, отслойка плаценты, внутриутробная задержка роста плода и внутриутробная гибель плода) имеют более низкую концентрацию общего TFPI и экспрессию мРНК TFPI по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью [20].

Другие белки, ингибирующие свертывающую систему крови, — это протеин S, протеин C и протеин Z. Протеин S является кофактором к протеину C в инактивации факторов Va и VIIIa. Протеин S существует в двух формах: в свободной и связанной с C4b-связывающим белком (C4BP). Активной может быть только свободная форма. Белок S также действует как кофактор TFPI в присутствии слабых прокоагулянтных веществ, за счет активации взаимодействия TFPI с фактором Xa. Процесс происходит под воздействием Ca^{2+} и фосфолипидов. При этом TFPI не ингибирует комплекс фактор VIIa—тканевой фактор. Во время беременности происходит физиологическое изменение соотношения между связанными и свободными формами белка S в плазме крови матери. Увеличение содержания C4BP во время беременности снижает концентрацию свободного белка S на 55%, достигая минимальных значений к родам. Кесарево сечение и инфекционные процессы обостряют и без того сниженное содержание свободного белка S. Соответственно, дефицит протеина S объясняет недостаточную активность протеина C.

Результаты ряда исследований демонстрируют связь между дефицитом протеина S, повышенным риском мертворождения и внутриутробной задержкой роста плода. Повышенный риск мертворождения зарегистрирован у пациенток с дефицитом белка S. У женщин с низким содержанием протеина C значительного увеличения риска не наблюдалось [21].

Протеин Z в комплексе с протеин-Z-зависимым ингибитором протеаз (ZPI) действует как ингибитор физиологической активации протромбина фактором Xa. Белок Z представляет собой витамин K-растворимый гликопротеин, который функционирует как кофактор процесса ингибирования свертывания крови путем формирования комплекса с плазменным протеином (ZPI). Комплекс инактивирует фактор Xa. При отсутст-

V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2016, 3 (4)
DOI http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187

вии белка Z активность ZPI снижается более чем в 1000 раз. Нормальная беременность характеризуется повышенной концентрацией в плазме крови белка Z, вероятно, компенсирующей увеличение концентрации фактора X. Женщины с преждевременными родами без воспалительных процессов и с кровотечениями из половых путей имели более низкую концентрацию материнского протеина Z, чем женщины с нормальным течением беременности или женщины, родившие в срок, но имевшие кровотечения во время беременности. Изменения концентрации белка Z при других осложнениях беременности являются дискутируемыми. Некоторые исследования показали, что средняя концентрация белка Z в плазме у больных с преэклампсией, внутриутробной задержкой роста плода и поздней гибелью плода значительно не отличалась от таковой у пациенток с нормальным течением беременности. Кроме того, увеличение отношения содержания антител к протеину Z коррелировало с малой массой плода для данного срока беременности, внутриутробной гибелью плода и преэклампсией.

Осложнения беременности связаны не с повышением концентрации одного фактора свертывания крови или снижением содержания одного из белков противосвертывающей системы, а со сдвигом динамического равновесия всей системы [22]. Увеличение содержания тромбина приводит к нарушению баланса между всеми факторами свертывания и белками, ингибирующими действие этих факторов. Несмотря на то что преждевременные роды не были связаны со значительными изменениями концентрации тканевого фактора, отношение TFPI/тканевой фактор у таких пациенток было ниже по сравнению с пациентками с неосложненным течением беременности (в основном за счет снижения концентрации TFPI). Похожие изменения наблюдались также и у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек и преэклампсией. Более низкое соотношение TFPI/тканевой фактор у пациенток с преэклампсией, несмотря на увеличение TFPI в материнской плазме, показывает, что данное отношение лучше отражает активность свертывающей системы, чем TFPI и тканевой фактор в отдельности.

Соответственно, следует обращать внимание не только на факторы свертывающей системы, но и на белки, ингибирующие эти факторы.

Таким образом, данные, приведенные в обзоре, отражают роль повышенного образования тромбина и сосудистых повреждений плаценты в патогенезе основных осложнений беременности. Вышеописанные осложнения могут быть результатом аномалий свертывающей системы крови и сосудистых нарушений, а также стать следствием воспалительных заболеваний [23].

Для своевременного выявления и мониторинга указанных изменений свертывающей и противосвертывающей систем во время беременности необходимо выполнение огромного количества гемостазиологических тестов, что бывает порой трудновыполнимо на практике. Необходимо наличие интегрального показателя, отражающего состояние системы в целом. Данному условию соответствуют глобальные тесты гемостаза. Одним из возможных тестов является тест генерации тромбина, который в качестве интегрального показателя отражает происходящие процессы, поэтому определение данного показателя представляется перспективным для раннего выявления патологических изменений, предшествующих и сопровождающих патологическое течение беременности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мурашко А.В., Кумыкова З.Х. Хроническая венозная недостаточность и беременность. *Гинекология.* 2007; 9 (1): 50-2.
2. Ищенко А.И., Александров Л.С., Никонов А.П., Харнас С.С., Соколина И.А., Каптильный В.А., Белова А.В. Редкие формы тромботических осложнений в акушерской практике. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2014; 1 (2): 50-4.
3. Соколян А.В., Мурашко А.В., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М., Сухих Г.Т. Значение ангиогенного фактора роста в патогенезе гестоза у беременных с варикозной болезнью. *Бюл. экспер. биол.* 2008; 145 (4): 464-6.
4. Bar J., Schreiber L., Ben-Haroush A., Ahmed H., Golan A., Kovo M. The placental vascular component in early and late intrauterine fetal death. *Thromb. Res.* 2012; 130: 901-5.
5. Joe D. Coagulation with arrows for negative and positive feedback. UCSD Clinical Chemistry conferences on 14 and 21 October 2014. *https://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation*
6. Kovo M., Schreiber L., Ben-Haroush A., Gold E., Golan A., Bar J. The placental component in early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction. *Prenat. Diagn*. 2012; 32: 632-7.
7. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R., Hussein Y., Kusanovic J.P., Yeo L. et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J. Perinat. Med*. 2011; 39: 641-52.
8. Simioni P., Campello E. Haemostatic changes in pregnancy. *Rev. Hlth Care.* 2013; 4 (3s): 31.
9. Jeremiah Z.A., Adias T.C., Opiah M., George S.P., Mgbere O. et al. Elevation in D-dimer concentrations is positively correlated with gestation in normal uncomplicated pregnancy. *Int. J. Womens Hlth*. 2012; 4: 437-43.
10. Hui C., Lili M., Libin C., Rui Z., Fang G. et al. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285: 1231-6.
11. Клементе Апумайта Х.М., Пак С.В., Гречканев Г.О., Зуев В.М., Сидорова И.С., Мурашко А.В. и др. Новый метод прогнозирования, диагностики и контроля эффективности терапии хронической плацентарной недостаточности. *Современные технологии в медицине.* 2010; (2): 50-2.
12. Murashko A.V., Ishenko A.I., Magomedova Sh.M., Didikin S.S., Zinovyeva L.V., Pavlova L.A. et al. Experimental treatment of placental insufficiency in animal model (by IGF-1). *Am. J. Clin. Med. Res.* 2016; 4 (2): 34-7. doi: 10.12691/ajcmr-4-2-4
13. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb. Haemost*. 2010; 103: 718-27.
14. Thiruvenkatarajan V., Pruett A., Adhikary S.D. Coagulation testing in the perioperative period. *Indian J. Anaesth*. 2014; 58: 565-72.
15. Chandler W.L. Emergency assessment of haemostasis in the bleeding patient. *Int. J. Lab. Hematol*. 2013; 35: 339-43.
16. Van Rheenen-Flach L.E., Zweegman S., Boersma F., Lenglet J.E., Twisk J.W.R., Bolte A.C. A prospective longitudinal study on rotation thromboelastometry in women with uncomplicated pregnancies and postpartum. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol*. 2013; 53: 32-6.
17. Quarterman C., Shaw M., Johnson I., Agarwal S. Intra- and inter-centre standartisation of thromboelastography. *Anaesthesia*. 2014; 69: 883-90.

18. Harr J.N., Moore E.E., Ghasabyan A. et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock.* 2014; 39: 45-9.
19. Caughey A.B., Cahill A.G., Guise J.M., Rouse D. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210: 179-93.
20. Lipe B.C., Dumas M.A., Ornstein D.L. Von Willebrand disease in pregnancy. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 25: 335-58.
21. Silver R.M., Major H. Maternal coagulation disorders and postpartum hemorrhage. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 53: 252-64.
22. Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation. *Blood Rev.* 2015; 29 (Suppl. 1): S4-8.
23. Basaran A., Basaran M., Basaran B., Sen C., Martin J. Controversial clinical practices for patients with preeclampsia or HELLP syndrome: a survey. *J. Perinat. Med.* 2015; 43: 61-6.

R E F E R E N C E S

1. Murashko A.V., Kumykova Z.Kh. Chronic venous insufficiency and pregnancy. *Ginekologiya.* 2007; 9 (1): 50-2. (in Russian)
2. Ishchenko A.I., Aleksandrov L.S., Nikonov A.P., Kharnas S.S., Sokolina I.A., Kaptil'nyy V.A., Belova A.V. Rare forms of thrombotic complications in obstetric practice. Arkh. akush. *i gin. im. V.F. Snegireva.* 2014; 1 (2): 50-4. (in Russian)
3. Sokolyan A.V., Murashko A.V., Krechetova L.V., Ziganshina M.M., Sukhikh G.T. The value of an angiogenic growth factor in the pathogenesis of preeclampsia in pregnant women with varicose veins. *Byul. eksper. Biol.* 2008; 145 (4): 464-6. (in Russian)
4. Bar J., Schreiber L., Ben-Haroush A., Ahmed H., Golan A., Kovo M. The placental vascular component in early and late intrauterine fetal death. *Thromb. Res.* 2012; 130: 901-5.
5. Joe D. Coagulation with arrows for negative and positive feedback. UCSD Clinical Chemistry conferences on 14 and 21 October 2014. *https://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation*
6. Kovo M., Schreiber L., Ben-Haroush A., Gold E., Golan A., Bar J. The placental component in early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction. *Prenat. Diagn*. 2012; 32: 632-7.
7. Ogge G., Chaiworapongsa T., Romero R., Hussein Y., Kusanovic J.P., Yeo L. et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J. Perinat. Med*. 2011; 39: 641-52.
8. Simioni P., Campello E. Haemostatic changes in pregnancy. *Rev. Hlth Care.* 2013; 4 (3s): 31.
9. Jeremiah Z.A., Adias T.C., Opiah M., George S.P., Mgbere O. et al. Elevation in D-dimer concentrations is positively correlated with gestation in normal uncomplicated pregnancy. *Int. J. Womens Hlth*. 2012; 4: 437-43.
10. Hui C., Lili M., Libin C., Rui Z., Fang G. et al. Changes in coagulation and hemodynamics during pregnancy: a prospective longitudinal study of 58 cases. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285: 1231-6.
11. Klemente Apumayta Kh.M., Pak S.V., Grechkanev G.O., Zuyev V.M., Sidorova I.S., Murashko A.V. et al. The new method of predicting, diagnosing and monitoring the effectiveness of treatment of chronic placental insufficiency. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine.* 2010; (2): 50-2. (in Russian)
12. Murashko A.V., Ishenko A.I., Magomedova Sh.M., Didikin S.S., Zinovyeva L.V., Pavlova L.A. et al. Experimental treatment of placental insufficiency in animal model (by IGF-1). *Am. J. Clin. Med. Res.* 2016; 4 (2): 34-7. doi: 10.12691/ajcmr-4-2-4
13. Szecsi P.B., Jørgensen M., Klajnbard A., Andersen M.R., Colov N.P., Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb. Haemost*. 2010; 103: 718-27.
14. Thiruvenkatarajan V., Pruett A., Adhikary S.D. Coagulation testing in the perioperative period. *Indian J. Anaesth*. 2014; 58: 565-72.
15. Chandler W.L. Emergency assessment of haemostasis in the bleeding patient. *Int. J. Lab. Hematol*. 2013; 35: 339-43.
16. Van Rheenen-Flach L.E., Zweegman S., Boersma F., Lenglet J.E., Twisk J.W.R., Bolte A.C. A prospective longitudinal study on rotation thromboelastometry in women with uncomplicated pregnancies and postpartum. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol*. 2013; 53: 32-6.
17. Quarterman C., Shaw M., Johnson I., Agarwal S. Intra- and inter-centre standartisation of thromboelastography. *Anaesthesia*. 2014; 69: 883-90.
18. Harr J.N., Moore E.E., Ghasabyan A. et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock.* 2014; 39: 45-9.
19. Caughey A.B., Cahill A.G., Guise J.M., Rouse D. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210: 179-93.
20. Lipe B.C., Dumas M.A., Ornstein D.L. Von Willebrand disease in pregnancy. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 25: 335-58.
21. Silver R.M., Major H. Maternal coagulation disorders and postpartum hemorrhage. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010; 53: 252-64.
22. Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation. *Blood Rev.* 2015; 29 (Suppl. 1): S4-8.
23. Basaran A., Basaran M., Basaran B., Sen C., Martin J. Controversial clinical practices for patients with preeclampsia or HELLP syndrome: a survey. *J. Perinat. Med.* 2015; 43: 61-6.

Поступила 13.11.2016
Принята к печати 30.11.2016