

FYZIOLOGICKÉ ZMĚNY KREVŇÍHO OBRAZU A HEMOKOAGULACE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ.

HEMATOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ V TĚHOTENSTVÍ.

L. Bezdíčková

Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Fyziologické změny krevního obrazu a hemokoagulace jsou výrazem adaptace organismu těhotné ženy na zvýšené metabolické nároky, a zároveň slouží k ochraně před jeho potenciálním poškozením během těhotenství a při porodu. Rovnováha mezi ochrannými funkcemi těchto adaptací a vznikem patologie jejich „přestřelením“ (ať už na podkladě genetické predispozice, nebo sdružením s dalšími vlivy) je velmi křehká. V těhotenství se, vzhledem ke zvýšeným metabolickým nárokům, mohou projevit některé dosud latentní poruchy.

1 Změny krevního obrazu

1.1 Fyziologická „anémie“

Objem plazmy stoupá od 6.–8. týdne těhotenství a dosahuje maxima v 32.–34. týdnu gravidity, do konce těhotenství se potom již příliš nemění. Celkem stoupne o 40–60 %, vzestup je podmíněn vlivem estrogenů a progesteronu na osu renin-angiotensin-aldosteron. Vzhledem k tomu, že objem erytrocytární masy naroste během těhotenství jen o 20–30 % (zprostředkováno zvýšenou sekrecí erytropoetinu), vzniká hemodiluce. Ačkoli koncentrace hemoglobinu klesá o přibližně 10–20 g/l, nejedná se v pravém slova smyslu o anémii (jako chorobný stav). Hemodiluce zlepšuje reologické vlastnosti krve, umožňuje tak lepší průtok krve placentou, a větší objem krve slouží při porodu jako „autotransfuze“ (vyrovnává účinek krevní ztráty). V těhotenství proto obecně platí za dolní hranici normy, pod kterou již stav považujeme za skutečnou anémii, koncentrace hemoglobinu 100 g/l [3]. Naopak absenci poklesu koncentrace hemoglobinu lze považovat za patologickou a vidáme ji u těhotenstvím indukované hypertenze a preeklampsie. S mírnou sekundární polyglobulií (resp. menším poklesem koncentrace hemoglobinu v těhotenství) se setkáváme také u žen – kuřáček. Se stoupající koncentrací hemoglobinu stoupá viskozita krve, a to nejprve lineárně (do koncentrace cca 160 g/l), dále potom exponenciálně (již jen malý další vzestup koncentrace hemoglobinu vede k velkému vzrůstu viskozity, a tím k zhoršení oxygenace). Z hematologických onemocnění jsou vyšší koncentrace hemoglobinu přítomny u pacientek s polycythemia vera (častěji se u nich proto vyskytují potraty, předčasné porody a tromboembolická nemoc v těhotenství); na tuto situaci býváme ale při známé diagnóze před graviditou terapeuticky připraveni. Objem krve se normalizuje 10–14 dní po porodu.

1.2 Leukocytóza, změny v diferenciálním rozpočtu leukocytů

Poprvé byla leukocytóza v těhotenství popsána v roce 1891 (Moleschott a Nasse, Lipsko). Koncentrace leukocytů stoupá během gravidity nad horní hranici normy (10 tis./ml) až k hodnotám kolem 18 tis./ml, během porodu a v časném poporodním období pak až na hodnoty kolem 25 tis./ml. Leukocytóza je zapříčiněna především neutrofilii (rovněž relativní zastoupení neutrofilů může přesahovat 70 %). Reakce je považována za projev stresové myelopoézy na podkladě zvýšené hladiny katecholaminů. Po vaginálním porodu byla také pozorována opožděná apoptóza neutrofilů [4]. Do periferní krve se mohou vyplavovat i méně zralé elementy granulopoezy, od eventuelní chronické myeloidní leukémie tento stav odlišíme stanovením alkalické fosfatázy v leukocytech (u CML snížena). Leukocytóza nad 25 tis./ml v těhotenství by měla být podrobněji vyšetřena (infekce?, diferenciální rozpočet – event. i mikroskopicky k vyloučení hematopatologie). V praxi fyziologická leukocytóza komplikuje diagnostiku infekcí (navíc je fyziologicky zvýšena i sedimentace erytrocytů), jako ukazatel zánětu proto slouží zejména CRP, jehož koncentrace zůstává těhotenstvím neovlivněna. Při relativně zvýšeném zastoupení neutrofilů pozorujeme relativní snížení lymfocytů (nikoliv absolutní, vzhledem k leukocytóze) a bazofilů; eosinofily mohou být mírně zvýšené, ale i snižené.

1.3 Trombocyty

V těhotenství se zvyšuje trombopoéza, vzhledem k hemodiluci zůstává ale koncentrace trombocytů v krvi téměř nezměněna (mírné snížení v rámci normy ve III. trimestru). Mírná trombocytopenie (100–150 tis./ml) nevyžaduje další vyšetření ani terapii, u počtu destiček pod 100 tis./ml je při vyloučení těhotenstvím-indukované hypertenze, preeklampsie/eklampsie, HELLP syndromu nejčastěji způsobena idiopatickou trombocytopenickou purpurou (terapie v péči hematologa).

2 Změny v hemokoagulačním systému

Těhotenství představuje hyperkoagulační stav, jehož cílem je zamezit nadměrným krevním ztrátám během porodu (přesto nejefektivnějším mechanismem stavícím krvácení při porodu je kontrakce myometria). Koncentrace většiny koagulačních faktorů s výjimkou faktoru XI a VIII je v těhotenství zvýšena, koncentrace AT-III, hlavního inhibitoru koagulace, naopak snížena. Hladina fibrinogenu je zvýšena přibližně dvojnásobně (z 3g/l na cca 6g/l). Fibrinolytická aktivita je snížena hlavně díky zvýšené sekreci inhibitoru aktivátoru plasminogenu (PAI-1 endotelovými buňkami a PAI-2 placentou). Snížené jsou i koncentrace proteinu S a C. Hyperkoagulační stav vytváří předpoklady pro vznik hluboké žilní trombózy, zejména u žen s predispozicí (geneticky podmíněný hyperkoagulační stav, obezita, imobilizace, antifosfolipidový syndrom, paroxysmální noční hemoglobinurie, hyperhomocysteinémie, myeloproliferativní onemocnění, malignita, hyperviskozita). Během porodu dochází ke konzumpci destiček a koagulačních faktorů včetně fibrinogenu a k zlepšení fibrinolýzy. Hemostatické parametry se upravují k normě během 4–6 týdnů po porodu, normalizace hladiny proteinu S může trvat i déle. Při podezření na koagulopatii by mělo být komplexní hemokoagulační vyšetření provedeno optimálně až s 3měsíčním odstupem po porodu.

3 Hematologické vyšetření v těhotenství

V prenatální poradně je dle doporučení Sekce perinatální medicíny české gynekologicko-porodnické společnosti provedeno základní laboratorní hematologické vyšetření každé těhotné (krevní skupina, AB0 + Rh faktor v 10.–12. týdnu těhotenství, stanovení anti-Rh protilátek u Rh negativních žen dále ve 20., 28., 36. týdnu, ve 20. a 36. týdnu krevní obraz). Při leukocytóze přesahující fyziologické rozmezí je po vyloučení infekce indikováno mikroskopické vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Posun doleva s možnou toxickou granulací a vakuolizací neutrofilů svědčí pro zánět, při nálezů morfologicky suspektních leukocytů je vhodné vyšetření v hematologické ambulanci. Leukocytóza může být rovněž přítomna u pacientek chronicky užívajících kortikosteroidy. Při zjištění anémie (hemoglobin < 100g/l, hematokrit < 0,30) je vhodné i vyšetření počtu retikulocytů. Nejčastěji bývá anémie těhotných hypoproliferační se snížením retikulocytů (norma 0,5–2,5 %), ve většině případů se jedná o sideropenickou anémii (mikrocytární, hypochromní s MCV < 80 fl, MCH < 25 pg). Anémie z nedostatku železa může být ale i normocytární – hodnota MCV je v těhotenství fyziologicky mírně zvýšena. Tuto diagnózu ověří stanovení sérového železa (snížené), ferritinu (snížený) a transferinu (zvýšený); snížená je i saturace transferinu (< 15 %). Anémie na podkladě deficitu folátu se projeví makrocytózou (MCV > 100 fl) s případnou hypersegmentací leukocytů. Možná je i kombinovaná anémie při deficitu železa a kyseliny listové, u které může být v krevním obraze přítomna jak populace mikrocytární, tak i makrocytární (při pouze počítačovém stanovení krevního obrazu může být průměrný objem erytrocytů normální, patologicky zvýšená je hodnota RDW, v krevním nátěru je zřejmá anizocytóza). Při zjištění trombocytopenie je vhodné zopakování vyšetření, případně mikroskopické stanovení k vyloučení pseudotrombocytopenie (dána nejčastěji aglutinací trombocytů). Hemolýza se projeví hyperbilirubiněmií, elevací laktátdehydrogenázy, zvýšením počtu retikulocytů, snížením sérového haptoglobulinu; u mikroangiopatické hemolýzy provázející HELLP syndrom a DIC jsou přítomny v krevním nátěru odštěpky erytrocytů a schistocyty. Úlomky erytrocytů mohou být někdy hematologickým analyzátozem identifikovány jako trombocyty, je proto vhodné doplnit i mikroskopické stanovení počtu trombocytů. Běžné koagulační testy (aPTT a Quickův test) zůstávají v těhotenství v normálním rozmezí, hyperkoagulační stav lze prokázat trombelastografií. Při klinickém vyšetření vede k podezření na hematologickou příčinu bledost, dusnost, tachykardie, krvácivé projevy, ikterus, alopecie, změny nehtů (třepivost, lomivost, koilonychie poukazují na sideropenii), jazyka, syndrom horní duté žíly, lymfadenopatie (zejména větší než 1,5–2 cm) přetrvávající déle než 2 týdny při vyloučení infekce, hepatosplenomegalie. Ačkoliv jsou maligní hematologická onemocnění (u mladší populace připadají v úvahu zejm. Hodgkinova choroba, non-hodgkinské lymfomy, akutní leukémie, event. chronická myeloproliferativní onemocnění) v těhotenství relativně velmi vzácná, je třeba je především včas diagnostikovat a zahájit terapii; při jakékoli suspekci je proto indikováno vyšetření hematologem.

Literatura:

1. Bain, B.J.: Diagnosis from the blood smear. N. Engl. J. Med. 353:498, 2005.
2. Bremme, K.A.: Haemostatic changes in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Hematology 16:153, 2003
3. Kozák, T.: Vnitřní lékařství, díl IIIb Hematologie. Praha, Galén 2001.

4. Molloy, E.j., O'Neill A.J., et al.: Sex-specific alterations in neutrophil apoptosis: the role of estradiol and progesterone. *Blood*. 102:2653, 2003.
5. Yip R.: Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 72(supl.):272,2000.

*Ludmila Bezdíčková
Šrobárova 50
Praha 10
100 34*