

Gravidita a hemostáza

Mária Hulíková

Centrum hemostázy a trombózy, HEMO MEDIKA s.r.o.

Korešpondenčná adresa: doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD., Centrum hemostázy a trombózy, HEMO MEDIKA s.r.o., Trieda SNP 1, 040 01, Košice, Slovak Republic, tel.: +421 55 789 84 51, e-mail: mhulikova@hemomedika.sk

Publikováno: 31. 10. 2013 Přijato: 1. 9. 2013 Akceptováno: 15. 10. 2013
Actual Gyn 2013, 5, 65-72 ISSN 1803-9588 © 2013, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Hulíková M. Gravidita a hemostáza. Actual Gyn. 2013;5:65-72

PREGNANCY AND HAEMOSTASIS

Review article

Abstract

Physiological pregnancy is accompanied by changes in local and systemic coagulation and fibrinolysis. Haemostasis interferes with the implantation of the blastocyst and placentation. Maintain optimal blood flow placenta, ensures prompt and adequate clotting during the labour. Many coagulation proteins are expressed early in embryonic development and play roles outside of coagulation in cells proliferation and differentiation. Mechanism regulating haemostasis within the placenta remain poorly understood. Disorders of haemostasis are involved in peripartum hemorrhage, gestational thromboembolism and are considered a risk factor for unsuccessful reproduction and pregnancy complications.

Key words: pregnancy, placenta, trophoblast, haemostasis

Prehľadový článok

Abstrakt

Fyziologická gravidita je sprevádzaná zmenami v lokálnej a systémovej koagulácii a fibrinolýze. Hemostáza zasahuje do procesu implantácie blastocysty a placentácie. Udržiava optimálne prekrvenie placenty, zabezpečuje rýchle a adekvátne zrážanie počas pôrodu. Mnohé koagulačné proteíny sú exprimované na začiatku embryonálneho vývoja a hrajú úlohu mimo koaguláciu v proliferácii a diferenciacii buniek. Mechanizmus regulácie v placente nie je dostatočne chápaný. Poruchy hemostázy sa podieľajú na peripartálnom krvácaní, gestačnom tromboembolizme a považujú sa za rizikový faktor neúspešnej reprodukcie a tehotenských komplikácií.

Kľúčové slová: tehotenstvo, placenta, trofoblast, hemostáza

Úvod

Počas fyziologického tehotenstva prebiehajú v koagulácii a fibrinolytickom systéme zmeny. Ide o hyperkoagulačný stav so zvýšenou prokoagulačnou aktivitou a zvýšenou generáciou trombínu. Základnou úlohou hemostázy je udržiavať optimálne prekrvenie placenty a zabezpečiť počas pôrodu rýchle a adekvátne zrážanie s cieľom zastaviť krvácanie a pritom nespôsobiť trombózu. Hemostáza (systémová, placentárna) je nevyhnutná pre udržanie gravidity, implantáciu blastocysty a vývoj placenty. Bunky trofoblastu exprimujú koagulačné komponenty, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi, majú antikoagulačné a antifibrinolytické účinky a regulujú placentárnu hemostázu. Mnohé koagulačné proteíny plodu pôsobia mimo koaguláciu a ovplyvňujú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Normálna implantácia placenty v mieste invázie trofoblastu do špirálových artérií je sprevádzaná tvorbou malého ne-signifikantného množstva fibrínu – výsledok aktivácie koagulácie v uteroplacentárnych cievach. Excesívne ukladanie fibrínu v špirálových artériách poškodí uteroplacentárnu cirkuláciu. Lokálna hemostáza v cievach placenty je kontrolovaná kombináciou faktorov matky a plodu, ktoré kooperatívne regulujú aktivitu koagulačného systému na rozhraní materskej krvi a fetálneho trofoblastu.

Trombofília vyjadruje poruchu, ktorá predisponuje k vzniku trombózy. V gravidite prehĺbuje fyziologickú hyperkoaguláciu, potencuje rozvoj gestačného tromboembolizmu a považuje sa za rizikový faktor neúspešnej reprodukcie a tehotenských komplikácií (rekurentné potraty, intrauterinná retardácia plodu, mŕtvo narodené dieťa, preeklampsia, abrupcia placenty, infertilita). Trombofílii sa pripisuje podiel na neúspešnej in vitro fertilizácii (IVF) a implantácii embrya. Manažment pôrodnickej starostlivosti žien s vrodenu alebo získanou poruchou hemostázy si počas celého tehotenstva vyžaduje špecifické postupy s cieľom znížiť incidenciu a dôsledky pôrodnického tromboembolizmu a tehotenských komplikácií.

Gravidita a hemostáza

Hemostáza je zložitý dynamický proces, komplex interakcií s pozitívnou a negatívnou spätnou väzbou medzi cievnu stenou, krvnými doštičkami, koagulačnými faktormi, inhibítormi koagulácie a fibrinolýzy. Základnou úlohou hemostázy je zabezpečiť v cirkulácii fluidokoagulačnú rovnováhu, zastaviť krvácanie a zabrániť trombóze. Fyziologickú graviditu charakterizuje hyperkoagulačný stav so zvýšenou prokoagulačnou aktivitou a zvýšenou generáciou trombínu. Napriek tomu je incidencia venózneho tromboembolizmu a placentárnej trombózy u tehotných žien relatívne nízka. Generácia trombínu je regulovaná v systémovej hemostáze a lokálne v uteroplacentárnej cirkulácii. Porucha regulácie prispieva k rozvoju trombotických lézií. Zistilo sa, že implantáciu blastocysty a vývoj placenty ovplyvňuje nie len systémová hemostáza, ale predovšetkým hemostáza lokálna maternálna, fetálna, placentárna a expresia receptorov pro antikoagulantov na bunkách trofoblastu.

Vývojová hemostáza

Výsledky experimentálnych štúdií upozorňujú na „vývojovú hemostázu“ a jej novú funkciu v gravidite. Vývojová hemostáza odhalila význam interakcie embryonálnych a materských regulátorov koagulácie. Unikátne zloženie

buniek materských ciev v hemochoriálnej placente otvára otázku lokálnej hemostázy a jej regulácie. Cievny endotel hrá aktívnu úlohu v riadení excesívnej koagulácie prostredníctvom expresie trombo-regulačných molekúl. Rovnako, bunky trofoblastu exprimujú produkty génov, ktoré regulujú lokálne hemostázu vo fetomaternálnom rozhraní. Ide o molekuly, ktoré regulujú a) generáciu trombínu (trombomodulín (TM), endotelový receptor proteínu C (EPCR), inhibítor tkanivovej cesty (TFPI)), b) aktivitu trombínu (glykosaminoglykany - heparán sulfát), c) vasodilatáciu a funkciu trombocytov (oxid dusnatý syntetáza (NO syntetáza), cyklooxygenáza 2 (COX2), prostacyklin syntetáza), d) fibrinolýzu (inhibitor aktivátora plazminogénu (PAI), tkanivový aktivátor plazminogénu (tPA)). Aj keď bunky trofoblastu pochádzajú z odlišnej vývojovej línie ako endotelové bunky, majú podobnú schopnosť podieľať sa na antikoagulačných a fibrinolytických aktivitách. Bunky trofoblastu a plod sú geneticky identické. Koagulácia vo fetomaternálnom rozhraní je regulovaná systémovými koagulačnými faktormi a inými krvnými komponentami matky a bunkovými regulátormi, ktoré sú exprimované na povrchu buniek trofoblastu. Feto-maternálne rozhranie môže byť potencionálnym miestom patologickej koagulácie v protrombotickej placente a produkty trombo-regulačných génov exprimované na bunkách trofoblastu môžu byť potencionálne rizikové faktory nepriaznivých tehotenských výsledkov. Placenta je miestom, kde antikoagulačné vlastnosti produktov fetálnych genov sú nutné pre prežívanie plodu. Bunky trofoblastu regulujú placentárnu hemostázu. Štúdie s geneticky modifikovanými myšami a myšami s deficitom TM, EPCR, TFPI potvrdili tieto hypotézy (1,2).

Paradoxne bunky trofoblastu exprimujú tkanivový faktor (TF). Ako iniciátor koagulácie okamžite inhibuje hemorágie v placentárnom intervillóznom priestore. Moduluje aktivitu buniek zápalu, uvoľňuje reaktívne formy kyslíka, stimuluje uvoľnenie antiangiogenných faktorov z makrofágov. Je nevyhnutný pre embryogenézu, angiogenézu, implantáciu blastocysty a lokálnu placentárnu hemostázu. Koagulačný systém plodu je unikátny z viacerých hľadísk. Koagulačné proteíny sú exprimované na pečefových a endotelových bunkách už počas embryonálneho vývoja. Ovplyvňujú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Pôsobia mimo koaguláciu (3,4).

Úloha hemostázy v placente

Rast placenty je zvýšený pri kontakte maternálnej krvi a fetálnych buniek prostredníctvom koagulačného systému. Výsledkom lokálnej aktivácie koagulácie je generácia trombínu.

Trombín a systém PC

Trombín sa viaže na multifunkčný membránový glykoproteín TM. Komplex trombín – TM inhibuje interakcie trombínu s fibrinogénom, koagulačným faktorom V (FV) a s receptormi trombínu na trombocytoch a súčasne aktivuje proteín C (PC) a trombínom aktivovaný inhibítor fibrinolýzy (TAFI). Aktivácia PC je uľahčená pri väzbe PC na EPCR, ktorý je exprimovaný na tej istej bunke ako TM. Aktivovaný PC (APC) môže iniciovať dve odlišné cesty. APC po uvoľnení z EPCR inaktivuje koagulačné faktory Va a VIIIa a inhibuje ďalšiu generáciu trombínu a aktiváciu koagulačného systému. Tento mechanizmus tvorí základ antiko-

gulačnej aktivity APC. Ak APC ostáva vo väzbe s EPCR, komplex APC-EPCR aktivuje proteolyticky aktivovaný receptor – typ 1 (PAR-1), čo vedie k bunkovej signalizácii podporujúcej rast a diferenciáciu trofoblastu. Porucha v inhibičnom systéme PC (mutácie, deficit, antifosfolipidové protilátky) spustí lokálne proces koagulácie (bez vzniku trombózy) a prostredníctvom PAR-4 a PAR-2 inhibuje proliferáciu buniek trofoblastu a podporuje apoptózu (5). Trombín, TM a systém PC kontrolujú rast a prežítie buniek trofoblastu a udržiavajú antikoagulačné vlastnosti placentárnych buniek. Odhalená nová funkcia inhibičného systému PC (odlišná od koagulačnej) je nevyhnutná pre normálnu funkciu placenty a udržanie tehotenstva. Zvýšená generácia trombínu je implikovaná do patogenézy tehotenských komplikácií.

Vplyv trombocytov na vývoj a funkciu placenty

Účinok aktivovaných trombocytov na placentáciu je odlišný od ich hemostatickej funkcie. Materské trombocyty na povrchu endovaskulárneho trofoblastu aktivované extracelulárnou matrix (kolagén typ IV, fibronektin) uvoľňujú solubilné faktory (chemoatraktanty/chemokíny), prostredníctvom ktorých podporujú migráciu a diferenciáciu extravilózneho trofoblastu, indukujú morfológické zmeny a expresiu integrínu alfa₁ v extravilóznom trofoblaste. Podporujú infiltráciu trofoblastu do špirálových artérií, a tak prispievajú k fyziologickému remodelingu ciev. Trombocyty sú zahrnuté do skorého štádia implantácie embrya. Pre úspešnú placentáciu je dôležitá interakcia placentárneho TM s trombocytmi. Nadmerná aktivácia trombocytov negatívne ovplyvňuje vývoj a funkciu placenty a vedie k zvýšenej fetálnej strate. Ide o alternatívnu aktiváciu trombocytov a) prostredníctvom bunkového signálu - PAR-4 vo fetomaternálnom rozhraní, alebo b) protrombotické defekty génov plodu môžu lokálne aktivovať materské trombocyty u žien bez trombofilie (6).

Trofoblastové mikropartikule (TMP)

TMP majú kľúčovú úlohu v lokálnom procese hemostázy. Trofoblast produkuje TF nesúce mikropartikule (MP), ktoré sú akumulované v intravilóznom priestore, alebo prechádzajú do cirkulácie matky. Súčasne maternálne MP z rôznych buniek (endotelové bunky, leukocyty, trombocyty,

monocyty) osídli placentárny intravilózný priestor, kde spolu s MP trofoblastu ovplyvňujú lokálne placentárnu hemostázu. Pri tehotenských vaskulárnych komplikáciách je zvýšená hladina a trombogénnosť maternálnych aj placentárnych MP – **Obr. 1** (7,8).

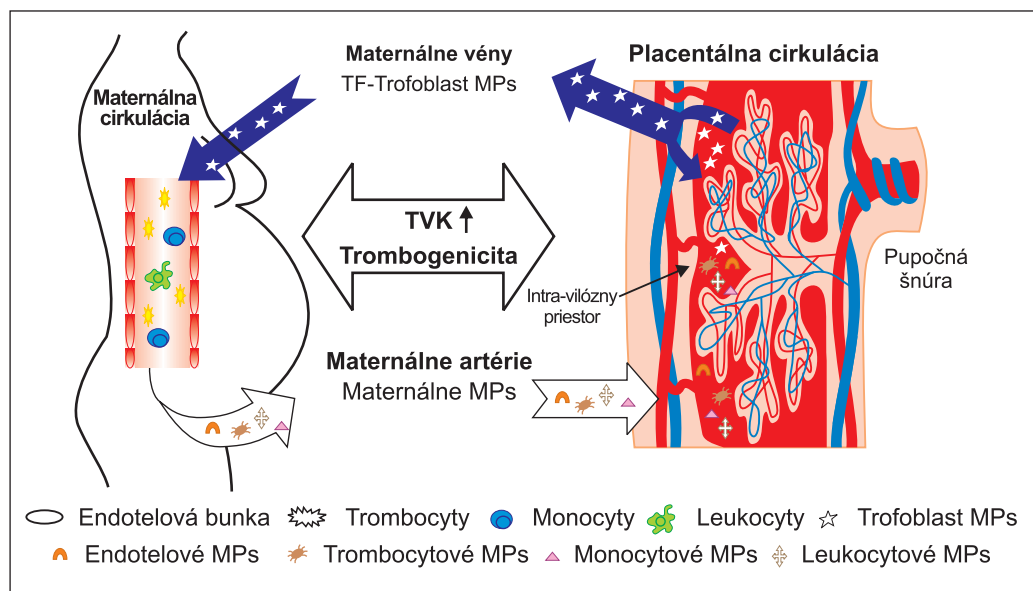
Placentárna rovnováha medzi TF a inhibítorom tkanivovej cesty (TFPI)

Placenta (syncytiotrofoblast) je bohatým zdrojom TF. Vysoké hladiny TF sú regulované TFPI, EPCR a TM, aby sa zabezpečila rovnováha medzi TF s prokoagulačným účinkom a TFPI s antikoagulačným účinkom. Nedostatočná inhibícia TF poškodí implantáciu, aktivuje placentárnu hemostázu, zvýši sa lokálna prokoagulačná aktivita čo nepriaznivo ovplyvní vývoj embrya. Porucha TF-TFPI rovnováhy je implikovaná do patogenézy tehotenských komplikácií – **Obr. 2** (9).

Regulácia hemostázy v placente

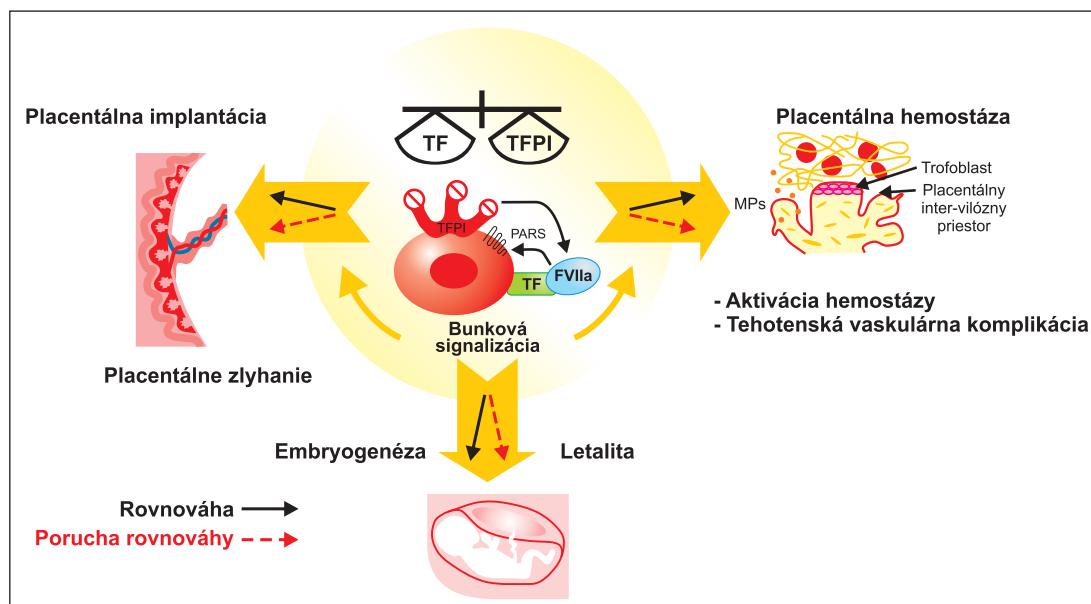
Mechanizmus regulácie hemostázy v placente nie je dostatočne chápaný. Dôkazy zvýšenej aktivácie koagulácie/fibrinolýzy v uteroplacentárnej a systémovej cirkulácii a trombotických lézií v placente u žien s preeklampsiou a inými tehotenskými komplikáciami viedli k úvahám o hlavnej úlohe trombofilie v patofyziológii týchto stavov. Ukázalo sa, že trombofilia je len jeden z mnohých faktorov. Hemostáza je napríklad dôležitou súčasťou obranných systémov organizmu, ktoré sa aktivujú pri pôsobení celého radu patofyziologických mechanizmov ako odpoveď na rôzne stimuly.

Koagulácia a zápal sú v úzkom vzťahu. Koagulačná kaskáda sa spustí po odhalení TF v mieste poškodenia. TF je bohato exprimovaný v decidui. Invázia decidua v prvom trimestri extravilóznymi bunkami trofoblastu je sprevádzaná lokálnou generáciou trombínu, ktorý okamžite aktivuje trombocyty a umožňuje konverziu fibrinogénu na fibrín, ako ochrana pred lokálnou hemorágiou. Súčasne sa spustia zápalové procesy, produkcia zápalových cytokínov (tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α), endotoxin, CD40), ktoré indukujú expresiu TF na povrchu leukocytov (najmä monocytov), čím potencujú koagulačnú kaskádu. Mediátory zápalu (interleukín-6 (IL-6)) zvýšia počet a aktiváciu trombocytov. Tento proces zosilní systémový pro-



Obr. 1 Model pre úlohu mikropartikulí v placento-maternálnej cirkulácii:

trofoblast produkuje TF nesúce MP počas diferenciácie, ktoré sa dostávajú cez deciduálne vény do maternálnej cirkulácie; maternálne MP osídli intravilózný priestor, kde spoločne s MP trofoblastu lokálne ovplyvňujú placentárnu hemostázu (8).



Obr. 2 Placentárna rovnováha TF-TFPI: rovnováha TF-TFPI môže ovplyvniť embryogenézu, placentárnu implantáciu a placentárnu hemostázu; porucha rovnováhy TF-TFPI v bunkách placenty môže poškodiť placentárnu implantáciu, môže aktivovať koaguláciu a môže spôsobiť tehotenské vaskulárne komplikácie (9).

koagulačný stav, charakteristický pre graviditu. Musí byť prísne lokálne regulovaný, aby sa predišlo nekontrolovanej trombóze. Progresívne zvýšenie systémovej hladiny PC v prvej polovici tehotenstva sa podieľa na regulácii hemostázy. APC reguluje aj zápalový systém (supresia TNF- α , expresia zápalových cytokínov, inhibícia translokácie nukleárneho faktora proteinom C).

Proteoglykany (PG). PG exprimované v placente majú antikoagulačné, protizápalové a proangiogénne vlastnosti. Redukovaná expresia PG sa podieľa na zvýšenej generácii trombínu v placente a môže nepriaznivo ovplyvniť angiogenézu a zápalovú odpoveď u žien s tehotenskými komplikáciami (preeklampsia, intrauterinná retardácia plodu).

Endotel. Dysfunkcia endotelu v kombinácii s hyperkoaguláciou vedie ku vzniku intravaskulárnych mikrotrombov. Vzniká ischemia, pristupuje oxidatívny stres a prehĺbuje sa dysfunkcia endotelu. Tento circulus vitiosus udržiava trombózu v uteroplacentárnej cirkulácii. To vedie k placentárnym léziám, ktoré pozorujeme u žien s tehotenskými komplikáciami (preeklampsia, abrupcia placenty, IURP, mŕtvy plod). V patogenéze tehotenských komplikácií sa

dysfunkcii endotelu pripisuje väčší význam ako vrodenej trombofílii (10).

Zmeny v hemostáze počas fyziologického tehotenstva
Zmeny v koagulácii a fibrinolytickom systéme sú nevyhnutné pre optimálne prekrvenie placenty a udržanie jej funkcie. Zároveň chránia ženu pred excesívnym krvácaním/vykrvácaním počas pôrodu. Z pohľadu hematológa ide o získaný „fyziologický hyperkoagulačný stav“, stav podobný diseminovanej intravaskulárnej koagulácii (DIK) nízkeho stupňa so zvýšeným rizikom tromboembolizmu. Zmeny v hemostáze sú uvedené v **Tab. 1**.

Trombocyty

Gestačná trombocytopenia (GT) sa považuje za fyziologickú odpoveď na tehotenstvo. Je výsledkom hemodilúcie, zvýšenej deštrukcie, DIK nízkeho stupňa a uteroplacentárnej cirkulácie. Pokles trombocytov je kompenzovaný zvýšeným objemom a zvýšenou aktiváciou. Vyskytuje sa v treťom trimestri. Priebeh GT je asymptomatický s úpravou trombocytov počas 7 dní po pôrode. Epidurálna anes-

Tab. 1 Zmeny v hemostáze počas fyziologického tehotenstva

Hemostáza	Zvýšené	Znížené	Bez zmeny
Systémová			
Koagulačné faktory	II, V, VII, VIII, IX, X, XII	XIII, XI	
Antikoagulačné faktory	solubilný TM	PS	PC, AT
Adhezívne proteíny	vWF		
Fibrinolytické proteíny	PAI-1, PAI-2, TAFI	t-PA	
Tkanivový faktor		monocyty TF	solubilný TF
Mikropartikuly	MP		
Lokálna placentárna	TF	TFPI	

TM (trombomodulín), PS (protein S), PC (protein C), AT (antitrombín), vWF (von Willebrandov faktor), PAI (inhibitor aktivátora plazminogénu), TAFI (trombínom aktivovaný inhibitor fibrinolýzy), t-PA (tkanivový aktivátor plazminogénu), TF (tkanivový faktor), TFPI (inhibitor tkanivovej cesty)

tézia je bezpečná pri počte trombocytov $> 80 \times 10^9/l$.

Koagulačný systém. Koncentrácia koagulačných faktorov VII, V, VIII, IX, X, XII, von Willebrandovho faktora (vWF), trombínu a fibrinogénu je signifikantne zvýšená počas celého tehotenstva. Najvýraznejšie zmeny sú v treťom trimestri. Faktor XIII je vo včasnom štádiu gestácie zvýšený, postupne klesá na 50 % v čase pôrodu. Faktor XI je znížený, pravdepodobne zo zvýšenej konzumpcie a/alebo ide o fyziologické zníženie ako protiváha pri zvýšení ostatných koagulačných faktorov. Zaujímavé zmeny vykazuje TF. Lokálne v placentе a myometriu je koncentrácia TF signifikantne zvýšená. Ak by krvácanie mohlo ohroziť rastúci plod, TF okamžite iniciuje lokálne koagulačnú kaskádu s cieľom zabezpečiť rýchlu formáciu koagula. Expresia TF na monocytoch je znížená, aby nedošlo k systémovej aktivácii zrážania a trombóze.

Inhibitory koagulácie. Zmeny koagulačných faktorov sú súčasne sprevádzané zmenami v inhibičnom systéme, okrem antitrombínu (AT). Heparín kofaktor II a alfa₁ anti-trypsin sú zvýšené. TM je kontinuálne zvýšený počas celého tehotenstva s rýchlym poklesom po pôrode. Hladina voľného proteínu S (PS) je významne znížená. Nie je jasné, či sa deficit PS podieľa na hyperkoagulácii a zvýšenej incidencii tromboembolizmu. Inhibitor APC je znížený. Aktivita PC nie je gestáciou významne zmenená, tendenciu k zvýšeniu má v druhom trimestri tehotenstva. U viac ako 50 % fyziologických gravidít sa od 20. týždňa vyvíja získaná rezistencia na APC. Predpokladá sa, že zmeny v koncentrácii prirodzených inhibítorov slúžia na udržanie rovnováhy koagulácie a fibrinolýzy. TFPI reguluje hladinu TF a lokálnu placentárnu hemostázu. Nižšia hladina TFPI sa zistila počas pôrodných bolestí.

Fibrinolýza počas tehotenstva. Fibrinolýza kontroluje prokoagulačnú odpoveď. Je znížená v treťom trimestri a počas pôrodu. Normalizuje sa po pôrode placenty. Antigén tPA zvýšený na začiatku gravidity postupne klesá a hodinu po pôrode stúpa na pôvodné fyziologické hodnoty. PAI – typ 1 (PAI-1) uvoľňovaný z endotelových buniek a placenty sa zvyšuje len počas neskorších fáz tehotenstva. PAI – typ 2 (PAI-2), ktorého primárnym zdrojom je placenta (vilózne bunky), je detekovateľný v plazme počas prvého trimestra tehotenstva a výrazne sa zvyšuje počas celého tehotenstva. TAFI je zvýšený v treťom trimestri gravidity. Zvýšená hladina D diméru počas fyziologického tehotenstva neznamená DIK, ale skôr súvisí so zmenenou fibrinolýzou. Predpokladá sa, že zdrojom D diméru je maternica (11,12).

Zmeny v hemostáze pri pôrode

Koagulačná aktivita je najvyššia v čase pôrodu placenty, pri uvoľnení veľkého množstva tromboplastínu, ktorý stimuluje tvorbu koagula na zastavenie maternálneho krvácania. Súčasne sa aktivuje fibrinolýza. Lokálna hemostáza s formáciou fibrínu prebieha vždy simultánne s kontrakciami maternice. Pôrodnické komplikácie môžu nekontrolovane aktivovať hemostázu s následným rozvojom DIK a multiorgánového zlyhania.

Zmeny v hemostáze po pôrode

Okamžite po pôrode sa zvýši aktivita fibrinolytického systému s cieľom „clean up“. Predtým suprimovaný tPA sa zvýši a hladina alfa₂ antiplazmínu klesá. To vedie k zvýšeniu plazmínu a akcelerácii fibrinolýzy. Rýchle zmeny od

supresie k zvýšenej fibrinolýze sú nevyhnutné, ale zároveň nesú so sebou vyššie riziko peripartálneho a hlavne popôrodného krvácania (1,2). Zmeny v hemostáze počas šestonedelia sú podobné zmenám po rozsiahlych operáciách.

Trombocyty sú v čase pôrodu placenty mierne znížené. K úprave dochádza na druhý až piaty deň po pôrode. Po pôrode cisárskym rezom sa môže vyvinúť reaktívna trombocytóza.

Hladina AT sa po pôrode v priebehu dvoch týždňov signifikantne zvýši. Okamžite po pôrode počas troch dní stúpa hladina PC. Hladina celkového a voľného PS signifikantne stúpa od prvého dňa šestonedelia. Celkový PS sa normalizuje v priebehu prvého týždňa. Hladina voľného PS stúpa pomaly a referenčné hodnoty nedosahuje ani v piatom týždni šestonedelia. Koagulácia a fibrinolýza zvyčajne normalizujú počas 3–6 týždňov po pôrode (13).

Trombofília a gravidita

Trombofília významne potencuje zmeny v tkanivovej ceste a celom systéme hemostázy a fibrinolýzy a nie je prekvapením, že sa trombofilný stav často prvýkrát klinicky manifestuje v tehotenstve.

Vrodená a získaná trombofília niekoľko násobne zvyšuje riziko tromboembolizmu v gravidite a šestonedelí a považuje sa za rizikový faktor neúspešnej reprodukcie a tehotenských komplikácií (rekurentné potraty, intrauterinná retardácia plodu, mŕtvo narodené dieťa, preeklampsia, abrupcia placenty, infertilita). Najčastejšie vrodené trombofilie sú deficit prirodzených inhibítorov zrážania (AT, PC, PS), faktor V Leiden, mutácia protrombínu 20210, mutácia methylenetetrahydrofolát reduktázy (MTHFR) C677T. O úlohe zvýšenej hladiny PAI-1, deficitu faktora XII (FXII) a mutácii PAI-1, FXII, FXIII, fibrinogénu v patogenéze tehotenských komplikácií nie je dostatok informácií. Antifosfolipidový syndróm je najčastejšou získanou trombofiliou. Je asociovaný s tepnovou/žilovou trombózou a tehotenskými komplikáciami.

Trombofília a venózný tromboembolizmus (VTE) v gravidite

Zvýšené riziko VTE je výsledkom stázy (znížený venózný prietok – mechanická obštrukcia uterom, zvýšený venózný objem, znížená mobilita, viskozita, vaskulárna rezistencia), hyperkoagulácie, poškodenia cievnej steny (uvoľnenie tromboplastínu a TF do cirkulácie) a celého radu vrodených faktorov (vrodená trombofília), získaných faktorov (získaná trombofília, obezita, kľúčové žily, zápal, sepsa, nefrotický syndróm a pod.) a faktorov, ktoré sú špecifické pre graviditu (vek > 35 rokov, cisársky rez, preeklampsia, abrupcia placenty, multipara, ovariálna hyperstimulácia) (14). Rizikové faktory pre vznik trombózy zo strany pacientky sú uvedené v **Tab. 2**.

Vrodená trombofília a tehotenské komplikácie

Úloha trombofilie pri tehotenských komplikáciách je predmetom diskusií a kontroverzných názorov. Väčšina žien s trombofiliou má fyziologické tehotenstvo. Vysoké percento žien s tehotenskými komplikáciami má trombofiliu, ale asociácia a kauzalita je sporná. Priame dôkazy asociácie sa odvolávajú na vysokú prevalenciu trombofilie u žien s tehotenskými komplikáciami. Nepriame dôkazy asociácie sa opierajú o laboratórny a histologický nález (aktivácia

Tab. 2 Rizikové faktory pre vznik trombózy zo strany pacientky

1. Chirurgické výkony	11. Perorálne kontraceptíva obsahujúce estrogény
2. Trauma (horné alebo dolné končatiny)	12. Srdcové alebo respiračné zlyhanie
3. Imobilita, paréza	13. Zápalové ochorenia čreva
4. Malignity	14. Nefrotický syndróm
5. Terapia karcinómov (hormonálna, CHT, RTG terapia)	15. Myeloproliferatívne ochorenia
6. Anamnéza trombózy hlbokých žíl (VTE)	16. Paroxysmálna nočná hemoglobínúria
7. Vek > 40 rokov	17. Obezita (BMI > 30)
8. Tehotenstvo a popôrodné obdobie	18. Fajčenie
9. Vrodená alebo získaná trombofília	19. Kľúčové žily
10. Selektívne modulátory estrogénnych receptorov	20. Centrálny žilový katéter

systémovej/lokálnej koagulácie, agregácia trombocytov v trofoblaste, zvýšený komplex trombín – antitrombín, zvýšená hladina tromboxanu, znížená hladina prostacyklínu, stimulácia endotelu, mikrotromby v placentе, ischémia/infarkt placenty, trombóza intervilózných, špirálových artérií). Avšak tieto zmeny nie sú špecifické, sú aj u žien bez trombofílie. Tehotenské komplikácie sú takmer vždy asociované s ischemickými léziami, infarkt placenty a trombózou placentárnych ciev. Príčinou je porucha uteroplacentárnej cirkulácie, ktorej etiológia je multifaktoriálna a trombofília je len jeden z faktorov, ktoré sú implikované do patogenézy týchto stavov (15,16).

Hemostáza a implantácia embrya

Jedna z hypotéz o neúspešnej implantácii embrya uvažuje o úlohe vrodenej a získanej trombofílie. Predpokladá sa vplyv koagulácie (excesívna aktivácia koagulácie potencovaná trombofiliou, znížený fibrinolytický potenciál) na vývoj trofoblastu, nezávisly od trombotického mechanizmu. Lokálna hyperkoagulácia a mikrotrombóza v mieste implantácie vedie k poruche uteroplacentárnej cirkulácie zodpovednej za zlyhanie implantácie embrya.

Hemostáza a preeklampsia

Preeklampsia je chorobou viacerých teórií a hypotéz. Jedna z teórií upozorňuje na dysfunkciu endotelu a dysbalanciu hemostázy. Dysfunkcia endotelu vedie k zvýšenej expresii TF a zvýšenému uvoľneniu kyslíkových radikálov a antiangiogenných faktorov. Porušená je aj interakcia trombocytov s endotelovou bunkou. Výsledkom sú depozity fibrínu, lokálna aktivácia hemostázy na bunkách syncytiotrofoblastu, uteroplacentárna trombóza, placentárna ischémia a infarkt placenty. Zmeny v hemostáze a fibrinolýze zahŕňajú zvýšenú expresiu prokoagulačných proteínov (PAI, vWF, fibronektín, TM), zníženú koncentráciu antikoagulačných proteínov (AT, PC, PS), zvýšenú konzumpciu FVIII, zvýšený obrat fibrinogénu, zvýšený komplex trombín - antitrombín (TAT), fragmenty 1+2 (F1+2), zvýšenú hladinu plazminogénu a trombocytopeniu.

Intrauterinná retardácia plodu (IURP)

Predpokladá sa, že hemostáza zasahuje aj do procesu IURP. Kľúčovú úlohu má angiostatin – antiangiogénny peptid, ktorý je generovaný z plazminogénu. Častým nálezom je trombotizácia intervilózneho priestoru, aktivácia trombocytov perivilózne, lokálna aktivácia hemostázy na cytotrofoblaste a znížená lokálna antikoagulačná aktivita pri

Tab. 3 Asociácia trombofílie s tehotenskými komplikáciami

Trombofília	Tehotenské komplikácie
FV Leiden	strata plodu II., III. trimester, IURP, abrupcia placenty, preeklampsia, predčasný pôrod, VTE
FII 20210	VTE, preeklampsia, IURP, abrupcia placenty
Antitrombín	VTE, mŕtvo narodené dieťa, potrat, preeklampsia, abrupcia placenty, IURP
Protein C, protein S, protein Z	VTE, rekurentné potraty, preeklampsia, neskorá strata plodu, abrupcia placenty, IURP
Hyperhomocysteinémia	preeklampsia, abrupcia placenty, IURP, rekurentné potraty
Sticky platelet syndróm	tromboembolizmus, rekurentná reprodukčná strata
Hyperfibrinogénémia	placentárna nekróza/trombóza
FXIII	neúspešná reprodukcia
Antifosfolipidový syndróm	arteriálna/venózna trombóza, infertilita, IVF zlyhanie, skorá strata plodu, rekurentné potraty
Polymorfizmus TM, EPCR	rekurentné potraty
Polymorfizmus PAI	rekurentná neúspešná reprodukcia, preeklampsia, inhibícia invázie a diferenciácie trofoblastu

FV Leiden (Faktor V Leiden), IURP (intrauterinná rastová retardácia plodu), VTE (venozny tromboembolizmus), FII 20210 (Faktor II 20210), FXIII (faktor FXIII), TM (trombomodulín), EPCR (endotelový receptor proteínu C), PAI (inhibitor aktivátora plazminogénu), IVF (in vitro fertilizácia)

alterovanej funkcii glykozoaminoglykánov (GAG)/PG v placente.

Asociácia trombofílie s tehotenskými komplikáciami je uvedená v **Tab. 3** (16-18).

Získaná trombofília a tehotenstvo

Antifosfolipidový syndróm (APS) a antifosfolipidové protilátky (APA)

Prítomnosť APA (antikardiolipinové a anti- β_2 -glykoproteínu 1) a/alebo lupus antikoagulans sú laboratórne entity antifosfolipidového syndrómu. Klinická manifestácia APS v gravidite zahŕňa mŕtvy plod, predčasný pôrod v/alebo po 34. týždni tehotenstva, alebo spontánne potraty pred 10. týždňom tehotenstva. S APS súvisia aj ďalšie tehotenské komplikácie. APS je asociovaný s placentárnou vaskulárnou trombózou, decíduálnou vaskulopatiou, s depozitmi fibrínu v intervillóznom priestore a infarktom placenty. Tieto patologické zmeny vedú k intrauterinnej retardácii plodu, preeklampsii, placentárnej insuficiencii, abrupcii placenty, strate plodu, predčasnému pôrodu. Mechanizmus účinku APA je rôznorodý. APA ovplyvňujú endotelové bunky, apoptózu, funkciu trombocytov, syntézu prostaglandínov, aktivitu PC, PS, EPCR, funkciu proteínu Z (PZ), aktiváciu komplementu s následným uvoľnením TNF- α , sprostredkujú disrupciu anexínu A5 a jeho neschopnosť viazať sa na povrch trofoblastu, čo spôsobí placentárnu trombózu, nekrózu a stratu plodu. APA redukujú aj kvantitu anexínu. Iný potencionalný mechaizmus APA podporovaný experimentami in vitro vysvetľuje, že APA inhibujú diferenciaciu trofoblastu a placentáciu (19-22).

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK)

DIK je stav charakterizovaný systémovou aktiváciou koagulácie s tvorbou fibrínových depozít a okluzívnych intravaskulárnych mikrotrombov bez špecifickej lokalizácie. Depozity fibrínu sa podieľajú na multiorgánovom zlyhaní. Akútna peripartálna koagulopatia (DIK) sprevádza niektoré gynekologicko-pôrodnické komplikácie: preeklampsia, predčasné odlúčenie placenty, zadržaný mŕtvy plod, septický potrat, embólia plodovou vodou, alebo retinovaná placenta. Do cirkulácie sa dostáva TF uvoľnený z placenty, produkty koncepcie, plodová voda, kde účinkujú ako potentný aktivátor koagulácie. Generácia trombínu prebieha cez vonkajšiu cestu TF/IIa a simultánne sa vyskytuje depresia inhibičného mechanizmu (deficit AT, PC, PS). Fibrinolýza vedie k produkcii D dimérov a degradačných produktov fibrínu (DPF), ktoré interferujú s kontraktilitou uteru a/alebo funkciou trombocytov. Zmenená degradácia fibrínu spôsobená vysokou hladinou cirkulujúceho PAI sa podieľa na zvýšení intravaskulárnych depozitov fibrínu. Masívna aktivácia koagulácie vedie ku konzumpcii trombocytov, koagulačných faktorov (konzumpčná koagulopatia) so závažným krvácaním (23,24).

Heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (HNMH), VTE a tehotenské komplikácie

Špecifický a komplexný účinok HNMH na koagulačný plazmatický systém, endotelové bunky, fibrinolýzu a hemoreológiu pri minimálnej interakcii s trombocytmi je zárukou vysokej antikoagulačnej účinnosti. HNMH sú v prevencii a liečbe VTE u tehotných žien efektívne a bezpečné. Ich užívanie pri tehotenských komplikáciách je sporné a je predmetom búrlivých diskusií. Účinok HNMH

Tab. 4 Mechanizmus konzumpčnej koagulopatie v gravidite

1. <i>Poškodenie cievneho endotelu</i> Preeklampsia Hypovolemický šok Septický šok
2. <i>Uvoľnenie tkanivového faktora</i> Abrupcia placenty Embólia plodovej vody Zadržaný mŕtvy plod Placenta accreta
3. <i>Produkcia prokoagulačných faktorov</i> Fetomaternálne krvácanie Fosfolipidy Inkompatibilná transfúzia krvi Sepsa Intravaskulárna hemolýza

je multifaktoriálny. Nezávisle od antikoagulačného účinku na maternálne a placentálne cievy, HNMH podporujú invazivnosť a diferenciaciu trofoblastu. Zistilo sa, že heparín blokuje väzbu APA na bunky trofoblastu a chráni fosfolipidy trofoblastu. Predchádza apoptóze buniek trofoblastu indukovanej APA. Moduluje TFPI v trofoblastoch. Príaznivo ovplyvňuje hemostatickú odpoveď na kontrolovanú ovariálnu stimuláciu a znižuje riziko trombózy. Okrem toho, moduluje mnohé iné fyziologické procesy, ktoré sú potrebné pre apozíciu, adhérenciu a implantáciu blastocysty. Aktivuje receptory rastových faktorov HGF (hepatocyte growth factor), EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), ktoré sú nevyhnutné pre prežívanie trofoblastu a podporujú invazivnosť. HNMH zvyšujú produkciu hormónov placenty (estriol, placentálny laktogén, progesteron, chorion gonadotropín). Kontrolujú tkanivé poškodenia fetomaternálnej interferencie. Heparín inhibuje cytotoxicitu prirodzených NK buniek, bráni adhezii leukocytov, inhibuje aktiváciu komplementu. V súčasnosti stále prebiehajú štúdie, ktoré skúmajú úlohu HNMH v prevencii spontánnych potratov u žien s trombofiliou a bez trombofílie a v prevencii tehotenských komplikácií (preeklampsia, intrauterinná retardácia, odlúčenie placenty). Mimoriadne očakávané sú výsledky štúdií o úlohe HNMH pri infertilite, zlyhaní implantácie embrya a pri opakovanom zlyhaní IVF (25,26).

Záver

Hemostáza v gravidite je jedinečný systém z viacerých hľadísk. Okrem základnej úlohy zabezpečiť prekrvenie placenty, zastaviť krvácanie pri pôrode a nespôsobiť trombózu má hemostáza nezastupiteľnú úlohu pri vývoji placenty, implantácii blastocysty a udržaní tehotenstva. Nové poznatky o vývoji hemostázy plodu, o úlohe koagulačných proteínov mimo koaguláciu pri proliferácii a diferenciacii buniek trofoblastu, o úlohe regulátorov koagulácie v uteroplacentárnej cirkulácii môže prispieť k pochopeniu patofyziológie rekurentných potratov a tehotenských vaskulárnych komplikácií. Etiológia tehotenských komplikácií je multifaktoriálna. Trombofília potencuje zmeny v hemostáze počas tehotenstva, ale je len jeden z rizikových faktorov tehotenských komplikácií.

Literatúra

1. Kashif M, Isermann B. Role of the coagulation system in development. *Thrombosis Research*. 2013; 131(Suppl.1):S14-S17
2. Higgins JR, Walshe JJ, Darling MR, et al. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(2):520-6
3. Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus. *Thromb Res*. 2005;115(Suppl.1):55-63
4. O Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(3):385-96
5. Sood R, Sholl L, Iserman B, et al. Maternal Par4 and platelets contribute to defective placenta formation in mouse embryos lacking thrombomodulin. *Blood*. 2008;112:585- 591
6. Sato Y, et al. Platelet-derived soluble factors induce human extravillous trophoblast migration and differentiation, platelets are a possible regulator of trophoblast infiltration into maternal spiral arteries. *Blood*. 2005;196:428-35
7. Smith S, Francis R, Guilbert L, Baker PN. Growth factor rescue of cytokine mediated trophoblast apoptosis. *Placenta*. 2002;23:322-30
8. Simak J, Gelderman MP. Cell membrane microparticles in blood and blood products: potentially pathogenic agents and diagnostic markers. *Transfus Med Rev*. 2006;20:1-26
9. Holmes VA, Wallace JMW. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochemical Society Transactions*. 2005;33:428-432
10. Kashif M, Hellwig A, Hashemolhosseini S, et al. Nuclear factor erythroid-derived 2 (Nfe2) regulates JunD DNA-binding activity via acetylation: a novel mechanism regulating trophoblast differentiation. *J Biol Chem*. 2012;287:5400-11
11. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. 2004;114:409-14
12. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(2):125-130
13. Prisco D, Ciuti G, Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. *Haematologica reports*. 2005;1(10):1-5
14. Zotz RB, Gerhard A, Scharf RE. Thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2007;119(Suppl.1):S9-S11
15. Mannucci PM, Duga S. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*. 2004;104:1243-52
16. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev*. 2003;17:7-14
17. James DK, Steer PJ, Weiner CP. High-Risk Pregnancy: Management Options. 3rd edn, Elsevier, 2006:1606-23
18. Middeldorp S. Trombophilia and pregnancy complications: cause or association? *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl.1):276-282
19. Mytopher K. Acquired hemophilia A presenting post partum. *CMAJ*. 2007;177(4):339-341
20. Greaves M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research*. 2009;123(Suppl.2):S4-S9
21. Rand JH, Arslan AA, WU XX, et al. Reduction of circulating Annexin A5 levels and resistance to Annexin A5 anticoagulans activity in women with recurrent spontaneous pregnancy losses. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:182-188
22. Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol*. 2001;5:389-404
23. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis and management: Guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002;8:1-31
24. Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and acute haematological management. *Blood Rev*. 2009;23:167-176
25. Hills FA, Abrahams VM, et al. Heparin prevent programmed cell death in human trophoblast. *Hum Reprod*. 2006;12(4):237 – 243
26. Gris JC, Mercier E, Quere I, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004;103:3695-3699