

Trombofilní stavy v porodnictví – II. část

M. Procházka, M. Geierová, J. Procházková, M. Lubušký

Souhrn: Celá řada studií je zaměřena na vztah mezi přítomností trombofilie a výskytem závažných komplikací těhotenství. Vzhledem k závažnosti těchto stavů probíhá rovněž intenzivní výzkum v oblasti trombotických komplikací fetoplacentárního řečiště. Příkladem postižení cév placentárního lůžka je akutní ateróza. Je charakterizována přítomností pěnových buněk, fibrinoidní nekrózy a perivaskulárního lymfocytárního infiltrátu. Léze bývá často nalézána u těhotných s preeklampií, růstovou retardací plodu a také u předčasných porodů. Omezený průtok spirálními arteriemi vede k infarzaci přilehlého okrsku placenty. Trombotické příhody jsou popisovány také ve fetální části oběhu. Histopatologicky zahrnují hemoragickou endovaskulitidu, obliterující endarteritidu, fibromuskulární sklerotizaci a fibrinoidní vaskulopatii. Výsledkem je nález tzv. avaskulárních klků. Trombotizace intervillózního prostoru bývá při mikroskopickém vyšetření nalézána poměrně často a její výskyt stoupá směrem k termínu porodu. Současný stav našeho poznání vztahu trombofilních mutací v etiologii porodnických komplikací neumožňuje ve většině případů učinit jednoznačný závěr. Je však možno na základě dnešních poznatků vyvodit, že nejsilnější asociace je mezi přítomností trombofilii a pozdních potratů, dále rizikem vzniku preeklampsie a růstové retardace plodu.

Klíčová slova: trombofilie – těhotenství – trombofilní mutace

Summary: A series of studies is targeted at the relationship between the presence of thrombophilia and the occurrence of serious gravidity complications. Due to the seriousness of these conditions an intensive research is also made in the field of thrombotic complications of fetoplacental vascular bed. An example of the disease of placental vascular bed is acute atherosclerosis. It is characteristic by the presence of foam cells, fibrinoid necrosis and perivascular lymphocyte infiltration. The lesion is often found at the pregnant women with preeclampsia, fetal growth retardation and also at premature parturitions. Restricted spiral artery blood flow leads to the infarction of adjacent placental area. Thrombotic events are described also in fetal circulation. Histopathologically they include the hemorrhagic endovascularitis, endarteritis obliterans, fibromuscular sclerotisation and fibrinoid vasculopathy. The result is a finding of so-called avascular villuses. The thrombotization of intervillous area is often found at microscopic examination and its occurrence increases with approaching date of parturition. In most cases, the contemporary state of our knowledge of thrombophile mutations in etiology of obstetric complications does not allow to make an unambiguous conclusion. However, based on contemporary knowledge it is possible to deduce that the strongest association is between the presence of thrombophilias and late abortions, further between the development of preeclampsia and fetal growth retardation.

Key words: thrombophilia – gravidity – thrombophile mutations

Úvod

V současné době je zaměřena celá řada studií na vztah mezi přítomností trombofilie a výskytem závažných komplikací těhotenství. Do etiopatogenetické souvislosti bývají dávány především opakované potrácení, intrauterinní úmrtí plodu, růstová retardace plodu a preeklampsie. Vzhledem k závažnosti těchto komplikací a jejich podílu na celkové mateřské i neonatální morbiditě a mortalitě probíhá rovněž intenzivní výzkum v oblasti trombotických komplikací fetoplacentárního řečiště.

Cévy v oblasti uložení placenty vykazují u patologicky probíhajících těhotenství celou řadu změn [29,7] Tyto odchylky však často bývají nespecifické, a ne vždy jsou trombotického charakteru. Například v experimentálních studiích bylo prokázáno, že antifosfolipidové protilátky mohou indukovat akceleraci odumírání buněk trofoblastu, a omezit tak trofoblastickou invazi [43]. Podobně i zvýšená hladina homocysteinu může vyvolávat apoptózu trofoblastu [12].

Za fyziologických okolností vyvolává kontakt extravillózního trofoblastu s tkání mateřských spirálních arterií změny, které jsou naprosto nezbytné pro zdárný průběh těho-

tenství. Nejdůležitější změnou je migrace endovaskulárního trofoblastu do stěny spirálních arterií, postupné nahrazování endotelu a vytváření čepů okolo jejich vyústění do intervillózního prostor. Tyto změny zároveň s redukcí svalové a elastické složky cévní stěny, umožňují účinnou regulaci tlaku krve v intervillózních prostorech [28]. Změny probíhají v průběhu těhotenství ve dvou fázích.

Postižení cév placentárního lůžka

Porucha vaskulatury v oblasti uložení plodového lůžka může být omezena pouze na intramyometrální úseky spirálních arterií. Tato lokalizace je typická pro abnormální průběh druhé vlny trofoblastické invaze mezi 16.–22. týdnem těhotenství. Jsou-li patrné změny po celé délce spirálních arterií od jejich odstupu z radiální arterie až po vyústění do intervillózního prostor, svědčí to pro poruchu migrace trofoblastu již v 1. fázi, tedy mezi 6.–12. týdnem těhotenství. Tato insuficientní transformace spirálních arterií v nízkoodporové řečiště neumožňuje adekvátní krevní zásobení intervillózního prostor [28]. I přes rozsáhlý výzkum v této oblasti není stále příčina insuficientní migrace trofoblastu známa.

Dalším typem postižení cév placentárního lůžka je akutní ateróza (obr. 1, 2). Je charakterizována přítomností pěnových buněk, fibrinoidní nekrózy a perivaskulárního lymfocytárního infiltrátu. Pěnové buňky mohou obliterovat lumen cév a způsobit trombózu mateřských cév. Tento histologický obraz je při imunohistochemickém vyšetření charakterizován přítomností značného množství lipoproteinů a představuje nosič pro aterogenní a trombogenní apoprotein a low-density lipoprotein (LDL).

Léze bývá často nalézána u těhotných s preeklampií, růstovou retardací plodu a také u předčasných porodů. Omezený průtok spirálními arteriemi vede k infarzaci přilehlého okrsku placenty (obr. 3).

Postižení cév placenty

Trombotické příhody jsou popisovány také ve fetální části oběhu. Dřívější termín „trombóza fetálních cév“ je nyní nahrazován názvem „trombotická vaskulopatie plodu“ (TVP). Toto označení lépe vystihuje širokou škálu histopatologických obrazů, která zahrnuje hemoragickou endovaskulitidu, obliterující endarteritidu, fibromuskulární sklerotizaci a fibrinoidní vaskulopatii. Výsledkem je nález tzv. avaskulárních klků,

kteří při rozsáhlejší postihnutí vytvářejí ostře ohraničená ložiska, většinou trojúhelníkovitého tvaru s bazí na choriální ploténce. Mikroskopicky pak nalézáme ve vrcholu této léze trombotizovanou cévu.

Zatímco vztah porodnických komplikací a trombofilie matek je v současné době podroben intenzivnímu výzkumu, o souvislostech s koagulačními poruchami plodu toho je známo velmi málo. TVP bývá často spojována s přítomností trombofilních stavů plodu a má velmi vážné klinické důsledky.

Kraus et al [32] popisují zvýšený výskyt postižení CNS včetně mozkové obrny u dětí, kde byla prokázána trombotizace fetální části oběhu na podkladě trombofilii. Redline et al [47] prokázali na souboru 29 případů statisticky významnou souvislost mezi přítomností závažných komplikací, jako jsou růstová retardace a asfyxie plodu, a výskytem avaskulárních klků. Ariel et al [4] v recentní práci na dobře definovaném souboru 64 novorozenců, testovaných na trombofilii, jejichž placenta byla podrobena extenzivnímu histopatologickému vyšetření,

však neprokázali statisticky významný rozdíl ve výskytu placentárních cévních lézí ve skupinách dětí s a bez trombofilie.

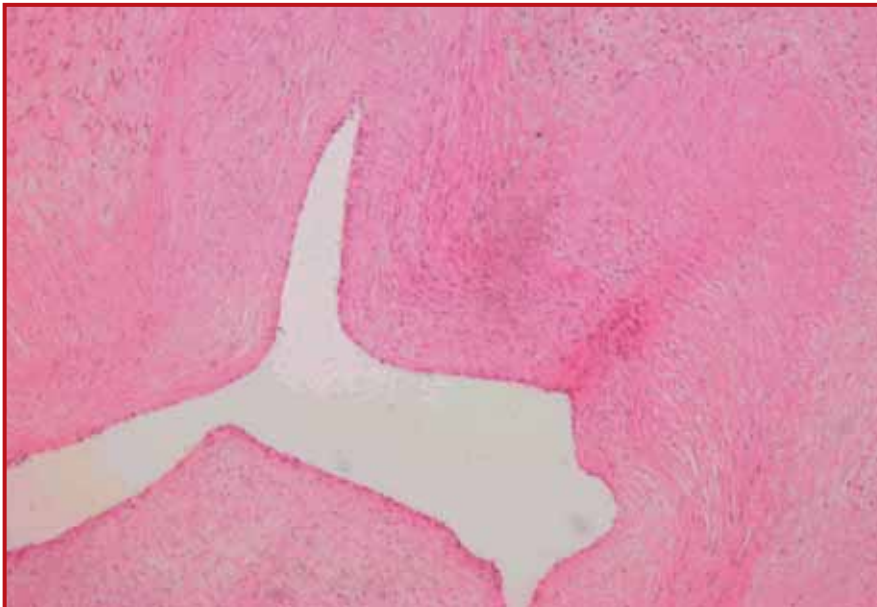
Trombotizace intervilózního prostoru

Trombotizace intervilózního prostoru bývá při mikroskopickém vyšetření nalézána poměrně často a její výskyt stoupá směrem k termínu porodu. Při podrobnějším histopatologickém, imunologickém a molekulárním vyšetření bývají při rozboru složení trombu nalézány elementy mateřské i fetální. Trombotizace je tedy místem kontaktu částí mateřského i fetálního oběhu. Při nálezů velkého množství trombů v intervilózním prostoru uvažujeme o úniku fetálních erytrocytů placentou a možné fetomaternální transfuzi. Při významné fetální anémii nejasné etiologie tak může histologické vyšetření placenty pomoci k odhalení příčiny anémie plodu.

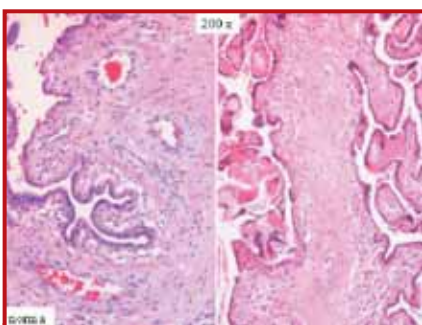
Dalším velmi častým nálezem je zmnožený perivilózní fibrinoid (obr. 4). Tento nález je však bez většího klinického významu. Při rozsáhlém postižení placenty (30 %) však bývá popisován vyšší výskyt růstové retardace plodů a intrauterinních úmrtí [30]. Makroskopicky nalézáme většinou nepravidelně utvářená rozsáhlá bělavá ložiska, která při mikroskopickém rozboru vykazují excesivní zmnožení fibrinoidu v intervilózních prostorách mezi placentárními klků. V některých případech bývá zmnožení fibrinoidu nalézáno v okolí klků při bazální ploténce. V tomto případě hovoříme o infarzaci mateřského lůžka (maternal floor infarction); (obr. 5). Příčina zvýšeného ukládání fibrinoidu v intervilózních prostorách není přesně známa. Předpokládá se však, že podkladem je reparativní proces jako odpověď na zvýšenou apoptózu trofoblastických buněk [36].

Trombofilie a postižení cév fetoplacentárního řečiště

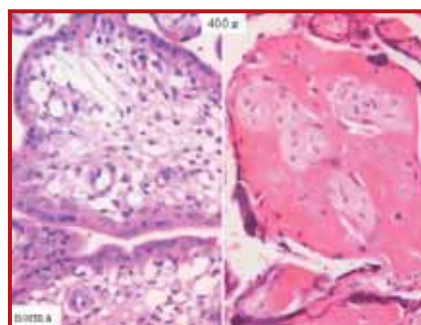
Závažné porodnické stavy jako preeklampsie, intrauterinní růstová retardace plodu, abrupce placenty a úmrtí plodu in utero jsou doprovázeny podobnými histopatologickými nálezy [29]. Patologické nálezy u těchto komplikací zahrnují většinou přítomnost infarzace a trombotizaci v některé části fetoplacentárního řečiště. Trombofilní stavy podmíněné různými prokoagulačními patofyziologickými mechanismy bývají rovněž dávány do souvislosti s výše zmíněnými perinatologickými problémy, proto se tímto problémem v současné době zabývá celá řada studií.



Obr. 1. Akutní ateroskleróza – skleroticky ztlustělé cévy se zúženým průsvitem.



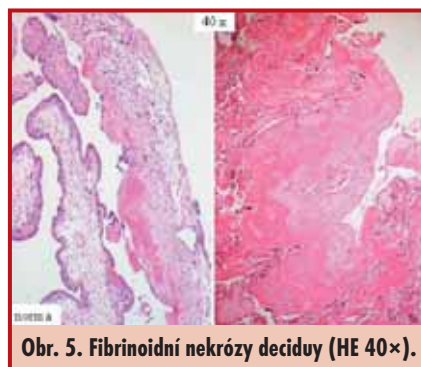
Obr. 2. Sklerotická obliterace cév v kmenovém choriovém ktku (HE 200×).



Obr. 4. Perivilózní fibrinoid se zaniklými drobnými fibrozními choriovými ktky (HE 400×).



Obr. 3. Rozsáhlý starší infarkt placentární tkáně.



Obr. 5. Fibrinoidní nekrózy deciduy (HE 40×).

1. Mutace faktoru V-Leiden (FVL)

Geneticky podmíněná mutace koagulačního faktoru V-Leiden je dávana do souvislosti s celou řadou porodnických komplikací (tab. 1). Zatímco v případě hluboké žilní trombózy je u heterozygotů v graviditě jednoznačně prokázáno zvýšené riziko (OR 8,5–9,3), u ostatních závažných stavů tomu tak není. Studie zaměřené na výskyt FVL u preeklampsií vykazují značně rozdílné výsledky od vysoce signifikantních (Kupferminc et al: OR 4,6–5,3) [33] až po zcela negativní (Shaughnessy, De Grooth: OR 1,0, resp. 1,1). Alfírevic [3] ve své metaanalýze 18 studií dochází k riziku OR 1,6 95 % CI (1,2–2,1) u heterozygotů FVL.

Vzhledem k velké geografické diverzitě výskytu FVL je rozdílnost výsledků pravděpodobně podmíněna různým typem populace, na níž byly studie prováděny, odlišností typu studie a zejména strukturou a výběrem kontrolního souboru. Podobné rozdíly najdeme i u ostatních sledovaných komplikací. V případě opakovaných potratů nachází OR 0,9–4,0. Metaanalýza zaměřená na výskyt časných a pozdních potratů prokázala, že nosičství FVL je spojeno s OR 2,0 95 % CI (1,13–3,58) u časných potratů a OR 7,83 95 % CI (2,83–21,67) u potratů druhotrimestrálních [49].

Růstová retardace plodu (IUGR) může být vyvolána příčinami mateřskými, fetálními a poruchami funkce placenty. Mezi mateřské příčiny patří také vrozené či získané trombofilie spojené s chronickou cévní nedostatečností. Mezi etiologické činitele z tzv. placentárních příčin můžeme počítat např. chronické odloučení části plodového lůžka s restrikcí fetoplacentárního oběhu a rozsáhlé infarzace placenty. Také vztah IUGR k trombofilii zůstává kontroverzní. Důkazem jsou práce švédských autorů [38,39] na totožném vzorku populace s rozdílným typem designu studie. Výsledek retrospektivní studie prokázal OR 2,4 (1,2–4,5), zatímco rozsáhlá prospektivní studie s neselektovanou rozsáhlou kontrolní skupinou vykázala OR 0,8 (0,4–1,6). Situace je ještě složitější u dalších porodnických komplikací vzhledem k velmi nízké frekvenci výskytu. V případě abrupce placenty udává Alfírevic et al [3] ve své metaanalýze OR 6,7 95 % CI (2,0–21,6) pro heterozygotní formu Leidenské mutace. Obtížnost interpretace výsledků jednotlivých studií také dokazují data 2 studií stejného designu provedené na švédské a české populaci, které byly řešeny v rámci našeho grantového úkolu. Výskyt heterozygotní formy FVL byl ve skupinách s abrupcí placenty 15,7 %, resp. 12,3 %, v kontrolních skupinách bylo ale

Tab. 1. Studie zabývající se vztahem FV-Leiden u jednotlivých porodnických komplikací.

	Studovaná skupina	Kontrolní skupina	OR	Typ studie	Power
Žilní trombóza v graviditě					
Gerhardt (2000)	52/119	18/233	9,3 (5,1–16,9)	R	49 %
Martinelli (2002)	22/119	6/232	8,5 (3,5–21,7)	R	24 %
Preeklampsie					
De Grooth (1999)	16/163	15/163	1,1 (0,5–2,3)	R	53 %
Shaughnessy (1999)	15/283	11/200	1,0 (0,4–2,1)	R	53 %
Lindqvist (1998)	10/65	43/466	1,8 (0,9–3,8)	R	48 %
Kim (2001)	15/250	12/253	1,3 (0,6–2,8)	R	48 %
Morrison (2002)	17/394	8/163	0,9 (0,4–2,1)	R	46 %
Dizon Town. (1996)	14/158	17/403	2,2 (1,1–4,6)	R	45 %
Lindqvist (1999)	5/44	252/2340	1,1 (0,4–2,7)	P	45 %
Kupferminc (2000)	15/63	8/126	4,6 (1,8–11,6)	R	27 %
Nagy (1998)	13/69	5/71	3,1 (1,0–9,7)	R	22 %
Kupferminc (1999)	9/34	7/110	5,3 (1,8–15,6)	R	22 %
Lindoff (1997)	11/50	5/50	2,5 (0,8–7,9)	R	21 %
Růstová retardace plodu					
Lindqvist (1999)	9/88	261/2131	0,8 (0,4–1,6)	P	71 %
Infante-Riv. (2002)	22/488	18/470	1,2 (0,6–2,2)	R	66 %
Lindqvist (1998)	16/75	43/423	2,4 (1,2–4,5)	R	54 %
Erhardt (2000)	4/56	46/665	1,0 (0,4–3,0)	R	38 %
Kupferminc (1999)	5/44	7/110	1,9 (0,6–6,3)	R	23 %
Abrupce placenty					
Procházka (2003)	16/102	270/2366	1,5 (0,9–2,6)	R	73 %
Opakované potracení					
Rai (2001)	59/904	12/150	0,9 (0,4–2,0)	P	63 %
Sarig G (2002)	36/145	11/145	4,0 (1,8–8,8)	R	43 %
Ridker (1998)	9/113	16/437	2,3 (1,0–5,2)	R	37 %
Brenner (1999)	11/106	24/76	4,0 (1,8–8,8)	R	37 %
Younis (2000)	15/78	8/139	3,9 (1,6–9,7)	R	29 %
Potraty ve II. trimestru					
Lindqvist (1999)	6/270	66/2210	0,7 (0,3–1,7)	R	64 %
Rai (2001)	15/207	12/150	0,8 (0,4–1,5)	R	49 %
Tal (1999)	10/48	14/214	3,8 (1,6–9,1)	R	30 %
Mrtvý plod					
Gris (1999)	15/232	13/928	4,9 (2,3–10,4)	R	33 %
Meinardi (1999)	16/228	6/121	1,3 (0,4–3,7)	R	30 %
Preston (1996)	5/141	6/395	2,4 (0,7–7,9)	R	22 %

(P = prospektivní, R = retrospektivní)
Power = dvojnásobné riziko při 5% hladině významnosti v dané kontrolní skupině

Tab. 2. Studie zabývající se vztahem mezi mutací protrombinu G20210A a porodnickými komplikacemi.

	Studovaná skupina	Kontrolní skupina	OR	Power
Žilní trombóza v graviditě				
Martinelli (2002)	7/119	7/232	2,0 (0,7–5,9)	27 %
Preeklampsie				
Kupferminc (1999)	7/97	7/236	2,5 (0,9–7,4)	25 %
Kupferminc (2000)	7/80	5/156	2,9 (0,9–9,4)	21 %
Grandone (1999)	10/70	9/216	3,8 (1,5–9,9)	27 %
De Groot (1999)	5/163	6/163	0,8 (0,2–2,8) 2,1 (1,2–3,6)	27 %
Růstová retardace				
Infante-Riv. (2002)	12/489	11/471	1,1 (0,5–2,4)	46 %
Kupferminc (2000)	11/72	5/156	5,4 (1,8–16,3)	20 %
Opakované potracení				
Sarig G (2001)	8/145	11/145	0,7 (0,2–2,0)	42 %
Reznikoff (2001)	20/260	7/240	2,8 (1,2–6,7)	32 %
Mrtvý plod				
Gris (1999)	2/232	5/464	0,8 (0,2–4,1)	22 %

zastoupení této mutace 10,2 % resp. 5,1 %. Při statistickém porovnání obou souborů dojdeme u švédského souboru k OR 1,5 95 % CI (0,9–2,7), zatímco pro naši populaci vychází OR 2,61 95 % CI (1,14–5,94) [46].

Vyhodnocení rizika vztahu antepartálního úmrtí a trombofilních mutací je, vzhledem k našetřím poměrně nízkému výskytu této komplikace, rovněž velmi obtížné. Analýza pěti studií ze zabývajících se touto problematikou, z nichž pouze 1 měla více než 100 pacientů, stanovila pro heterozygotní formu OR 6,1 95 % CI (2,8–13,2) [3].

2. Protrombin G20210A

Mutace genu kódujícího protrombin (faktor II) koagulační kaskády G20210A vede k jeho zvýšené hladině. Mutace popsaná Poortem v roce 1996 bývá rovněž dávana do etiologické souvislosti s výskytem závažných porodnických komplikací (tab. 2).

Vzhledem k poměrně nízké prevalenci této mutace (1–2 %) je však vyhodnocení možných rizik pro těhotné ještě obtížnější než u Leidenské mutace. Studie zabývajících se vztahem této mutace a preeklampsie vykazují mírné až středně vysoké riziko OR 2,1–3,8. Podobně je tomu u růstové retardace plodu a opakovaného potrácení. Alfrevic et al [3] ve své metanalýze došli pro IUGR k OR 5,7 95 % CI (1,2–27,4) pro heterozygotní formu G20210A a v případě abrupce placenty dokonce OR 28,9 95 % CI (3,5–236,7).

3. Polymorfismus C677T metylen-tetrahydrofolatreduktáza (MTHFR)

Termolabilní varianta C677T genu pro MTHFR je spojena s lehce až středně zvýšenou hladinou homocysteinu, zejména pokud je přítomen deficit kyseliny listové. Mechanismus, jakým aminokyselina homocystein zvyšuje riziko trombózy, není přesně znám. Laboratorní testy prokázaly homocysteinem indukované změny povrchu endotelu a odlišné jsou i vlastnosti přirozených antikoagulantů. Výskyt této mutace je v evropské populaci poměrně častý, ale např. v africké populaci činí méně než 2 %. V těhotenství dochází fyziologicky ke snížení hladiny homocysteinu, avšak za určitých okolností může docházet k jeho zvýšení, a tím i podílu na etiologii trombotických komplikací v těhotenství (tab. 3).

U většiny studií nacházíme pouze mírně zvýšené riziko jednotlivých porodnických komplikací. Rovněž Alfrevicova metaanalýza [3] prokázala pro hyperhomocysteinemii u placentární abrupce OR 3,5 95% CI

(1,5–8,1), homozygotní forma C677T a riziko IUGR 5,0 95 % CI (1,8–13,8).

Vzhledem ke všeobecně oblíbenému užívání multivitaminových preparátů obsahujících kyselinu listovou a vitaminy skupiny B dále nebezpečí této mutace klesá.

4. Ostatní trombofilní stavy

Svou četností v populaci jsou podstatně méně frekventované, ale pokud se s nimi setkáme, představují rovněž velmi závažný zdravotní problém. Deficit proteinu C, S a deficit antitrombinu představují střední až vysoké riziko jak žilní trombózy u těhotných, tak riziko vzniku porodnických komplikací. Profylaktický a terapeutický přístup je vždy individuální na základě osobní a rodinné anamnézy. Vzhledem k velkému riziku možných komplikací volíme při potvrzení diagnózy většinou profylaxi LMWH, event. substituci v případě antitrombinu.

Závěr

Současný stav našeho poznání vztahu trombofilních mutací v etiologii porodnických komplikací neumožňuje ve většině případů učinit jednoznačný závěr. Stále není zcela jasné, v jakém rozsahu přispívají trombofilie ke vzniku preeklampsie, placentární abrupce, antepartálního úmrtí plodu, opakovaného potrácení či růstové retardace plodu. Protichůdné závěry a výsledky jednotlivých

epidemiologických studií vyplývají většinou z malých vzorků vyšetřené populace. Je tedy třeba dále rozšířit vyšetřované populační vzorky a sestavit studie s dostatečnou statistickou výpovědní hodnotou. Další nesrovnalosti pravděpodobně pramení z geneticky podmíněné různorodosti vyšetřovaných kohort v jednotlivých zemích. Riziko, které trombofilní mutace představují pro vznik určité porodnické komplikace, se liší u jednotlivých populací. Je však možno na základě dnešních poznatků vyvodit, že nejsilnější asociace je mezi přítomností trombofilii a pozdních potratů, dále rizikem vzniku preeklampsie a IUGR. Patofyziologický mechanismus, jakým trombofilie přispívají ke vzniku těchto komplikací, zdaleka není znám. Velmi pravděpodobně se na etiologii porodnických komplikací podílejí i další vrozené a získané faktory a dále určitý vliv zevního prostředí.

S dále se zdokonalující laboratorní technikou se objevují stále nové poznatky a jsou nalézány nové trombofilní mutace (PAI-1, mikropartikelule, destičkové mutace), které mohou přispět k našemu poznání etiologie trombotických stavů. Je velmi pravděpodobné, že ani dnes všechny mutace ještě neznáme.

Složitost situace dokresluje fakt, že stejně závažnou komplikací, např. těžkou preeklampsií, nalezeneme u ženy s i bez trombofilních mutací nebo nám známých riziko-

Tab 3. Studie zabývajících se vztahem mezi MTHFR a porodnickými komplikacemi.

	Studovaná skupina	Kontrolní skupina	OR	Power
Žilní trombóza v graviditě				
Gerhardt (2000)	11/114	20/212	1,0 (0,5–2,2)	53 %
Grandone (1998)	8/42	34/213	1,2 (0,5–2,9)	43 %
McColl (2000)	3/52	19/158	0,45 (0,1–1,6)	40 %
Preeklampsie				
Kim (2001)	33/281	41/360	1,0 (0,6–1,7)	87 %
O'Shaughnessy (1999)	31/283	23/200	0,95 (0,5–1,7)	76 %
Grandone (1999)	20/70	36/216	2,0 (1,05–3,8)	58 %
Kupferminc (1999)	22/97	21/236	3,0 (1,6–5,8)	50 %
Powers (1999)	15/99	14/114	1,3 (0,6–2,8)	46 %
Livingstone (2001)	9/110	7/97	1,1 (0,4–3,2)	30 %
Růstová retardace				
Infante-Rivard (2002)	45/490	35/467	1,2 (0,8–2,0)	89 %
Kupferminc (1999)	12/44	9/110	4,2 (1,6–10,8)	27 %
Abrupce placenty				
Kupferminc (1999)	3/20	9/110	2,0 (0,5–8,1)	20 %
Opakované potrácení				
Sarig (2001)	17/145	19/145	0,9 (0,4–1,8)	60 %
Foka (2000)	6/80	15/100	0,5 (0,2–1,2)	45 %
Brenner (1999)	14/76	11/106	2,0 (0,8–4,6)	37 %
Carp (2002)	14/108	7/82	1,6 (0,6–4,2)	30 %
Holmes (1999)	14/173	6/67	1,1 (0,4–2,8)	29 %
Mrtvý plod				
Gris (1999)	49/232	73/464	1,4 (0,96–2,1)	93 %
Kupferminc (1999)	2/12	21/110	0,8 (0,2–4,2)	20 %

vých faktorů. Je tedy pravděpodobné, že ani ostatní možné etiologické činitele ještě dnes neznáme přesně.

Ještě složitější je situace v případech profylaxe, resp. léčby trombofilních stavů. V současné době nemáme dostatečné množství informací, které by podporovaly jednotnou strategii při postupu ať už preventivním či léčebným. Vycházíme vždy z individuálního přístupu k těhotné, z její osobní a rodinné anamnézy. Přes nedostatek „evidence-based“ – důkazů však benefit antikoagulační léčby LMWH u pacientky s trombofilii a závažnou anamnézou vysoce převyšuje možná rizika, a to zdravotní i ekonomická.

Práce byla podpořena grantem IGA MZD. NH/6986-3 2002.

Tab. 1, 2, 3 jsou p vzaty a upraveny se souhlasem autora dle Lindqvist P. Ärtlig trombofil och graviditet. Kjellberg U 2004: 19–33, Sweden.

Obrazový materiál z archivu autora.

Literatura

- Abildgaard U. Antithrombin and related inhibitors of coagulation. In: Poller L (ed) Recent advances in blood coagulation. Edinburgh: Churchill Livingstone 1981: 151–73.
- Alfirević Z, Mousa HA, Martlew V et al. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 753–59.
- Alfirević Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynaecology and Reproductive Biology* 2002; 101: 6–14.
- Ariel I, Anteby E, Hamani Y et al. Placental pathology in fetal thrombophilia. *Hum Pathol* 2004; 35: 729–33.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369 (6475): 64–7.
- Björk I, Olsson S, Shore J. Molecular mechanisms of the acceleratin effect of heparin on the reactions between antithrombin and the clotting proteinases. In: Lane D, Lindahl U, eds. Heparin: chemical and biological properties, clinical applications. London: Edward Arnold 1989: 229–55.
- Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynaecol Annu* 1972; 1: 177–91.
- Braulke I, Pruggmayer M, Melloh P et al. Factor XII (Hageman) deficiency in women with habitual abortion: new subpopulation of recurrent aborters? *Fertil Steril* 1993; 59 (1): 98–101.
- Comp PC, Nixon RR, Cooper MR et al. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984; 74(6): 2082–8.
- Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 (3): 1004–8.
- Dahlbäck B, Stenflo J. A natural antikoagulant pathway: proteins C, S, c4b-binding protein and thrombomodulin. In: Bloom A, Forbes C, Thomas D, Tuddenham E (eds). *Haemostasis and thrombosis*. London: Churchill Livingstone 1994: 671–98.
- Di Simone N, Maggiano N, Caliendo D et al., Homocysteine induces trophoblast cell death with apoptotic features. *Biol Reprod* 2003; 28: 1129–34.
- Dizon Townson DS, Nelson LM, Easton K et al. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (4 Pt 1): 902–5.
- Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (4): 1042–8.
- den Heijer M, Koster T, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334(12): 759–62.
- de la Calle M, Usandizaga R, Sancha M et al. Homocysteine, folic acid and Bgroup vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107 (2): 125–34.
- de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC et al. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (11): 1248–54.
- Egeberg O. On the natural blood coagulation inhibitor system. Investigations of inhibitor factors based on antithrombin deficient blood. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 14 (3–4): 473–89.
- Ehrenforth S, Ludwig G, Klinke S et al. The prothrombin 20210 A allele is frequently co-inherited in young carriers of the factor V Arg 506 to Gln mutation with venous thrombophilia. *Blood* 1998; 91 (6): 2209–10.
- Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125 (12): 955–60.
- Gilabert J, Fernandez JA, Espana F et al. Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and antithrombin III) in severe preeclamptic states and in users of oral contraceptives. *Thromb Res* 1988; 49 (3): 319–29.
- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68 (5): 1370–3.
- Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C et al. Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Thromb Haemost* 1997; 77 (6): 1096–103.
- Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995; 73 (1): 151–61.
- Hirsh J, Piovella F, Pini M. Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med* 1989; 87 (3B): 34S–38S.
- Inbal A, Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29 (2): 171–4.
- Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med* 2000; 51: 169–85.
- Khong TY, De Wolf F, Robertson WB et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1049–59.
- Khong TY. Placental vascular development and neonatal outcome. *Seminars in Neonatology* 2004; 9: 255–63.
- Khong TY. What's in fibrin? *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5: 106–7.
- Khong TY, Hague WM. The placenta in maternal hyperhomocysteinemia. *BJOG* 1999; 106 (3): 273–8.
- Kraus FT, Acheen VI. Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy. *Hum Pathol* 1999; 98: 1195–9.
- Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340 (1): 9–13.
- Kupferminc MJ, Fait G, Many A et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (1): 45–9.
- Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA et al. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996; 76 (5): 651–62.
- Levy R, Nelson DM, To be, or not to be, that is the question. Apoptosis in human trophoblast. *Placenta* 2000; 21: 1–13.
- Lindqvist P, Dahlbäck B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: A population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (4): 595–9.
- Lindqvist PG. Thesis: "Risk Estimation and Prediction of Preeclampsia, IUGR, and Thrombosis in Pregnancy". University of Lund 1999.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B et al. Factor V Q506 Mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss – a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69–73.
- Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Laila JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108 (1): 45–9.
- Many A, Elad R, Yaron Y et al. Third trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 684–7.
- McColl MD, Ramsay JE, Tait RC et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78 (4): 1183–8.
- McIntyre JA. Antiphospholipid antibodies in implantation failures. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49: 221–9.
- Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16 (6): 742–8.
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348 (9032): 913–6.
- Procházka M, Hapbach C, Maršál K. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *Br J Obstet and Gynaecol* 2003; 110: 462–466.
- Redline RW, Pappin A. Fetal thrombotic vasculopathy: the clinical significance of extensive avascular villi. *Hum Pathol* 1995; 26: 80–5.
- Rai R, Shlebak A, Cohen H et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001; 16 (5): 961–5.
- Rey E, Kahn SR, David M et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta analysis. *Lancet* 2003; 361: 901–8.
- Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998; 79 (4): 706–8.
- Rose VL, Kwaan HC, Williamson K et al. Protein C antigen deficiency and warfarin necrosis. *Am J Clin Pathol* 1986; 86 (5): 653–5.
- Rosenberg RD. Actions and interactions of antithrombin and heparin. *N Engl J Med* 1975; 292 (3): 146–51.
- Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75 (3): 387–8.

54. Seligsohn U, Berger A, Abend M et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 1984; 310 (9): 559–62.

55. Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87 (1): 106–12.

56. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73 (1): 87–93.

57. van Pampus MG, Koopman MM, Wolf H et al. Lipoprotein(a) concentrations in women with a history of severe pre-eclampsia – a case control study (see comments). *Thromb Haemost* 1999; 82 (1): 10–3.

58. Verspyck E, Le CD, Goffinet F et al. Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. *BJOG* 2002; 109 (1): 28–33.

59. Vicente V, Rodriguez C, Soto I et al. Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. *Am J Hematol* 1994; 46 (2): 151–2.

MUDr. Martin Procházka, Ph.D.¹
MUDr. Marie Geierová²
MUDr. Jana Procházková³
MUDr. Marek Lubušský Ph.D.¹

¹Porodnicko-gynekologická klinika
LF UP a FN, Olomouc

²Ústav patologické anatomie
LF UP a FN, Olomouc

³Hematoonkologická klinika
LF UP a FN, Olomouc